

Le traitement du syndrome de sevrage de l'alcool

Catherine Paré, Julie Fortier

Résumé

Objectif : Présenter le syndrome de sevrage de l'alcool, la gravité des symptômes et connaître les différents traitements pharmacologiques.

Sources des données : Une revue de la littérature de 1994 à 2006 a été effectuée par la consultation de références primaires à partir de PubMed avec les mots clés suivants : sevrage de l'alcool, échelle de gravité, traitement pharmacologique, prévention, traitement adjuvant, benzodiazépines, anticonvulsivants, thiamine. Des références secondaires et tertiaires ont également été consultées afin de compléter la recherche.

Analyses des données : Les traitements pharmacologiques comprennent : la thiamine, les benzodiazépines, les anticonvulsivants et les traitements adjuvants (les barbituriques, les agonistes alpha-2 centraux, les neuroleptiques et les beta-bloquants). Ces traitements peuvent être administrés selon un horaire fixe ou selon les symptômes. Des traitements pour prévenir les épisodes récurrents de sevrage de l'alcool sont également disponibles. Quelques études portent sur de nouvelles options thérapeutiques, tels le topiramate et le baclofène.

Conclusion : Une bonne connaissance des agents pharmacologiques pouvant être utilisés dans la prévention et le traitement du syndrome de sevrage de l'alcool permet de diminuer la gravité des symptômes et d'éviter les récurrences. Les choix de traitement doivent se faire selon les caractéristiques des patients, des symptômes et des médicaments disponibles.

Mots clés : syndrome de sevrage de l'alcool, échelle de gravité, traitement, prévention, benzodiazépine, anticonvulsivant, thiamine.

Introduction

Aux États-Unis, environ 13,8 millions d'Américains, soit 7,4 % de la population adulte, répondent aux critères diagnostiques d'une dépendance à l'alcool définie selon le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV). En 2000, 226 000 patients ont reçu un diagnostic de sevrage de l'alcool et ont été hospitalisés pour cette raison¹. On estime que seuls 10 à 20 % des patients ayant reçu un diagnostic préconisant le sevrage de l'alcool sont traités à l'hôpital. Ainsi, chaque année, près de deux millions d'Américains pourraient présenter des symptômes

associés au sevrage de l'alcool. Des statistiques de même nature sont rapportées dans plusieurs autres pays, dont le Canada¹.

Description du syndrome de sevrage de l'alcool

La consommation chronique d'alcool entraîne une diminution de l'activité catécholaminergique, modifie l'activité sérotoninergique et augmente la concentration plasmatique des opioïdes endogènes. En outre, elle entraîne des modifications sur le plan des récepteurs de l'acide gamma-amino butyrique (GABA), un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central, ainsi que de ceux du N-méthyl-D-aspartate (NMDA), un neurotransmetteur excitateur¹. L'alcool augmente l'activité GABA-ergique. Lors de consommation chronique d'alcool, on observe une diminution du nombre de récepteurs GABA. De façon concomitante, l'alcool inhibe les récepteurs NMDA. Une exposition chronique à l'alcool résulte en une autorégulation à la hausse des ces récepteurs. Ainsi, lors de la cessation abrupte de la consommation d'alcool, il se produit une hyperactivité des acides aminés excitateurs par l'intermédiaire des récepteurs NMDA présents en nombre accru, de même qu'un moindre effet inhibiteur du système GABA-ergique^{1,3}. Cet état d'hyperexcitabilité du système nerveux central se traduit par une augmentation de l'activité du système catécholaminergique, lequel est responsable de l'apparition de la plupart des manifestations observées lors du sevrage de l'alcool. Pour sa part, la sérotonine, en raison des modifications de son métabolisme, pourrait jouer un rôle dans les états dépressifs transitoires observés lors du sevrage^{1,3}.

Selon le DSM-IV, le diagnostic du syndrome de sevrage de l'alcool peut être posé après qu'un patient a réduit ou cessé temporairement une consommation excessive et prolongée d'alcool et qu'il présente au moins deux des symptômes suivants dans un délai de quelques heures à quelques jours suivant cette diminution ou cet arrêt de la consommation d'alcool : hyperactivité autonome (suda-

Catherine Paré, B.Pharm, est résidente en pharmacie au Centre hospitalier universitaire de Québec, pavillon C.H. de l'Université Laval (CHUL)

Julie Fortier, B.Pharm, M.Sc. est pharmacienne au Centre hospitalier universitaire de Québec, pavillon C.H. de l'Université Laval (CHUL)

tion ou pouls supérieur à 100 battements par minute), tremblements des mains, insomnie, nausées ou vomissements, hallucinations ou illusions transitoires (visuelles, auditives ou tactiles), agitation psychomotrice, anxiété ou convulsions de type grand mal^{1,4,5}. De plus, ces symptômes doivent perturber considérablement le fonctionnement social ou professionnel du patient. Enfin, ils ne doivent pas s'expliquer par d'autres états pathologiques sous-jacents, d'ordre médical ou psychiatrique^{1,4,5}.

Le syndrome lié au sevrage de l'alcool se manifeste par différents symptômes, d'apparition variable dans le temps, qui dépendent de l'importance du sevrage^{1,5-7}. Le tableau I décrit les niveaux de classement de ces symptômes.

Les symptômes liés au sevrage de l'alcool sont généralement proportionnels à la quantité d'alcool ingérée de même qu'à la durée de l'alcoolisme. Toutefois, le facteur de risque le plus important quant à la gravité du syndrome de sevrage de l'alcool est le nombre de sevrages qu'a connu le patient par le passé. L'aggravation des symptômes lors de la répétition des épisodes de sevrage porte le nom de phénomène de Kindling¹.

Gravité du syndrome de sevrage de l'alcool

Il est important d'évaluer la gravité du syndrome de sevrage de l'alcool afin de déterminer les traitements à

administrer au patient. L'échelle *Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol* (CIWA-Ar) est l'outil de travail le plus recommandé pour faire cette évaluation. Elle se compose de 10 questions se rapportant toutes aux signes et aux symptômes associés au sevrage. Un pointage entre zéro (léger) et sept (grave) est attribué aux neuf questions ayant trait aux symptômes suivants : nausées et vomissements, tremblements, sueurs paroxystiques, anxiété, agitation, troubles tactiles, troubles auditifs, troubles visuels et céphalées^{1,8}. Pour la dixième question portant sur l'orientation et l'obnubilation, le pointage varie entre zéro (léger) et quatre (grave)^{1,8}. Ainsi, le résultat total possible est de 67. Plus la somme des points est élevée, plus l'intensité du sevrage est aigu et importante^{1,8}. Les résultats suivants sur l'échelle CIWA-Ar sont associés à des définitions différentes de la gravité du syndrome de sevrage de l'alcool^{1,9} :

- Un résultat inférieur ou égal à 8 sur l'échelle CIWA-Ar correspond à un syndrome de sevrage de l'alcool léger.
- Un résultat entre 9 et 15 sur l'échelle CIWA-Ar correspond à un syndrome de sevrage de l'alcool modéré.
- Un résultat supérieur à 15 sur l'échelle CIWA-Ar correspond à un syndrome de sevrage de l'alcool grave et à un risque de convulsions et de delirium tremens.

Tableau I : Description des niveaux du syndrome de sevrage de l'alcool^{1,5-7}

	Niveau 1 Symptômes découlant d'une hyperactivité du système nerveux autonome	Niveau 2 Hallucinations	Niveau 3 Convulsions	Niveau 4 Delirium tremens
Incidence	100 %	de 10 à 25 %	15 %	5 %
Caractéristiques des symptômes	insomnie, tremblements, anxiété légère, céphalées, diaphorèses, palpitations, troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, anorexie)	hallucinations le plus souvent visuelles, mais parfois aussi auditives ou tactiles	convulsions peu nombreuses, de type grand mal (tonico-clonique)	désorientation, confusion, hallucinations, fièvre, hyperactivité du système nerveux autonome
Temps d'apparition	de 6 à 12 heures	de 12 à 24 heures	de 12 à 48 heures	de 2 à 5 jours
Durée	de 24 à 48 heures	de 24 à 48 heures	Récidives se produisant dans les 6 heures suivant la première crise et se limitant à 2 à 4 crises	de 3 à 5 jours
Commentaires	25 % des patients vont atteindre un niveau plus grave.	_____	30 % des patients vont atteindre le stade du delirium tremens.	Taux de mortalité des patients (traités ou non) : 15 % Facteurs de risque : âge > 30 ans, maladies infectieuses, tachycardie, antécédents d'épisodes de convulsions de sevrage ou de delirium, traumatismes, intervention chirurgicale

Traitement en fonction d'un horaire fixe ou des symptômes

Les traitements différeront selon l'importance du sevrage. On estime que seuls 5 à 10 % des patients auront besoin de recevoir un traitement pharmacologique. Lorsque ce type de traitement est requis, la médication peut être administrée selon un horaire fixe ou encore en fonction des symptômes du patient. En ce qui concerne le régime à horaire fixe, les doses de benzodiazépine sont administrées à des intervalles spécifiques et des doses additionnelles peuvent être données selon les besoins basés sur la gravité des symptômes associés au sevrage. Pour sa part, le régime axé sur les symptômes du patient propose que seuls ceux dont le résultat sur l'échelle de la CIWA-Ar est supérieur à huit (8) devraient recevoir un traitement pharmacologique pour traiter les symptômes liés au sevrage et réduire les risques de convulsions et de delirium tremens^{1,8,9}. En outre, ce régime se base sur une évaluation régulière de l'intensité du sevrage. Ainsi, le patient est évalué chaque heure à l'aide de l'échelle, et cela, jusqu'à ce que le résultat soit égal ou inférieur à huit (8) pendant trois (3) heures consécutives. Par la suite, le patient est évalué toutes les quatre (4) heures⁸. Ce régime présente certains avantages, puisqu'il permet une administration d'une plus faible quantité totale de médicaments et qu'il permet de raccourcir la durée du traitement. Le patient sera donc moins atteint de sédation^{1,8,9}. Une étude de Saitz et coll., réalisée en double-aveugle et contrôlée par placebo, a démontré que les patients randomisés placés sous le régime de l'horaire fixe avaient reçu en moyenne 425 mg de chlordiazepoxide comparativement à 100 mg aux patients randomisés, dont le régime était axé sur les symptômes¹⁰. De plus, la durée moyenne du traitement pour le groupe recevant le médicament selon un horaire fixe était de 68 heures tandis qu'elle était de neuf (9) heures pour celui recevant le médicament en fonction des symptômes. L'étude randomisée en double-aveugle et contrôlée par placebo de Daepfen et coll. démontre des résultats similaires¹¹. Les patients appartenant au groupe qui recevait l'oxazepam selon un horaire fixe ont reçu une dose moyenne de 231,4 mg comparativement à 37,5 mg aux patients faisant partie du groupe qui prenait l'oxazepam en fonction des symptômes. En outre, parmi les patients assignés au régime axé sur les symptômes, 61 % n'ont reçu aucun médicament. Enfin, on n'a pas remarqué de différence significative entre les deux groupes quant aux effets de ces deux modes de traitement sur les convulsions, le delirium tremens ou encore sur la gravité des symptômes liés au sevrage.

Approximativement 10 % des patients nécessitant une pharmacothérapie auront besoin d'être hospitalisés. Chez la plupart des patients ayant des symptômes liés au sevrage légers à modérés, le traitement du syndrome de sevrage de l'alcool pourra être effectué en externe de façon efficace et sûre, et à moindres frais. Si on fait le choix de traiter le patient en externe, il est important que ce dernier soit

évalué chaque jour. Lorsque l'évaluation régulière de la gravité des symptômes associés au sevrage ne peut être effectuée, on devrait adopter le régime à horaire fixe^{3,9}. Finalement, la durée de la thérapie, que ce soit pour les patients traités en externe ou hospitalisés, est déterminée par l'état du patient. Toutefois, elle devrait être suffisamment longue pour couvrir la période pendant laquelle le risque de delirium tremens est présent, soit entre les jours deux (2) et cinq (5) suivant l'arrêt de la consommation d'alcool⁶. La figure 1 propose un algorithme de traitement.

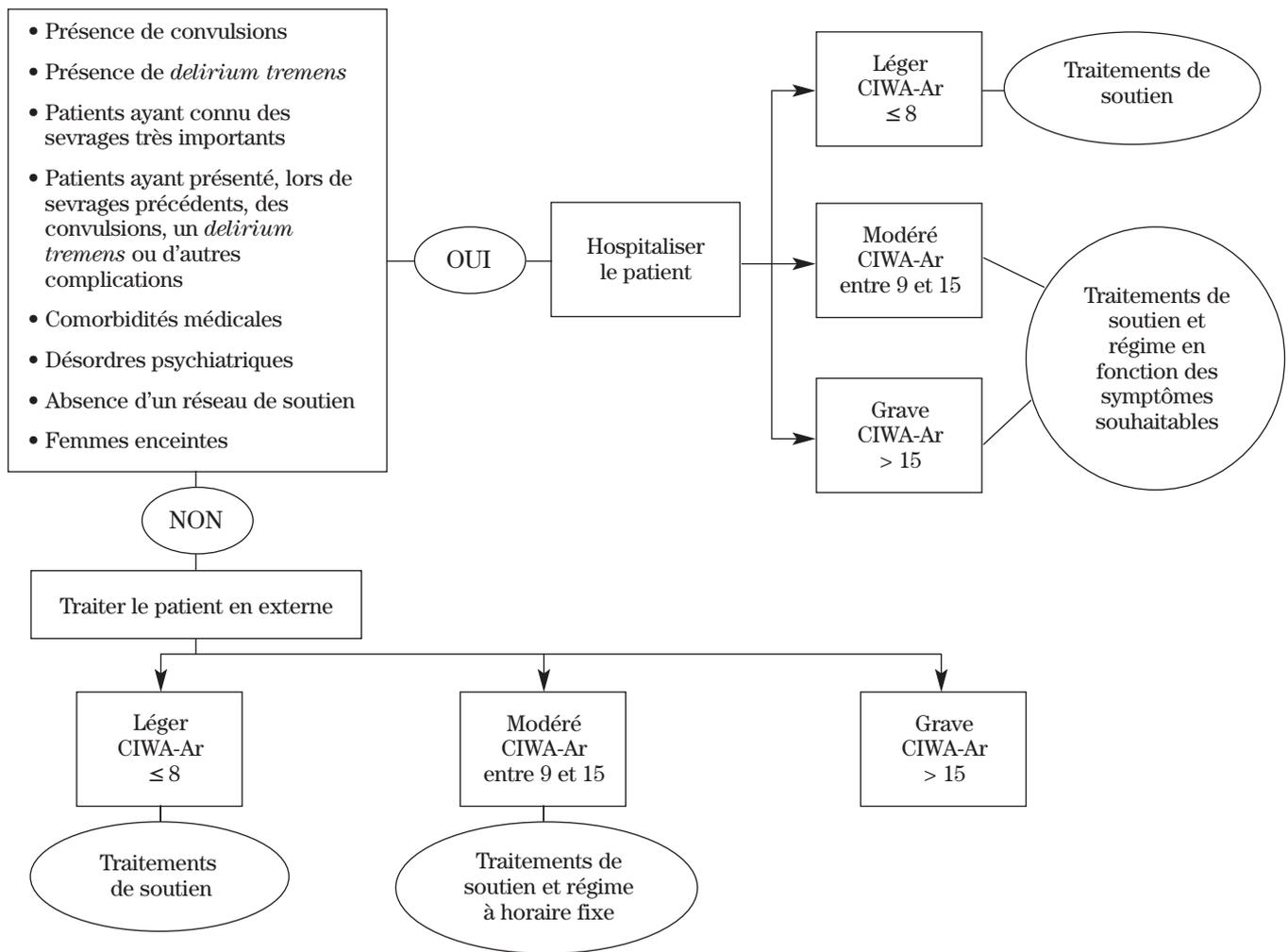
Traitements de soutien

Les patients alcooliques qui subissent un sevrage sont souvent atteints de désordres électrolytiques. En effet, la malnutrition, l'effet diurétique de l'alcool et les vomissements peuvent en être la cause. Les désordres électrolytiques les plus fréquents sont liés au calcium, au sodium et au magnésium. L'administration de suppléments ne doit s'effectuer qu'en présence d'une déficience. En outre, il est capital de suivre adéquatement l'état d'hydratation du patient, puisque ce dernier peut se retrouver en état de déshydratation ou de surhydratation. L'hypoglycémie peut également accompagner un sevrage de l'alcool. On recommande l'administration intraveineuse de glucose afin d'éviter l'aggravation des signes et des symptômes associés au sevrage. Enfin, puisque les alcooliques ont souvent un régime alimentaire appauvri et que l'alcool diminue l'absorption par le petit intestin de l'acide folique, de la pyridoxine (vitamine B₆), de la niacine et de la vitamine A, on devrait administrer des multivitamines au patient afin de pallier ces carences^{4,12,13}.

Thiamine

On rencontre aussi souvent un déficit en thiamine (vitamine B₁) chez les patients alcooliques. Cette carence n'est pas à négliger, car elle pourrait mener à l'encéphalopathie de Wernicke, caractérisée par un état confusionnel, de l'ataxie et des troubles oculaires⁷. Tous les patients en sevrage ou à risque de le devenir devraient recevoir d'emblée de la thiamine. En effet, le tiers des patients seulement présenteront la triade classique de l'encéphalopathie Wernicke, et celle-ci peut être mortelle pour 10 à 20 % des patients si elle n'est pas traitée⁷. En milieu hospitalier, le traitement prophylactique à l'aide de thiamine devrait être administré par voie parentérale. En effet, des études sur la cinétique de la thiamine ont démontré qu'une quantité maximale de 4,3 à 5,6 mg était absorbée à la suite de l'administration de 10 mg de thiamine par voie orale. On n'améliore pas l'absorption en servant une dose orale supérieure à 10 mg. Ainsi, on doit administrer aux patients de la thiamine, à raison de 100 mg par voie intraveineuse ou intramusculaire, une ou deux fois par jour pendant un minimum de trois (3) à cinq (5) jours. Les réserves maximales de thiamine chez un individu sain sont de 30 mg. On peut donc envisager pour les patients alcooliques la prise à long terme de suppléments par voie orale^{14,15}. Enfin,

Figure 1 : Algorithme de traitement du sevrage de l'alcool selon la gravité des symptômes de sevrage^{1,9}



Note : Échelle CIWA-Ar : *Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol*

puisque la thiamine joue avant tout un rôle dans le métabolisme du glucose au niveau système nerveux central et que les alcooliques ont souvent une déficience en cette vitamine, il est important de toujours en administrer à ces patients avant ou pendant la perfusion d'un soluté de dextrose afin d'éviter la précipitation de l'encéphalopathie de Wernicke⁷.

Benzodiazépines

Les benzodiazépines sont la pierre angulaire du traitement du syndrome de sevrage de l'alcool, puisqu'elles possèdent plusieurs des propriétés du médicament idéal pour prévenir et traiter le sevrage, soit une tolérance croisée avec l'alcool, la capacité de diminuer l'hyperactivité au niveau du système nerveux autonome, des propriétés anticonvulsivantes, plusieurs voies d'administration possibles, un début d'action rapide, une longue durée d'action, un bon profil d'innocuité et un coût relativement faible^{1,3,9,12}. Les benzodiazépines peuvent également préve-

nir et traiter les complications du sevrage de l'alcool, tels les convulsions et le delirium tremens. Une étude de Holbrook et coll. en 1999 a démontré qu'elles étaient à l'origine d'une diminution de 7,72 événements convulsifs pour 100 patients traités et de 4,9 événements de *delirium tremens* pour 100 patients traités, comparativement au placebo¹⁶. Leurs principaux désavantages sont associés à leur potentiel de dépendance et d'abus ainsi qu'au risque de dépressions respiratoires⁶.

Dans l'ensemble, les benzodiazépines pourraient être utilisées pour traiter le syndrome de sevrage de l'alcool, puisqu'elles ont toutes une efficacité comparable⁹. Le choix de l'agent repose plutôt sur ses caractéristiques pharmacocinétiques. Les trois principales benzodiazépines utilisées sont le lorazépam, le diazépam et le chlordiazépoxyde. Les benzodiazépines ayant une longue durée d'action, tels le diazépam et le chlordiazépoxyde, contribuent à un sevrage plus en douceur avec moins de risques de rebonds. Par contre, elles peuvent conduire à une séda-

tion excessive chez les patients ayant des dysfonctions hépatiques. Quant aux benzodiazépines qui possèdent une durée d'action intermédiaire, tel le lorazépam, elles peuvent entraîner plus de désagrément chez les patients et la réapparition des symptômes liés au sevrage lorsque les concentrations sériques du médicament diminuent en fin de dose. Elles sont toutefois à privilégier chez les patients qui métabolisent moins efficacement leurs médicaments,

particulièrement chez les personnes âgées et celles souffrant d'insuffisance hépatique^{1,9,12}. Le tableau II compare les principales benzodiazépines.

Anticonvulsivants

Malgré le fait que les benzodiazépines soient efficaces dans le traitement du syndrome de sevrage de l'alcool, elles comportent un potentiel d'abus et pourraient aug-

Tableau II : Comparaison des principales benzodiazépines utilisées dans le traitement du syndrome de sevrage alcoolique^{1,6,13,17}

Médicaments	Lorazépam	Diazépam	Chlordiazépoxyde
Mécanisme d'action	Les benzodiazépines diminuent l'hyperactivité du système nerveux autonome en augmentant l'activité inhibitrice du GABA, laquelle est diminuée par une longue exposition à l'alcool.		
Voies d'administration	PO, SL, IV, IM	PO, IR, IV, IM	PO, IV, IM
Posologie	Sevrage léger : 2 à 4 mg QID jour 1 et 2, puis 1 à 2 mg QID jour 3 et 4, puis 1 mg QID par la suite Sevrage modéré : 2 mg PO q 2 heures ou 1 à 2 mg IV ou IM q 1 à 2 heures ad résolution des symptômes Sevrage grave : 1 à 2 mg IV q 10 à 15 minutes maximum 20 mg par heure ou 50 mg par périodes de 8 heures	Sevrage léger : 10 mg TID-QID jour 1, puis 5 mg TID-QID par la suite Sevrage modéré : 10 à 20 mg PO q 1 à 2 heures ou 5 à 10 mg IV q 1 à 2 heures ad résolution des symptômes Sevrage grave : 5 à 10 mg IV q 5 à 10 minutes maximum 100 mg par heure ou 250 mg par périodes de 8 heures	Sevrage léger : 50 à 100 mg QID jour 1, puis 25 à 50 mg QID jour 2 et 3 puis 10 mg QID par la suite Sevrage modéré ou grave : 25 à 100 mg PO q 2 à 6 heures ou 25 mg IV q 2 à 4 heures ad résolution des symptômes
Doses équivalentes	1 mg	5 mg	20 mg
t_{1/2}	14 +/- 5 heures	43 +/- 13 heures	10 +/- 3,4 heures
Conditions physiologiques affectant le t_{1/2}	Personnes âgées : Aucun effet Insuffisance rénale : Augmentation du t _{1/2} Diminution de l'élimination Insuffisance hépatique : Augmentation du t _{1/2} en présence de cirrhose	Personnes âgées et insuffisance rénale : Diminution de la liaison avec les protéines, donc augmentation de l'effet du médicament Insuffisance hépatique : Augmentation du t _{1/2} en présence de cirrhose ou d'hépatite	Personnes âgées : Augmentation du t _{1/2} Insuffisance rénale : Aucun effet Insuffisance hépatique : Augmentation du t _{1/2} en cas de cirrhose
Début d'action (heures)	de 1 à 2 (intermédiaire)	de 0,5 à 1 (rapide)	de 1 à 4 (intermédiaire)
Durée d'action (heures)	de 10 à 20 (intermédiaire)	de 30 à 60 (ad 100) (longue)	de 5 à 15 (ad 100) (longue)
Métabolites actifs	Non	Oui - t _{1/2} : 30 à 200 heures	Oui - t _{1/2} : 5 à 30 heures
Commentaires	utile chez : • patients agités ou nécessitant une administration IM, car l'absorption IM est prévisible • personnes âgées • personnes souffrant d'une insuffisance hépatique • patients à risque de dépression respiratoire désavantages : • début d'action et t _{1/2} intermédiaire, ce qui peut parfois causer des désagréments au patient (symptômes rebonds)	utile chez : • patients non agités, car l'absorption IM est erratique • patients jeunes avantages : • début d'action rapide et t _{1/2} longue, ce qui peut permettre un sevrage plus en douceur désavantages : • possibilité d'accumulation toxique chez les personnes âgées et celles souffrant d'une insuffisance hépatique	utile chez : • patients non agités, car l'absorption IM est erratique • patients jeunes avantages : • t _{1/2} longue permet un sevrage plus en douceur désavantages : • possibilité d'accumulation toxique chez les personnes âgées et celles souffrant d'une insuffisance hépatique • début d'action intermédiaire

t_{1/2} : temps de demi-vie

menter de manière non négligeable le risque de rechutes⁶. Ainsi, des études ont été entreprises afin de trouver des traitements pour remplacer les benzodiazépines. Certaines études ont démontré que les anticonvulsivants pouvaient constituer une option intéressante¹⁸. En effet, une étude randomisée et contrôlée de Malcolm et coll. a démontré que les patients recevant le lorazépam ou la carbamazépine présentaient un allègement comparable des symptômes liés au sevrage de l'alcool¹⁹. En outre, les sujets du groupe lorazépam avaient tendance à recommencer à consommer de l'alcool plus rapidement que ceux du groupe carbamazépine. Donc, la carbamazépine comporterait des avantages par rapport aux benzodiazépines pour la prévention des rebonds du sevrage et la réduction de la consommation d'alcool à la suite du traitement, et cela, particulièrement chez les patients ayant des antécédents de multiples sevrages de l'alcool. Les auteurs concluaient que l'anxiété associée au sevrage des benzodiazépines pouvait augmenter le risque de rechute dans le groupe lorazépam. Dans cette étude, les patients recevaient la carbamazépine à raison de 200 mg quatre (4) fois par jour le premier jour, 200 mg trois (3) fois par jour le deuxième jour, 200 mg deux (2) fois par jour le troisième jour, puis 200 mg une (1) fois par jour pendant deux (2) jours supplémentaires, pour une durée totale de traitement de cinq (5) jours¹⁹. La carbamazépine pourrait donc être une solution de remplacement intéressante des benzodiazépines dans le traitement du syndrome de sevrage de l'alcool chez les patients présentant des symptômes légers à modérés. Cependant, son utilisation dans la prévention du *delirium tremens* n'a pas été étudiée. Contrairement aux benzodiazépines, les anticonvulsivants ne causent pas de dépression respiratoire chez les patients présentant des symptômes graves, ne présentent pas de potentiel d'abus et n'entraînent pas d'augmentation du risque de rechute. En fait, ils pourraient même diminuer ce risque. La carbamazépine s'avère une option de choix pour les patients traités en externe. Toutefois, ces agents présentent de nombreuses interactions médicamenteuses, et le suivi des concentrations plasmatiques peut être recommandé lorsque leur utilisation est prolongée. De plus, ils ne possèdent pas d'indication officielle dans le traitement du syndrome de sevrage de l'alcool⁹.

Traitements adjuvants

Lorsque certains symptômes précis persistent malgré l'utilisation des benzodiazépines, il est alors possible d'utiliser d'autres médicaments comme thérapie adjuvante à ces dernières. Le tableau III résume les caractéristiques des différents traitements adjuvants.

Prévention

À la suite des traitements du syndrome de sevrage de l'alcool, tous les patients devraient être évalués pour déterminer s'ils remplissent ou non les critères diagnostiques d'une dépendance à l'alcool. En effet, ces patients

courent des risques élevés d'épisodes récurrents de sevrage. Un des traitements de la dépendance à l'alcool disponible au Canada est la naltrexone²⁰. La naltrexone est un antagoniste compétitif pur des récepteurs aux opiacés. Elle bloque la libération d'opiacés endogènes des substances liées à la sensation de plaisir et à la diminution de l'anxiété^{5,21,22}. La posologie recommandée pour la naltrexone consiste à commencer par 25 mg par jour pendant deux (2) jours puis à augmenter la dose à 50 mg par jour^{21,22}. L'efficacité de la naltrexone au-delà de douze semaines de traitement n'a pas été établie. Selon des études randomisées et contrôlées par placebo, la naltrexone permet de diminuer le nombre de consommations régulières, la fréquence des rechutes et l'état de manque subjectif. Ses principaux effets indésirables sont les nausées, la fatigue, l'insomnie, les céphalées, l'anxiété et l'élévation des enzymes hépatiques^{5,21,22}.

Lacamprosate et le disulfiram sont aussi utilisés pour le traitement de la dépendance à l'alcool^{21,23}. Cependant, l'acamprosate n'est pas disponible au Canada et le disulfiram n'est pas commercialisé sous forme pharmacologique prête à l'emploi. Le disulfiram bloque l'enzyme acétaldéhyde déshydrogénase^{5,21}. Cette enzyme est responsable de la dégradation de l'acétaldéhyde, le métabolite de l'alcool, en composés inactifs. L'étude clinique multicentrique, randomisée et contrôlée par placebo ayant donné les résultats les plus concluants démontre que le disulfiram n'est pas supérieur au placebo²¹. Avant de commencer le traitement, le patient doit avoir cessé sa consommation d'alcool depuis au moins 12 heures. L'usage concomitant d'alcool n'est pas recommandé, car il peut y avoir apparition de l'effet disulfiram caractérisé par des nausées, du *flushing*, des maux de tête et des diaphorèses^{2,5,21}. Pour sa part, l'acamprosate inhibe l'hyperexcitabilité neuronale engendrée par le système glutamatergique. De plus, il potentialise l'action du GABA. Selon les études cliniques contrôlées par placebo, l'acamprosate permettrait au patient d'avoir un meilleur taux d'abstinence. De plus, à l'arrêt du traitement, le patient présenterait des taux de rechute plus faibles par rapport à celui n'ayant pas pris d'acamprosate.^{2,5,21,23}

Nouvelles options thérapeutiques

Le topiramate représente une nouvelle option pharmacologique pour le traitement de la dépendance à l'alcool. Cette molécule augmente de façon marquée l'activité du GABA et bloque l'activité du glutamate²⁴. Une étude randomisée, en double-aveugle et contrôlée par placebo, a évalué l'efficacité du topiramate²⁵. Cette étude, d'une durée de 12 semaines, concernait 150 patients diagnostiqués comme ayant une dépendance à l'alcool selon le DSM-IV. Les patients qui ont reçu le topiramate ont commencé leur traitement à raison de 25 mg par jour. La dose maximale atteinte était de 300 mg par jour. À la fin de l'étude, le topiramate avait réduit le nombre de consommations par jour de 6,24 comparativement à 3,36 pour le

Tableau III : Caractéristiques des différents médicaments adjuvants aux benzodiazépines utilisés dans le traitement du syndrome de sevrage alcoolique^{2,4,13}

Médicaments	Posologie	Utilisation	Commentaires
Barbituriques phénobarbital	Dose de charge : 130 à 260 mg IV sur 30 minutes Des doses de 130 mg peuvent être répétées toutes les 15 à 30 minutes jusqu'à résolution des symptômes ou à l'atteinte d'une dose totale de 1 à 2 g	<ul style="list-style-type: none"> • Sevrages alcooliques résistants, entre autres, chez les patients dont les convulsions ne sont pas contrôlées de façon optimale avec les benzodiazépines. • Première ligne de traitement chez les patients en sevrage dont la pression intracrânienne est élevée. 	<ul style="list-style-type: none"> • Index thérapeutique étroit • Expose le patient à un risque accru de dépendance ou d'abus, de dépression respiratoire et d'interactions médicamenteuses.
Agonistes alpha-2 centraux clonidine	0,1 à 0,2 mg q 6 heures	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe la libération de catécholamines et permet une diminution de la tension artérielle et du rythme cardiaque. • Améliore les symptômes (tachycardie, hypertension, tremblements) causés par l'hyperactivité noradrénergique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne préviennent pas le <i>delirium tremens</i> et les convulsions. • Effets indésirables : bouche sèche, somnolence, hypotension orthostatique.
Neuroleptiques halopéridol chlorpromazine	halopéridol : 2 à 10 mg IM ou IV q 1 à 2 heures maximum 30 mg/jour chlorpromazine 25 à 50 mg IM ou IV q 1 à 4 heures doses usuelles : 300 à 800 mg/jour	<ul style="list-style-type: none"> • Contrôlent les symptômes psychiatriques associés au <i>delirium tremens</i> (hallucinations, délires et agitation). • Utilisation désirée si les symptômes psychiatriques ne sont pas contrôlés de façon optimale malgré les doses standards de benzodiazépines. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuent le seuil de convulsion • L'halopéridol est l'agent à privilégier, il possède le potentiel convulsif le plus faible de cette classe. • Effets indésirables : réactions extra-pyramidales, syndrome neuroleptique malin.
Béta-bloquants aténolol popranolol	Doses habituelles selon les symptômes présents et leur intensité.	<ul style="list-style-type: none"> • Traitent certains symptômes précis, tels un rythme cardiaque et une tension artérielle élevés ainsi que des tremblements. • Aténolol en association avec l'oxazépam a démontré une amélioration plus rapide des signes vitaux comparativement à l'utilisation d'oxazépam seul. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne préviennent pas le <i>delirium tremens</i> et les convulsions. • Possibilité de masquer certains symptômes de sevrage. • Effets indésirables : hypotension orthostatique, étourdissements, SNC (délires, psychoses, hallucinations).
Anticonvulsivants carbamazépine phénytoïne acide valproïque	Dose d'attaque nécessaire afin d'obtenir rapidement des concentrations thérapeutiques, puis doses habituelles de traitement.	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement des convulsions. • En présence de status épilepticus, la phénytoïne pourrait être utilisée comme traitement à court terme en concomitance avec des benzodiazépines. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne préviennent pas le <i>delirium tremens</i>. • Ne présentent pas de risque de dépendance et de dépression respiratoire. • Effets indésirables : réactions cutanées, anémie aplasique. • Nombreuses interactions médicamenteuses.

placebo ($p = 0,0006$). De plus, cette molécule a réduit le nombre de jours de consommation importante de 60 % alors que le placebo ne l'a réduit que de 33 % ($p = 0,0003$). Enfin, le topiramate a augmenté le nombre de jours d'abstinence de 44 % comparativement à 18 % pour le placebo ($p = 0,0003$). Ainsi, ce médicament apparaît être efficace dans le traitement de la dépendance à l'alcool. D'autres études sur le topiramate sont présentement en cours²⁴.

L'administration du baclofène a été associée à une diminution rapide de la gravité des symptômes liés au sevrage de l'alcool ainsi qu'à une disparition des symptômes asso-

ciés au *delirium tremens*^{26,27}. En effet, chez des patients ayant un résultat supérieur à 20 sur l'échelle CIWA-Ar, l'administration de baclofène par voie orale, à raison de 10 mg trois fois par jour pendant 30 jours, a permis de diminuer rapidement la gravité des symptômes liés au sevrage de l'alcool²⁶. L'administration du baclofène par voie orale à raison de 25 mg trois fois par jour pendant quatre jours, suivie de 10 mg par voie orale trois fois par jour, pendant 30 jours au total, a permis un allègement des symptômes de *delirium tremens*, tels les nausées et vomissements, les tremblements, l'agitation et l'anxiété²⁷.

Conclusion

Le syndrome de sevrage de l'alcool constitue un problème que les professionnels de la santé doivent être en mesure de prévenir, de reconnaître et de traiter, puisqu'il est fréquent et que ses conséquences peuvent être graves. Le choix des médicaments doit se faire avec soin selon les caractéristiques du patient et les considérations métaboliques des molécules.

Pour toute correspondance :
Julie Fortier, pharmacienne
Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)
Pavillon C.H. de l'Université Laval (CHUL)
2705, boul. Laurier
Québec (Québec) G1V 4G2
Téléphone : 418 654-2200
Télécopieur : 418 654-2201
Courriel : julie.fortier@chuq.qc.ca

Abstract

Objective: To discuss the alcohol withdrawal syndrome, the severity of symptoms and to know the different pharmacological treatments.

Data source: A literature review for the period of 1994 to 2006 was done by consulting primary references obtained through PubMed, using the following key words: alcohol withdrawal, severity scale, pharmacological treatment, prevention, adjuvant treatment, benzodiazepines, anticonvulsants, thiamine. Secondary and tertiary references were also used to complete the literature review.

Data analysis: Different pharmacological options include: thiamine, benzodiazepines, anticonvulsants and various adjuvant treatments (barbiturates, central alpha-2 agonists, neuroleptics and beta-blockers). These drugs can be administered on a fixed dosage regimen or according to symptoms. Treatment to prevent recurrent episodes of alcohol withdrawal is also available. A few studies have described new therapeutic options such as topiramate and baclofen.

Conclusion: Prevention of withdrawal and the severity of symptoms associated with alcohol withdrawal syndrome can be diminished by detailed knowledge of available pharmacological agents. Patient characteristics, symptoms and available drugs must guide the choice of treatment.

Key Words: alcohol withdrawal, severity scale, treatment, prevention, benzodiazepine, anticonvulsant, thiamine.

Références

1. Bayard M, McIntyre J, Hill K, Woodside J. Alcohol withdrawal syndrome. *Am Fam Physician* 2004;69:1443-50.
2. Mariani JJ, Levin FR. Pharmacotherapy for alcohol-related disorders: what clinicians should know. *Harv Rev Psychiatry* 2004;12:351-66.
3. Hall W, Zador D. The alcohol withdrawal syndrome. *Lancet* 1997; 349:1897-900.
4. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, et coll. Management of alcohol withdrawal delirium. *Arch Intern Med* 2004; 164:1405-12.
5. McIntosh C, Chick J. Alcohol and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(suppl III):iii16-21.
6. DeBellis R, Smith BS, Choi S, Malloy M. Management of delirium tremens. *J Intensive Care Med* 2005;20:164-73.
7. Al-Sanouri I, Dikin M, Soubani AO. Critical Care Aspects of Alcohol Abuse. *South Med J* 2005;98:372-81.
8. McKay A, Koranda A, Axen D. Using a Symptom-Triggered Approach to Manage Patients in Acute Alcohol Withdrawal. *Medsurg Nursing* 2004; 13(1):15-21.
9. Asplund CA, Aaronson JW, Aaronson HE. 3 regimens for alcohol withdrawal and detoxification. *J Fam Pract* 2004;53(7):1-10.
10. Saitz R, Mayo-Smith MF, Roberts MS, Redmond HA, Bernard DR, Calkins DR. Individualized treatments for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial. *JAMA* 1994;272:519-23.
11. Daepfen JB, Gache P, Landry U, Sekera E, Schweizer V, Gloor S et coll. Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial. *Arch Intern Med* 2002;162:1117-21.
12. Brathen G, Ben-Menachem E, Brodtkorb E, Galvin R, Garcia-Monco JC, Halasz P et coll. EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2005;12:575-81.
13. Micromedex. Drug Consults - Drug therapy of ethanol withdrawal. Micromedex Healthcare Series, Thomson Micromedex. Colorado (edition expires 12/2005).
14. Thomson AD, Cook CC, Touquet R, Henry JA. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and emergency department. *Alcohol Alcohol* 2002; 37:513-21.
15. Bestawros N. Thiamine: comment l'utiliser dans la prévention et le traitement de l'encéphalopathie de Wernicke? *Pharmactuel* 2004;37:219-20.
16. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of acute alcohol withdrawal. *CMAJ* 1999; 160:649-55.
17. Letizia M, Reinbolz M. Identifying and managing acute alcohol withdrawal in the elderly. *Geriatr Nurs* 2005;26:176-83.
18. Zullino D, Khazaal Y, Hattenschwiler, Borgeat F, Besson J. Anticonvulsant drugs in the treatment of substance withdrawal. *Drugs Today* 2004;40:603-19.
19. Malcolm R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF, Ballenger JC. The effect of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. *J Gen Med* 2002;17:349-55.
20. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada, 2005:2153.
21. Saitz R. Unhealthy alcohol use. *N Engl J Med* 2005;352:596-607.
22. Schaffer A, Naranjo CA. Recommended drug treatment strategies for the alcoholic patient. *Drugs* 1998;56:571-85.
23. Scott LJ, Figgitt DP, Keam SJ, Waugh J. Acamprosate: a review of its use in the maintenance of abstinence in patients with alcohol dependence. *CNS Drugs* 2005;19:445-64.
24. Johnson BA. Uses of topiramate in the treatment of alcohol dependence. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2004;4:751-8.
25. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K et coll. Oral Topiramate reduces the consequences of drinking and improves the quality of life of alcohol dependent individuals : a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:905-12.
26. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Janiri L, Bernardi M, Agabio R et coll. Rapid suppression of alcohol syndrome by baclofen. *Am J Med* 2002;112:226-229.
27. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, DeLorenzi G, Parente A, Caputo F et coll. Suppression of alcohol delirium tremens by baclofen administration: a case report. *Clin Neuropharmacol* 2003;26:258-62.