

Bulletin d'information toxicologique

Volume 31, numéro 1

Mars 2015

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie

COMITÉ ÉDITORIAL

Pierre-André Dubé, rédacteur en chef

Responsable des chroniques : éditorial, revue de la littérature, rapport

Pharmacien et responsable scientifique en toxicologie clinique

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

René Blais, rédacteur adjoint

Responsable de la chronique : protocole de traitement

Directeur médical, Centre antipoison du Québec

Katia Raby, secrétaire à la rédaction

Agente administrative

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

Olivier Jacques-Gagnon

Responsable de la chronique : cas clinique

Infirmier clinicien

Centre antipoison du Québec

Sophie Gosselin

Responsable de la chronique : critique d'un article d'intérêt

Toxicologue médical et urgentologue spécialisée

Centre antipoison du Québec

Département de médecine d'urgence, Centre universitaire de santé McGill

Professeure adjointe, Département de médecine, Université McGill

Maude St-Onge

Responsable de la chronique : recherche

Urgentologue-intensiviste, fellow en pharmacologie clinique et toxicologie

Doctorante en sciences médicales, Université de Toronto

Patrick Nisse

Responsable de la chronique : international

Médecin praticien

Centre hospitalier régional universitaire de Lille, France

Le Bulletin d'information toxicologique est disponible intégralement en format électronique sur le Portail Toxicologie Clinique de l'Institut national de santé publique du Québec à l'adresse suivante : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

ISSN : 1927-0801 (EN LIGNE)

©Gouvernement du Québec (2015)

Critique d'un article d'intérêt

LA GABAPENTINE : NOUVELLE OPTION POUR REMPLACER LES BENZODIAZÉPINES LORS D'UN SEVRAGE DE L'ALCOOL DE TYPE LÉGER À MODÉRÉ

Denis Yahiaoui

Étudiant, Faculté de médecine, Université McGill

Sophie Gosselin, M.D., C.S.P.Q., F.R.C.P.C., F.A.A.C.T.

Urgentologue et toxicologue médicale, Centre universitaire de santé McGill

Consultante en toxicologie, Centre antipoison du Québec

RÉSUMÉ

Le traitement de la dépendance à l'alcool à l'aide des benzodiazépines est connu depuis plusieurs années. Cependant, l'utilisation chronique des benzodiazépines induit des effets indésirables tels que le développement d'une dépendance subséquente à cette classe de médicaments ainsi que le développement de déficits cognitifs. Mason et collab. ont publié une étude randomisée de 12 semaines à double insu dont le but était de mesurer l'impact de l'usage de la gabapentine comme traitement sur les taux d'abstinence, de réduction d'abus d'alcool ainsi que sur les symptômes d'insomnie, de dysphorie et de ceux liés à l'envie de consommer. Lors de cette étude, les auteurs ont employé un placebo et deux dosages de gabapentine sur cent cinquante patients adultes ayant développé une dépendance à l'alcool. Les résultats positifs rapportés dans cette étude concernant plusieurs symptômes associés au sevrage alcoolique permettent de considérer la gabapentine comme une option thérapeutique en remplacement des benzodiazépines dans les cas de sevrage léger.

INTRODUCTION

En 2002, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé que la consommation d'éthanol était le troisième facteur de risque de mortalité et de morbidité dans les pays développés après le tabagisme et l'hypertension artérielle. En Amérique du Nord, les maladies reliées à l'alcool représentent 14,2 % de la morbidité chez les hommes et 3,4 % chez les femmes. Au Québec, environ 1,8 % des décès sont imputables à l'alcool.⁽¹⁾

L'arrêt brutal de la consommation d'alcool chez un individu dépendant conduit à un syndrome de sevrage caractéristique comprenant de l'agitation motrice, de l'anxiété, de l'insomnie et une réduction du seuil épileptogène. La gravité du syndrome est généralement proportionnelle au degré et à la durée de l'abus d'alcool.⁽²⁾

En effet, deux systèmes de neurotransmetteurs déterminent le niveau d'excitation globale du système nerveux central. Le principal neurotransmetteur excitateur est le glutamate, qui agit sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), tandis que le principal neurotransmetteur inhibiteur est l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). La transmission de GABA est augmentée initialement par l'alcool et conduit à une activité neuronale réduite. Cette inhibition neuronale cause les effets sédatifs de l'alcool tels que l'incoordination motrice et la déficience cognitive. Cependant, la consommation chronique d'alcool mène avec le temps à

une diminution de la transmission GABAergique, et c'est cette diminution qui représente le phénomène de tolérance. Lorsque la tolérance prend effet, des doses croissantes d'alcool sont nécessaires afin de parvenir au même effet dépressif sur le système nerveux central. L'exposition chronique à l'alcool régule également les récepteurs NMDA. La réduction brusque de la consommation chronique d'alcool conduit à une suractivation du système excitateur NMDA par rapport au système inhibiteur GABA.^(3,4) La consommation excessive d'alcool, même pendant une semaine, peut entraîner des symptômes de sevrage bénins à l'arrêt, et la consommation excessive pendant plus d'un mois conduit à des symptômes de sevrage importants. La raison pour laquelle certains individus présentent des symptômes de sevrage plus importants que d'autres individus n'est pas encore complètement élucidée, cependant la prédisposition génétique semble jouer un rôle.⁽⁵⁾ Une exposition chronique à l'alcool conduit à une réduction des effets sur les récepteurs GABA; le cerveau développe donc une tolérance aux effets de l'alcool, c'est-à-dire que des doses de plus en plus considérables d'alcool sont nécessaires pour ressentir les mêmes effets sédatifs sur les récepteurs GABA.

L'objectif de cet article est de présenter et de critiquer une récente étude portant sur l'usage de la gabapentine afin de traiter la dépendance à l'éthanol. En effet, Mason et collab. ont publié, en novembre 2013, une étude randomisée à double insu d'une durée de 12 semaines sur l'utilisation de la gabapentine. Cette étude, menée auprès de 150 patients adultes, concernait l'usage de la gabapentine pour traiter les dépendants alcooliques.⁽⁵⁾

MÉTHODE

L'étude a été menée en Californie d'avril 2004 à février 2010 sur un seul site. Le consentement de tous les patients a été obtenu, et le protocole a été préalablement approuvé par le comité d'éthique du Scripps Green Hospital and Clinics. Les critères d'inclusion étaient : être âgé de plus de 18 ans, avoir reçu un diagnostic de dépendance à l'alcool en conformité avec les critères diagnostiques du DSM IV et s'être abstenu d'en consommer pendant au moins 3 jours avant le processus de randomisation. Les patients dont le score était supérieur à 9 au test *Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale – Revised* (CIWA-Ar)⁽⁶⁾; qui étaient sobres depuis plus d'un mois; avaient développé une dépendance à une autre substance que la nicotine ou dont le test de dépistage urinaire s'était révélé positif pour ce qui est de la présence de la méthamphétamine, de la cocaïne, des benzodiazépines, du tétrahydrocannabinol, de la méthadone ou d'autres opiacés; souffraient de maladies psychiatriques ou médicales significatives; prenaient une médication pouvant interférer avec la gabapentine; ou qui avaient l'obligation de suivre un traitement imposé par une cour de justice ont été exclus. Les groupes de patients retenus ont respectivement reçu, étalé sur une période de 12 semaines, soit un placebo, soit une dose fixe de gabapentine de 900 mg ou de 1 800 mg.

Les envies de consommer ont été évaluées au moyen du *Questionnaire sur l'envie d'alcool*, tandis que l'humeur a été évaluée à l'aide de *L'inventaire de dépression de Beck II*. Quant aux troubles du sommeil, ils ont été rapportés par les patients en utilisant hebdomadairement *l'Index de qualité du sommeil de Pittsburgh*. L'usage d'alcool a pour sa part été quantifié avec la mesure de la consommation standard de 14 g d'éthanol. Un usage abusif était défini *a priori* par plus de 4 consommations standards par jour pour les femmes et par plus de 5 consommations par jour pour les hommes. Grâce à des études préalables, il a été possible

de calculer qu'avec 50 patients par groupe l'étude de Mason et collab. permettrait de détecter une différence moyenne entre la gabapentine et le placebo avec une puissance de 80 % et un niveau de confiance alpha de 0,05. Les trois groupes étaient comparables pour les mesures démographiques de base.

RÉSULTATS

Le nombre de consommations standards par semaine et le nombre de jours où il y a eu une consommation abusive étaient les mesures primaires recherchées. L'observance rapportée est de 96 %.

La gabapentine est supérieure au placebo en ce qui concerne les mesures d'abstinence complète, soit 17 % pour le groupe ayant reçu 1 800 mg et 11 % pour le groupe ayant reçu 900 mg comparativement à 4,1 % pour le groupe ayant reçu le placebo (voir les tableaux 1 et 2). Le traitement où une dose de 1 800 mg était administrée s'est avéré le plus efficace avec un nombre nécessaire pour traiter (NNT) de 8 et un rapport des cotes (OR) de 4,8. Le taux de réduction d'abus d'alcool rapporté est respectivement de 22,5 %, de 29,6 % et de 44,7 % pour les groupes ayant reçu un placebo, 900 mg ou 1 800 mg de gabapentine (voir le tableau 3). Des effets linéaires reliés à la dose ont aussi été observés pour l'insomnie, la dysphorie et les envies de consommer.

Tableau 1 Comparaison entre la gabapentine et le placebo

	Gabapentine comparativement au placebo
Abstinence complète	$X^2=4,19$ P= 0,04
Réduction de l'usage abusif	$X^2=5,39$ P= 0,02

Tableau 2 Nombre de patients nécessaires pour traiter à l'aide de la gabapentine

	Gabapentine dose de 1 800 mg
Abstinence complète	NNT= 8 OR = 4,8
Réduction de l'usage abusif	NNT= 5 OR = 2,8

Tableau 3 Réduction des symptômes

	Gabapentine dose de 1 800 mg comparativement au placebo
Sommeil (Index de qualité du sommeil de Pittsburgh)	- 1,5 (95 % CI, -2,1 à -0,8)
Envie de consommer (Questionnaire sur l'envie d'alcool)	- 6,8 (95 % CI, -1,5 à -12,1)
Symptômes dépressifs (Inventaire de dépression de Beck II)	- 1,1 (95 % CI, -2,0 à -0,3)

DISCUSSION

Les deux benzodiazépines les plus couramment utilisées dans le traitement et la prise en charge du sevrage d'alcool, soit le lorazépam et l'oxazépam, ont une courte durée d'action. Ces substances peuvent entraîner une dépendance et provoquer un syndrome de retrait lors d'un arrêt brusque. Par contre, ces médicaments ne sont pas oxydés par le foie et peuvent donc être particulièrement utiles chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et chez les personnes âgées. Certains cliniciens préfèrent les benzodiazépines à longue durée d'action telles que le diazépam ou le chlordiazépoxyde. Ceci dans le but de favoriser une baisse progressive de la concentration plasmatique et, en quelque sorte, un autosevrage, étant donné les propriétés pharmacologiques de ces molécules.

Il a été démontré que la gabapentine était aussi efficace que le lorazépam et est supérieure au placebo dans la réduction de la gravité des symptômes de sevrage de l'alcool, et est associée à une diminution des envies de consommer posttraitement, à une baisse de l'anxiété et à une moins grande sédation comparativement au lorazépam. La gabapentine n'est pas métabolisée dans le foie et n'induit pas les enzymes hépatiques. D'ailleurs, les interactions pharmacocinétiques de la gabapentine avec d'autres médicaments sont négligeables, et l'élimination de la substance se fait par les reins.^(7,8)

Cette étude est intéressante, car elle offre une perspective sur d'autres effets que la réduction de la consommation d'alcool ou l'abstinence complète en mesurant des paramètres ayant un impact considérable sur la qualité de vie des patients aux prises avec un problème de dépendance à l'alcool, des paramètres tels que l'insomnie, l'anxiété et la dysphorie. L'effet thérapeutique augmente aussi avec la dose utilisée (900 mg comparativement à 1 800 mg). Ceci concorde avec le principe de pharmacotoxicologie de la courbe de relation dose-effet. Une étude avait comparé l'usage de la gabapentine avec celui du chlordiazépoxyde chez 28 patients. Selon les observations, l'efficacité de la gabapentine serait à tout le moins comparable et possiblement supérieure à celle du chlordiazépoxyde compte tenu de la sédation moindre observée avec la gabapentine.⁽⁹⁾ Une autre étude randomisée comparant la gabapentine avec le lorazépam a conclu que la gabapentine semble être aussi efficace que les benzodiazépines dans la réduction des symptômes de sevrage tout en présentant l'avantage supplémentaire de causer moins de sédation et de dysphorie, et de réduire l'envie de consommer lors de la période postsevrage.⁽⁸⁾

Cependant, il existe des limites importantes à l'étude de Mason et collab. Le nombre de participants n'ayant pas complété l'étude dans chacun des trois groupes est significatif (19, 27 et 19 sur 150), bien qu'il soit également distribué dans les trois groupes. De plus, la sélection des patients de l'étude est quelque peu restrictive, puisqu'elle n'inclut que les patients ayant uniquement une dépendance à l'alcool ou à la nicotine et exclut les autres patients ayant développé une codépendance à d'autres substances. Cette sélection limite la généralisation des résultats de cette étude à une population plus large, qui est souvent aux prises avec des problèmes de dépendance à plusieurs substances concurremment.

D'autres études où le nombre de participants est plus élevé et qui incluent des patients ayant des codépendances à d'autres substances, ou souffrant d'autres maladies psychiatriques ou conditions médicales sont nécessaires afin de pouvoir déterminer si l'usage de la

gabapentine pourrait être étendu à une plus grande population de patients en début d'abstinence et afin de la maintenir.

CONCLUSION

La gabapentine semble avoir des effets bénéfiques sur la réduction des méfaits dus à l'alcool en atténuant davantage que le placebo les symptômes reliés à l'insomnie, à l'envie de consommer, à l'abus d'alcool et à la dysphorie. Les effets rapportés dans cette étude sont proportionnels à la dose. La gabapentine s'avère un choix sécuritaire et efficace pour remplacer les benzodiazépines dans le traitement du sevrage d'alcool de type léger à modéré et devrait être davantage considérée par les intervenants de première ligne lors de la prise en charge de patients présentant des symptômes de sevrage d'alcool.

POUR TOUTE CORRESPONDANCE

Sophie Gosselin, M.D.
Centre universitaire de santé McGill
687, avenue des Pins Ouest, local C4.69
Montréal (Québec) H3A 1A1
Téléphone : 514 934-1934, poste 34277
Télécopieur : 514 843-2852
Courriel : sophie.gosselin@mcgill.ca

TOXIQUIZ

Lequel des énoncés suivants est vrai?

- A. La gabapentine augmente l'insomnie chez les patients aux prises avec une dépendance à l'alcool.
- B. La gabapentine peut produire une réduction de plus de 75 % des symptômes d'envie de consommer chez des patients aux prises avec une dépendance à l'alcool.
- C. La gabapentine réduit la consommation abusive d'alcool de plus de 30 % lorsqu'elle est prise à des doses de 1 800 mg par jour.
- D. La gabapentine n'a aucun effet bénéfique.

* Testez vos connaissances en ligne en cliquant sur le lien suivant :
<http://inspq.fluidsurveys.com/surveys/dset-sondages/toxiquiz-2015-31-1/>

RÉFÉRENCES

- 1) Lambert R, April N, Bégin C, Morin R. Public policy and health-alcohol consumption and public health in Québec. Québec : Institut national de santé publique du Québec; 2013, 10 p.
- 2) Muncie HL Jr., Yasinian Y, Oge L. Outpatient management of alcohol withdrawal syndrome. Am Fam Physician. 2013;88(9):589-95.
- 3) Tsai G, Gastfriend DR, Coyle JT. The glutamatergic basis of human alcoholism. Am J Psychiatry 1995;152(3)332-40.

- 4) Grobin AC, Matthews DB, Devaud LL, Morrow AL. The role of GABA_A receptors in the acute and chronic effects of ethanol. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;139(1-2):2-19.
- 5) Mason BJ, Quello S, Goodell V, Shadan F, Kyle M, Begovic A. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174(1):70-7.
- 6) Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 1989;84(11):1353-7.
- 7) Furiere FA, Nakamura-Palacios EM. Gabapentin reduces alcohol consumption and craving: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007;68(11):1691-700.
- 8) Myrick H, Malcolm R, Randall PK, Boyle E, Anton RF, Becker HC, Randall JC. A double-blind trial of gabapentin versus lorazepam in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33(9):1582-8.
- 9) Stock CJ, Carpenter L, Ying J, Greene T. Gabapentin versus chlordiazepoxide for outpatient alcohol detoxification treatment. *The Annals of pharmacotherapy*. 2013;47(7-8):961-9.