

### Contexte

La consommation d'alcool est dite problématique au-delà de 21 verres par semaine pour les hommes et de 14 verres par semaine pour les femmes<sup>1</sup>. Cette consommation s'accompagne d'une augmentation des problèmes sociaux, des maladies psychologiques et physiques et de la mortalité<sup>2</sup>. La consommation problématique d'alcool occasionnelle peut évoluer en consommation problématique d'alcool prolongée, puis devenir une dépendance à l'alcool<sup>3</sup>. On estime que, parmi les patients présentant un abus d'alcool, moins de un sur trois suit un traitement, dont seule une petite minorité reçoit des médicaments<sup>4,5</sup>.

Quelle est l'efficacité et quels sont les effets indésirables des différents médicaments utilisés pour le traitement de la consommation problématique d'alcool chez l'adulte ?

### Résumé

#### Analyse

Catharina Matheï, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Department of Public Health and Primary Care, KU Leuven

#### Référence

Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2014;311:1889-900.

### Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyses

#### Sources consultées

- PubMed, Cochrane Library, PsycINFO, CINAHL, EMBASE du 1<sup>er</sup> janvier 1970 au 1<sup>er</sup> mars 2014
- recherche manuelle des listes de références, ClinicalTrials.gov, Organisation mondiale de la santé, FDA, firmes pharmaceutiques.

#### Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion : études d'une durée d'au moins 12 semaines, menées en pratique ambulatoire chez des adultes dont la consommation d'alcool était problématique et portant sur l'effet d'un médicament sur la consommation d'alcool et/ou des paramètres de santé (accidents, blessures, qualité de vie, capacités fonctionnelles et mortalité) et/ou sur les effets indésirables
- inclusion de 122 RCTs comparant un médicament à un placebo ou à un autre médicament, et 1 étude de cohorte prospective comparant l'effet de 2 médicaments sur au moins un paramètre de santé.

#### Population étudiée

- 22803 patients (21 à 1383 par étude) âgés en moyenne de 40 ans, qui avaient une consommation problématique d'alcool (le plus souvent une dépendance à l'alcool) et qui, après désintoxication ou après 3 jours d'abstinence au moins, ont été traités pendant 12 à 52 semaines avec un médicament en complément d'un traitement psychosocial.

### Mesure des résultats

- effet sur la consommation d'alcool : diminution du risque de récurrence de surconsommation d'alcool et de consommation excessive d'alcool (exprimée en différence de risque et en **NNT**) ; diminution du nombre de jours de consommation d'alcool et de jours de consommation importante d'alcool et du nombre de boissons par jour de consommation (exprimée en **différence moyenne pondérée**)
- effet sur les paramètres de la santé
- effets indésirables
- détection du biais de publication notamment au moyen de **funnel plots**.

### Résultats

- diminution du risque de récurrence de consommation d'alcool tant avec l'acamprosate qu'avec 50 mg de naltrexone per os, versus placebo (différence de risque respectivement de -0,09 (IC à 95% de -0,14 à -0,04) (N=16, n=4847) et de -0,05 (IC à 95% de

-0,10 à -0,002) (N=16, n=42347) ; avec un NNT respectivement de 12 (IC à 95% de 8 à 26) et de 20 (IC à 95% de 11 à 500))

- diminution du risque de récurrence de consommation excessive d'alcool uniquement avec 50 mg de naltrexone per os versus placebo (différence de risque de -0,09 (IC à 95% de -0,13 à -0,04) (N=19, n=2875) ; avec un NNT de 12 (IC à 95% de 8 à 26)
- diminution significative du nombre de jours de consommation d'alcool avec l'acamprosate, 50 mg par jour de naltrexone per os, les injections de naltrexone et le topiramate versus placebo (DMP respectivement de -8,8 (IC à 95% de -12,8 à -4,8) (N=13, n=4485), de -5,4 (IC à 95% de -7,5 à -3,2) (N=15, n=1992), de -8,6 (IC à 95% de -16,0 à -1,2) (N=1, n=315), de -6,5 (IC à 95% de -12 à -1) (N=2, n=541)
- diminution significative du nombre de jours de consommation excessive d'alcool tant avec 50 mg de naltrexone per os qu'avec 100 mg de naltrexone per os, les injections de naltrexone, le topiramate, et le nalméfène versus placebo (DMP respectivement de -4,1 (IC à 95% de -7,6 à -0,61) (N=6, n=521), de -3,1 (IC à 95% de -5,8 à -0,3) (N=2, n=423), de -4,6 (IC à 95% de -8,5 à -0,56) (N=2, n=926), de -9 (IC à 95% de -15,3 à -2,7) (N=3, n=691), de -2 (IC à 95% de -3 à -1) (N=2, n=806)
- diminution significative du nombre de boissons par jour de consommation tant avec 50 mg de naltrexone per os qu'avec le topiramate et le nalméfène versus placebo, (DMP respectivement de -0,49 (IC à 95% de -0,92 à -0,06) (N=9, n=1018), de -1 (IC à 95% de -1,6 à -0,48) (N=3, n=691), de -1,02 (IC à 95% de -1,77 à -0,28) (N=3, n=608)
- le nombre de patients sortis des études, en raison d'effets indésirables, était plus important avec la naltrexone et avec le nalméfène qu'avec le placebo (**NNH** respectivement de 48 (IC à 95% de 30 à 112) et de 12 (IC à 95% de 7 à 50)).

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que tant la naltrexone per os que l'acamprosate diminuent le risque de récurrence de consommation d'alcool. Une comparaison directe des deux produits n'a pas montré de différence significative dans la maîtrise de la consommation d'alcool. Des facteurs tels que la fréquence d'administration du médicament, les éventuels effets indésirables et la disponibilité des traitements peuvent aider dans le choix d'un médicament précis.

## Considérations sur la méthodologie

Les auteurs de cette synthèse méthodique avec méta-analyses ont effectué une vaste recherche dans 8 bases de données et dans les listes de références des articles pertinents. De plus, ils ont essayé de trouver des données non publiées, entre autres en contactant les firmes pharmaceutiques. Les auteurs n'ont pas trouvé de signes d'un biais de publication lors de la réalisation du funnel plot et d'autres tests statistiques validés. La sélection des articles sur la base des critères d'inclusion et d'exclusion, l'estimation du risque de biais et l'extraction des données ont été effectuées par deux personnes indépendantes l'une de l'autre. Les études pour lesquelles le risque de biais était peu clair ou élevé n'ont pas été incluses dans la méta-analyse. Elles ont été incluses dans une analyse de sensibilité qui n'a pas donné de résultats différents.

Les auteurs ont évalué l'hétérogénéité statistique en utilisant le **test I<sup>2</sup>**. Les auteurs ont exploré différentes sources d'hétérogénéité par l'analyse de sous-groupes (études US versus non-US par exemple). Les études différaient grandement les unes des autres en termes de durée de traitement (12 à 52 semaines) et de période de suivi (12 à 108 semaines). Pour les études européennes, le recrutement a généralement eu lieu dans des hôpitaux ou par des programmes thérapeutiques, tandis que pour les études américaines, il a été effectué, dans la plupart des cas, au moyen d'annonces et par renvoi. Ces différences dans le recrutement peuvent avoir conduit à des populations dont la consommation problématique d'alcool n'avait pas le même degré de gravité et donc pour qui les réponses thérapeutiques peuvent ne pas être comparables. Il s'avère ainsi que l'acamprosate n'était pas efficace dans 4 études américaines mais qu'il l'était dans 16 études européennes.

En raison de l'hétérogénéité des périodes de suivi et des environnements cliniques, la prudence est de mise dans l'interprétation des NNT et des NNH sommés<sup>6</sup>.

## Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyses suggère que, chez des patients présentant une dépendance à l'alcool et une période d'abstinence de 3 jours, certains médicaments, à savoir l'acamprosate, la naltrexone, le topiramate et le nalméfène, associés à des interventions psychothérapeutiques, favorisent la prévention de la récurrence de la consommation d'alcool et ont une influence positive sur le mode de consommation. Seules quelques études ont été menées en première ligne. On ne dispose pas de preuves permettant de dire si un ou plusieurs médicaments sont supérieurs aux autres.

## Pour la pratique

Les médicaments ne sont pas recommandés dans la prise en charge de la consommation problématique d'alcool en première ligne<sup>3,7</sup>. Plusieurs guides de bonne pratique préconisent d'envisager un traitement pharmacologique associé à une intervention psychologique axée spécifiquement sur la consommation abusive d'alcool après un sevrage réussi dans un service spécialisé<sup>8-10</sup>. Pour choisir un médicament déterminé, on peut considérer un certain nombre de facteurs, parmi lesquels l'action thérapeutique, la fréquence d'administration et l'existence d'effets indésirables. La synthèse méthodique examinée ici vient appuyer cette recommandation.

## Interprétation des résultats

Les auteurs concluent que, versus placebo, l'acamprosate ainsi que 50 mg de naltrexone per os diminuent de manière statistiquement significative la récurrence de la consommation d'alcool. Une analyse en sous-groupes en fonction du risque de biais a cependant montré que, versus placebo, l'efficacité de l'acamprosate était plus importante dans les études où le risque de biais était élevé ou inconnu, moindre dans les études où ce risque était modéré, et n'était statistiquement plus significative dans les études où le risque de biais était faible. Une diminution statistiquement significative de la récurrence de la consommation excessive d'alcool a été montrée uniquement avec 50 mg de naltrexone per os. On ignore dans quelle mesure ces résultats sont également cliniquement pertinents en médecine générale. En effet, deux études seulement ont été menées en première ligne. L'effet sur les paramètres de la santé n'a pas pu être examiné. À noter également que les sujets étaient le plus souvent des quadragénaires. En outre, la participation aux études supposait une période d'abstinence de trois jours. On ne sait donc pas si les résultats peuvent être extrapolés aux personnes dont le trouble de la consommation d'alcool est moins grave, aux populations plus jeunes ou plus âgées et aux personnes ayant une consommation problématique d'alcool continuant à boire au moment de l'initiation du traitement. De plus, dans la plupart des études, le traitement médicamenteux était associé à un large éventail d'interventions psychosociales qui pouvaient varier d'une étude à l'autre. Les résultats des présentes études reflètent donc plutôt l'effet cumulé d'une pharmacothérapie et d'une psychothérapie. L'effet net des médicaments demeure donc indéterminé.

L'analyse montre aussi que le topiramate et le nalméfène, versus placebo, améliorent de manière statistiquement significative certains critères de jugement concernant la consommation d'alcool. Pourtant, dans leur conclusion, les auteurs ne mentionnent pas ces produits. Cela pourrait s'expliquer par le fait que seuls l'acamprosate, le disulfirame et la naltrexone sont reconnus par l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA, Food and Drug Administration) pour le traitement de la dépendance à l'alcool. Mais un lecteur manquant de vigilance pourrait en conclure à tort que le niveau de preuve des effets de l'acamprosate et de la naltrexone est plus élevé, ce qui n'est assurément pas le cas.

Références: voir site web

### Noms de marque

- acamprosate: Campral®
- disulfirame: Antabuse®
- naltrexone: Nalorex®
- nalméfène: Selincro®
- topiramate: Topamax®

Financement de l'étude: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), US Dept of Health and Human Services.

Conflits d'intérêt des auteurs: aucun des auteurs ne mentionne de conflits d'intérêt.