

# Des médicaments pour le traitement de l'usage nocif d'alcool et de l'alcoolodépendance

Pierre Poloméni / psychiatre, service d'addictologie, Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis (Sevran)

*Il existe une actualité et un futur des médicaments de la dépendance à l'alcool... Cette simple affirmation donne de l'espoir face à une pathologie grave, aux conséquences désastreuses... Là où l'échec et l'impuissance s'imposaient, on envisage maintenant, associée au travail de fond, psychologique, comportemental, social, une action médicamenteuse.*

Aujourd'hui, une fois sortie de la phase « facile » du sevrage avec l'aide du diazépam (recommandations internationales), seuls trois médicaments ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour prévenir la rechute :

– Aotal® (acamprosate), porté par l'habitude, le peu de toxicité, de nombreuses études positives, une méta-analyse et une revue Cochrane, est marqué en pratique clinique par une efficacité modeste (10 à 20% d'amélioration du taux d'abstinence à 6 mois par rapport au placebo) ;  
– Revia® (naltrexone) semble posséder un potentiel fort en matière d'addictologie. Le mécanisme de la naltrexone est le blocage de certains récepteurs morphiniques interférant avec le désir d'alcool. C'est donc un antagoniste opiacé, agissant sur une des clés du système de la récompense, au point qu'il puisse être aussi recommandé dans le jeu pathologique. On observe un certain potentiel, des perspectives, et une efficacité inconstante en clinique alcoolologique pour éviter la « rechute » en cas de réalcoolisation.

– Esperal® (disulfirame) garde certains adeptes. Il pourrait retrouver un intérêt du fait de certains essais positifs dans le traitement de l'addiction à la cocaïne. Mais la violence punitive de la réaction antabuse (flush, malaise, anxiété, troubles neurovégétatifs, hypotension artérielle) la faible observance et ses effets indésirables en limitent l'utilisation.

L'irruption du baclofène dans cette pharmacopée limitée, décevante, s'explique donc facilement (voir p. 4). Mais

d'autres molécules sont annoncées, à plus ou moins long terme, certaines ont fait l'objet d'études poussées et sont déjà utilisées dans d'autres pays.

## De nouvelles molécules pour lutter contre l'alcoolisme

– Ainsi le Selincro® (nalméfène), bénéficie d'une AMM européenne. Il s'agit d'un antagoniste des opiacés. C'est le premier traitement pouvant être pris « occasionnellement » pour réduire la consommation d'alcool. Au-delà de ce mode de prescription, c'est son positionnement dans la réduction des risques « alcool » qui en fait la particularité. Il serait adapté à une catégorie de patients qui ne présentent pas de symptômes physiques de manque, qui ne veulent pas d'un sevrage (dans un premier temps) et qui ont une forte consommation occasionnelle. L'efficacité contre placebo peut sembler modeste dans certaines études, mais conforte cependant une baisse des risques pris du fait de la consommation. L'étude la plus intéressante a évalué la capacité du nalméfène à réduire les fortes consommations d'alcool<sup>1</sup>. Quatre cent trois patients ayant des difficultés à contrôler leur consommation ont été inclus.

L'originalité de ce travail est que le traitement n'a pas été prescrit systématiquement, à dose fixe, comme c'est le cas dans la plupart des études, mais à la demande, lorsque la consommation d'alcool était imminente : soit du nalméfène (10 mg à 40 mg/j) [n = 242], soit du placebo (n = 161). Il s'y associait une intervention psychosociale minimale de type BRENDA. Le suivi a été de 28 semaines. La consommation d'alcool a diminué dans les deux groupes, significativement davantage dans le groupe nalméfène.

Le nombre moyen de jours de forte consommation par mois variait de 8,6 à 9,3 sous nalméfène (15,5 avant inclu-

<sup>1</sup> Paille F, Aubin HJ. Les perspectives dans le traitement médicamenteux de la dépendance à l'alcool. Synthèse des essais thérapeutiques récents. Société française d'addictologie, février 2012.

sion), de 10,6 à 12 sous placebo (16,2 avant inclusion). Le nombre de verres par semaine variait, selon les évaluations, de 22,7 à 25,5 dans le groupe nalméfène (43,2 avant traitement), de 28,5 à 32,6 dans le groupe placebo (45,0 avant traitement). Le nombre de verres par jour de consommation variait de 6,3 à 6,8 dans le groupe nalméfène (9,6 avant traitement), de 7,3 à 8,4 dans le groupe placebo (9,5 avant traitement).

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : nausées, malaise, insomnie, fatigue, vertige<sup>2</sup>.

— L'acide gamma-hydroxybutyrate (GHB) [bien connu des lecteurs] possède des caractéristiques qui pourraient, peut-être, lui valoir une indication dans le traitement de l'alcoolodépendance. Agoniste des récepteurs GABAergiques, sa structure est proche de celle du baclofène. Plusieurs études ont été réalisées ou sont en cours (Alcover<sup>®</sup> étant le nom retenu dans ce cadre) et une utilisation, déjà réelle dans certains pays (Autriche, Italie), favoriserait son AMM

en prévention du syndrome de sevrage et le maintien de l'abstinence. En France, et dans d'autres pays, le GHB est actuellement commercialisé dans le traitement de la narcolepsie-catalepsie sous le nom de Xyrem<sup>®</sup> (solution buvable d'oxybate de sodium). Il est classé dans la catégorie des stupéfiants, mais il devrait conserver sa place dans la narcolepsie. Les précautions d'emploi du Xyrem<sup>®</sup> et donc de l'Alcover<sup>®</sup> sont importantes et pourraient limiter son usage : dépression respiratoire et du système nerveux central (SNC), risque d'abus et de dépendance, porphyrie, effets neuropsychiatriques et l'utilisation concomitante avec les benzodiazépines doit être évitée.

— Epitomax<sup>®</sup> (topiramate). Beaucoup d'études ont été menées avec les antiépileptiques GABAergiques dans le champ des addictions. Parmi elles, il semble le plus prometteur.

Trois études l'ont comparé au placebo. En moyenne, on note une différence statistiquement significative entre les deux groupes au profit du topiramate de -2,88 verres par jour, de -3,1 verres par jour de consommation, de -27,6 % des jours de forte consommation, de +26,2 % des jours d'abstinence et du *craving*.

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Les effets retrouvés plus fréquemment que sous placebo étaient : vertiges, paresthésies, ralentissement psychomoteur, trouble de la mémoire et de la concentration, perte de poids<sup>3</sup>.

Par ailleurs, dans la même étude, le topiramate a amélioré la sensation de bien-être, de diffé-

rents paramètres, physiques et de la qualité de vie. Une méta-analyse de ces études a été réalisée. Elle conclut que le topiramate est plus efficace que le placebo. Il réduit le pourcentage de jours de forte consommation (23,2 %) et augmente le nombre de jours d'abstinence (2,9 jours).

— Zophren<sup>®</sup> (ondansetron) est un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine, actuellement utilisé comme antiémétique au cours des chimiothérapies. Trois essais cliniques étaient disponibles courant 2012<sup>4-6</sup>.

Les résultats sont peu contributifs. On note que les patients avec un alcoolisme à début précoce ont amélioré leur consommation de façon significative sous ondansetron par rapport au placebo. Par ailleurs, l'ondansetron agit sur le *craving* et donne de meilleurs résultats associés à la naltrexone.

— Enfin, l'Abilify<sup>®</sup>. L'aripiprazole est un antipsychotique agoniste partiel du récepteur D<sub>2</sub> de la dopamine. En fait, son mécanisme d'action pourrait être plus complexe et agir aussi sur les récepteurs de la sérotonine. Il est parfois présenté comme un « stabilisateur » des systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques et est testé, voire utilisé, dans plusieurs addictions, en particulier si un régulateur d'humeur est indiqué. Ce médicament a produit des résultats variables selon les études, dont plusieurs récentes sont disponibles<sup>7-10</sup>. Son intérêt, à documenter, pourrait résider dans son profil pharmacologique qui pourrait être intéressant chez les patients alcoolodépendants impulsifs<sup>1</sup>.

## Conclusion

Avec ou malgré tous ces médicaments actuels et à venir, la question de l'investissement de l'équipe soignante et des outils psychosociaux reste entière. Parmi tous ces essais thérapeutiques, on est d'abord frappé, et c'est une constante dans toutes les études, par le fait que tous les patients sont améliorés, quels que soient les traitements proposés, placebo compris, ce qui conforte le fait que l'accompagnement psychosocial reste la base du traitement des conduites addictives<sup>1</sup>. De plus, l'alcoolodépendance, ou plutôt les usages nocifs d'alcool fluctuent avec le temps, les galères, etc. Enfin, on doit s'intéresser à distinguer des populations, et identifier, dans le cadre d'une médecine personnalisée, les médicaments adaptés (modalités et conditions de consommation, aspects génétiques, culturels, etc.). Les modalités de l'accompagnement et les « guérisons » à long terme resteront un défi.

<sup>2</sup> Karhuvaara S, Simojoki K, Virta A et al. Targeted nalmefene with a simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1179-87.

<sup>3</sup> Johnson BA, Ait-Dacud N, Bowden Clet et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1677-85.

<sup>4</sup> Sellers EM, Toneatto T, Romach MK et al. Clinical efficacy of the 5-HT<sub>3</sub> antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:879-85.

<sup>5</sup> Johnson BA, Roache JD, Javors MA et al. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:963-71.

<sup>6</sup> Johnson BA, Roache JD, Ait-Dacud N et al. Ondansetron reduces the craving of biologically predisposed alcoholics. *Psychopharmacology* 2002;160:408-13.

<sup>7</sup> Anton RF, Kranzler H, Breder C et al. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:5-12.

<sup>8</sup> Martinotti G, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Janiri L. Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: a double-blind, comparison trial vs naltrexone. *J Psychopharmacol* 2009;23:123-9.

<sup>9</sup> Voronin K, Randall P, Myrick H, Anton R. Aripiprazole effects on alcohol consumption and subjective reports in a clinical laboratory paradigm-possible influence of self-control. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32:1954-61.

<sup>10</sup> Myrick H, Li X, Randall PK, Henderson S et al. The effect of aripiprazole on cue-induced brain activation and drinking parameters in alcoholics. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:365-72.