

Juin 1997

PSYCHOPHARMACOLOGIE ET ALCOOLISME

Dr J. Besson, ME, DUPA,

I Nouvelles connaissances

L'alcoolologie est en avance rapide, au carrefour de plusieurs sciences en plein développement, comme l'épidémiologie, la génétique, toutes les neurosciences, mais aussi les sciences humaines. Il en résulte que seule une approche globale, intégrant des approches non-pharmacologiques et pharmacologiques peut concourir à améliorer la condition des patients. Cette approche intégrative ne peut se faire qu'en réseau multidisciplinaire, dans un projet de chaîne thérapeutique. Dans ce qui suit, on abordera spécifiquement les aspects psychopharmacologiques de la prise en charge des patients alcool-dépendants.

Mise au point terminologique : dans cet article, on entendra par alcoolisme le syndrome de dépendance à l'alcool (selon les critères tant de la CIM 10 que du DSM IV). La notion d'abus (DSM IV) n'est pas tout à fait équivalente à celle d'utilisation nocive pour la santé (harmful use) de la CIM 10, mais, dans la littérature scientifique psychopharmacologique, la grande majorité des études clinique concerne le syndrome de dépendance à l'alcool.

II Quelques éléments de neurobiologie

Les pathologies addictives, dont l'alcoolisme, ont montré l'intérêt qu'il y a à étudier, déjà chez l'animal, les processus d'appétence et de satiété. Ces processus ont lieu pour la plupart dans les structures méso-diencephaliques, dans des boucles rétroactives complexes, que l'on dénomme parfois "chaîne de la récompense" ("reward cascade" des anglo-saxons). Certains noyaux jouent un rôle de mieux en mieux connu et très spécifique dans la chaîne, comme le noyau accumbens dans la région préfrontale : ce noyau est impliqué dans les processus de motivation (dopaminergiques) et les processus de satiété (sérotoninergiques), et il est connecté avec des régions impliquées dans les mécanismes de récompense (aire ventro-tegmentale, endorphinergique). Citons encore l'amygdale (aspects gabaergiques) jouant un rôle dans l'engrammation affective ou l'hippocampe (forte densité de récepteurs NMDA), impliqué dans les mémoires primitives. Un petit noyau rétro-pontique, le locus coeruleus (voies noradrénergiques) joue un rôle dans les mécanismes d'alarme et d'anxiété. Enfin, l'hypothalamus représente le relais de l'ensemble du système limbique avec le système hormonal endocrinien.

L'expérimentation animale chez des rats alcool-préférants et alcool-dépendants a permis de montrer que l'alcool interagit avec l'ensemble des structures décrites ci-dessus : l'alcool augmente la motivation pour consommer de l'alcool, l'alcool diminue la satiété pour l'alcool, donne une impression de récompense, imprime une mémoire addictive pour l'alcool, etc. (A cela s'ajoute qu'il faut distinguer l'intoxication aiguë de l'intoxication chronique, celle-ci mobilisant la plasticité de l'expression du génome, avec la synthèse compensatoire de récepteurs supplémentaires aux acides aminés excitateurs.) Il en résulte que l'alcoolologie pourrait accéder à une dimension nouvelle sur le plan scientifique, par le développement d'agents pharmacologiques capables d'interférer avec ces processus. Le rôle de la génétique reste quant à lui encore à explorer. Mais, avant de s'aventurer sur les nouvelles voies psychopharmacologiques du traitement de l'alcool-dépendance, il s'agit de bien clarifier les catégories d'agents actifs.

III Y a-t-il une pharmacothérapie de l'alcoolisme et si oui, comment la conceptualiser ?

Il s'agit de distinguer 1) les agents du sevrage, 2) les agents aversifs, 3) les agents thérapeutiques de la comorbidité et enfin seulement 4) les nouveaux médicaments, capables de diminuer l'appétence pour l'alcool, ou capables de prévenir les rechutes.

1) Sevrage

Le traitement du sevrage alcoolique vise avant tout à prévenir les complications du déséquilibre neurobiologique liées au retrait à la substance en intoxication chronique. Il s'agit de prévenir une hyperexcitabilité généralisée pouvant aboutir au delirium tremens et à la comitialité liées autant à l'hyperactivité glutamatergique qu'au déficit gabaergique. Le traitement présente des aspects non-pharmacologiques (comme le repos, l'hydratation et la vitaminothérapie) et des aspects pharmacologiques. Les agents les plus sûrs, présentant la meilleure efficacité pour un coût réduit, sont les benzodiazépines, à prescrire à doses dégressives pendant une dizaine de jours jusqu'à l'arrêt (p.ex. 50 mg de diazepam jusqu'à zéro en 10 jours). En cas de symptômes de prédelirium existant malgré la prescription de benzodiazépines, on peut associer une médication de clométhiazole (Distraneurine®) per os pendant quelques jours (max. 5 x 2 cp par jour, puis en diminution journalière).

Le sevrage peut être suivi ambulatoirement, si le patient ne présente pas de contre-indication. Les contre-indications au sevrage ambulatoire sont: absence d'un entourage, antécédents d'épilepsie, de delirium, comorbidité psychiatrique trop sévère. Une visite quotidienne à la consultation avec de possibles alcooltests étayant la technique et permet d'offrir à des patients préparés et motivés une alternative à une hospitalisation souvent refusée pour des raisons liées à la stigmatisation.

2) Agents aversifs

Il s'agit avant tout du disulfiram (Antabus®), dont le mécanisme d'action est la réaction bien connue si le patient consomme de l'alcool (rougeur du visage, céphalées, palpitations, dyspnée, malaise général, nausées). Le disulfiram présente une certaine toxicité hépatique et nécessite des examens sanguins réguliers. Les contre-indications au traitement d'Antabus® sont avant tout d'ordre psychiatrique (altération du jugement, délire chronique, suicidalité) mais aussi somatique (cardiopathies et hépatopathies sévères). Sur le plan scientifique, le disulfiram n'a pas réussi à prouver son efficacité en auto-administration dans des études contrôlées. En fait, aujourd'hui, il semble que les thérapies au disulfiram aient toute leur utilité dans le réseau thérapeutique, à condition que la prise quotidienne d'Antabus® se fasse auprès d'un tiers, si possible indépendant de la famille, dans un esprit d'approche cognitivo-comportementale.

3) Agents pour le traitement de la comorbidité

Selon les études sur la comorbidité liée à l'alcoolisme, 45% des patients alcooliques présenteraient un deuxième diagnostic de trouble psychiatrique.

La situation la plus fréquente est celle du double diagnostic d'alcoolisme et de dépression. Les études épidémiologiques ont montré que dans la plupart des cas, la dépression est secondaire à l'alcoolodépendance, surtout chez les hommes. Dans environ deux tiers des cas, un patient qui a arrêté de boire verra guérir sa dépression dans un délai de deux à quatre semaines. Toutefois, certains patients restent déprimés longtemps après le sevrage et devraient être traités comme ayant un véritable double diagnostic.

Les troubles bipolaires ont été montrés comme fréquemment associés à l'alcoolisme, surtout le type II, caractérisé par des épisodes hypomanes, lors desquels une confusion est toujours possible avec une alcoolisation primaire. Des études épidémiologiques ont montré que les patients alcooliques consomment plutôt pendant les périodes maniformes des troubles bipolaires. Cette découverte permet d'expliquer pourquoi on a pensé pendant plusieurs années que le lithium était un traitement efficace de l'alcoolodépendance, alors que l'on voit aujourd'hui qu'il s'agit en fait d'un traitement de la comorbidité.

Les troubles anxieux sont fréquemment associés à la dépendance à l'alcool, notamment l'état de stress post-traumatique (trop souvent méconnu), mais aussi et notamment chez les femmes, le trouble panique. Enfin, en psychiatrie, on devrait prendre conscience que, toujours selon des études épidémiologiques, 20% des schizophrènes présenteraient une dépendance à l'alcool.

4) Nouveaux médicaments diminuant l'appétence pour l'alcool ou prévenant les rechutes.

Il faut distinguer 4 catégories d'agents :

- a) hypothèse glutamatergique
- b) hypothèse opioïde
- c) hypothèse sérotoninergique
- d) autres hypothèses

a) *Hypothèse glutamatergique : l'acamprosate*

L'acamprosate est un nouveau médicament de synthèse, dérivé de la taurine, un acide aminé neurotransmetteur fortement représenté dans le système limbique. Le mécanisme d'action de l'acamprosate serait avant tout d'inhiber l'activité glutamatergique sur les récepteurs NMDA, récepteurs très répandus dans le système limbique et jouant un rôle important dans la mémoire. Chez l'animal, l'acamprosate diminue la consommation spontanée d'alcool chez le rat alcoolo-préférant et alcoolo-dépendant. L'absorption de l'acamprosate est faible avec 11% de biodisponibilité. Son métabolisme ne passe pas par le foie, ce qui lui donne une bonne sécurité chez les patients alcooliques. Sur le plan de l'efficacité clinique, l'acamprosate a été étudié sur plus de 4000 patients dans des études contrôlées en Europe. Son efficacité a été montrée de manière statistiquement significative pendant un an pour le maintien de l'abstinence chez l'alcoolo-dépendant sevré. Des paramètres secondaires d'efficacité incluaient la durée cumulative d'abstinence (le % du temps où le patient était abstinent), la compliance (mesurée en durée de "survie" dans l'étude) et la confirmation de l'efficacité par la normalisation des marqueurs biologiques de l'alcoolisme. L'acamprosate n'a pas présenté d'interaction avec l'alcool, est bien toléré, ne provoque pas d'accoutumance, ni d'effet rebond à l'arrêt du traitement. L'étude suisse romande a montré une synergie intéressante avec l'hétéro-administration de disulfiram (stratification pour les patients qui le demandaient).

La posologie est de 3x2 cp/jour dès les premiers jours du sevrage. L'acamprosate est remboursé par les caisses-maladie depuis le 15.3.1997.

b) *Hypothèse opioïde : la naltrexone*

La naltrexone est un antagoniste du système opioïde et a été testée en clinique dans deux études publiées aux États-Unis, dans le cadre de l'hypothèse opioïde de l'alcoolo-dépendance (TIQ: tetra isoquinoléines). Les résultats sont encourageants, mais ces études ne concernent qu'un petit nombre de patients et une période de courte durée (12 semaines). Des effets secondaires de type nausées et douleurs augmentées ont été rapportés. Le métabolisme de la naltrexone est principalement hépatique. Un passeport naltrexone est nécessaire (si anesthésie en urgence).

La posologie est de 50 mg/ jour (ou 3x 100 mg/ semaine).

c) *Hypothèse sérotoninergique*

Il s'agit avant tout de la question de l'efficacité des nouveaux antidépresseurs (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) dans le traitement de l'alcoolo-dépendance, indépendamment d'une comorbidité (primaire ou secondaire). Malgré des résultats intéressants en expérimentation animale, aucun des 5 antidépresseurs de ce type n'a réussi à ce jour à prouver son efficacité en clinique humaine en dehors d'une comorbidité associée à l'alcoolisme. Mais la méthodologie de recherche reste à être assurée dans ce domaine et les études bien conduites, tenant compte de la comorbidité, manquent à ce jour.

d) *Autres hypothèses*

L'hypothèse dopaminergique est en tête de ce groupe, en raison de la curiosité soulevée par les travaux de génétique montrant l'association allélique A1 du récepteur à la dopamine D2 dans plus de 50% des cas d'alcoolisme. Ces travaux restent controversés actuellement. Des études préliminaires ont montré néanmoins le possible intérêt des agents dopaminergiques pour diminuer le "craving" (= envie impérieuse) pour l'alcool, p. ex. avec la bromocriptine ou le tiapride.

Enfin, des agents issus de la recherche sur les neuropeptides viendront-ils peut-être élargir la gamme des agents thérapeutiques de l'alcool-dépendance, par exemple si l'on pense aux interactions alcool-vasopressine dans les mécanismes de la soif.

IV Perspectives pour le futur

En conclusion, "l'alcoolisme" est hétérogène et nécessite une vision large du patient, incluant les aspects médico-psycho-sociaux, notamment la comorbidité, dans un projet de chaîne thérapeutique intégrative, où les agents pharmacologiques tiennent leur juste place.

A l'avenir, il s'agira d'établir une meilleure typologie des patients, de mieux intégrer les approches médicales et psychosociales. Il faudra conduire des études contrôlées sur les associations médicamenteuses possiblement synergiques. Nous irons vraisemblablement vers des bi-tri-thérapies des addictions et notamment de l'alcool-dépendance.

L'alcoologie a maintenant accédé à un statut scientifique établi, qui permettra de mieux traiter les malades de l'alcool, en sachant plus précisément à quel moment quels patients doivent recevoir quel traitement.

V Bibliographie

1. Litten RZ, Allen JP: Pharmacotherapeutics for alcoholism : promising agents and clinical issues. *Alcoholism : Clin Exp Res.* 15 :620-633, 1991.
2. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP.: Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry.* 49 :876-880, 1992.
3. Pelc I, Lebon O, Verbanck P et al. : Calcium-acetylhomotaurinate for maintaining abstinence in weaned alcoholic: a placebo controlled double-blind multicenter study. In: *Novel Pharmac. Intervention in Alcoholism.* Naranjo C.A, and Sellers E, eds, N.Y., Springer, pp 348-352, 1992.
4. Besson J, Aeby F, Kasas A et al. : Combined efficacy of acamprosate and disulfiram for enhancing abstinence of chronic alcoholic patients during a one year post detoxification period. *Neuropsychopharmacology*, 10.3 suppl., part.2: 74s, 1994.
5. The Plinius Major Society : Guidelines on evaluation of treatment of alcohol dependence, *Alcoholism : Journal on Alcoholism and Related Addictions*, Vol XXX, suppl. 1994.
6. Paille FM, Guelfi JD, Perkins et al. : Double blind randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. *Alcohol and Alcoholism*, vol 30, no 2: 239-247, 1995.
7. Sass H, Soyka M, Mann K, Zieglgänsberger W: Relapse prevention by acamprosate: results from a placebo controlled study on alcohol dependence. *Arch. Gen. Psychiatry*, 53:673-680, 1996.



021 / 643.64.85

Permanence pour avis de psychopharmacologie

Président : Ch. Bryois - Membres de la commission : P. Baumann - Th. Buclin - J.-M. Chanez - I. Lenarth - C. de Mendonca Lima - P. Meister - Y. Schnegg - M. Tadic - M. Weyeneth
Adresse : M. Michoud / secrétariat Dr Bryois - DUPA - Clinique B -Site de Cery - 1008 Prilly/Lausanne - Tél. 021 / 643.63.11 - Fax 021 / 643.64.69