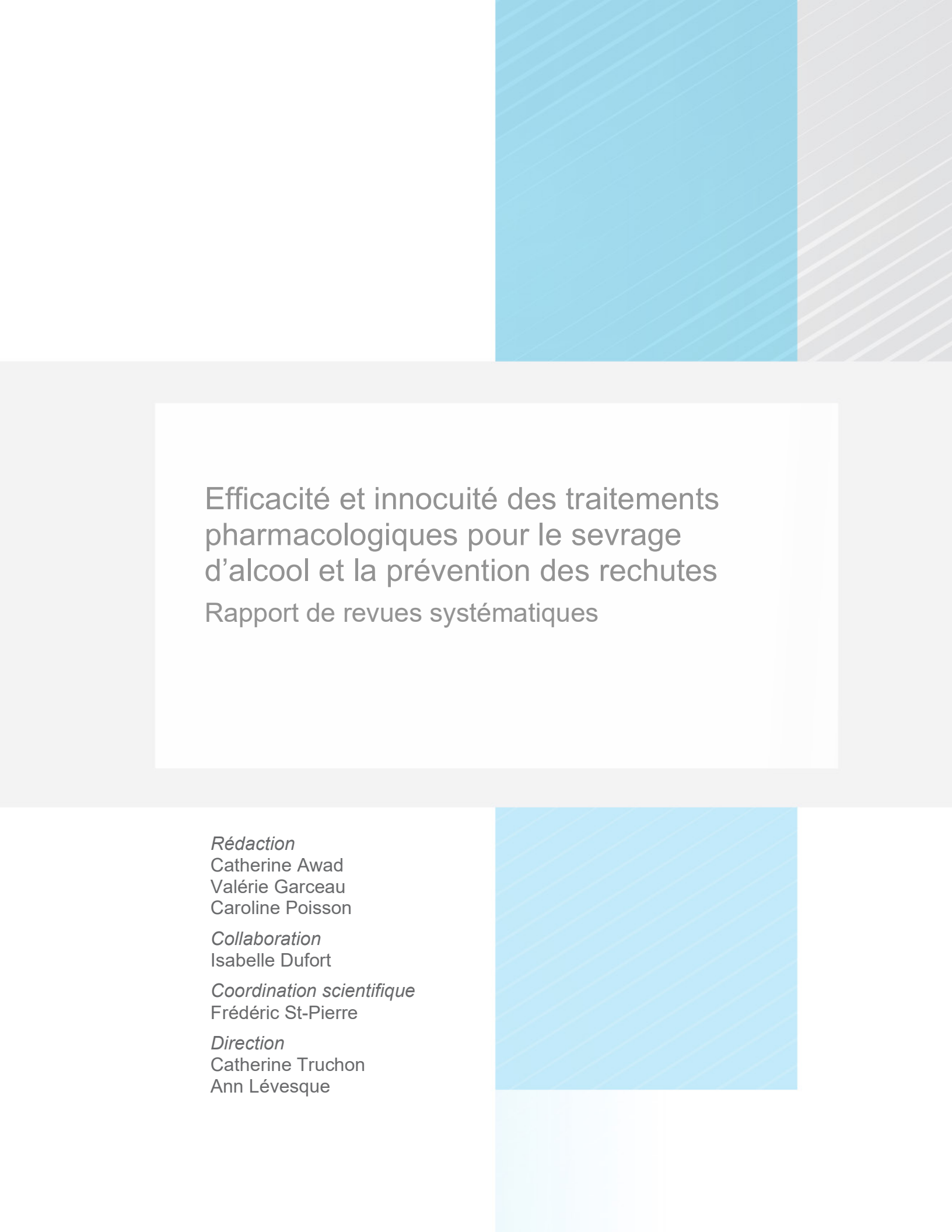


ÉTAT DES
CONNAISSANCES

Efficacité et innocuité des traitements
pharmacologiques pour le sevrage
d'alcool et la prévention des rechutes
Rapport de revues systématiques

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé



Effacité et innocuité des traitements
pharmacologiques pour le sevrage
d'alcool et la prévention des rechutes
Rapport de revues systématiques

Rédaction

Catherine Awad
Valérie Garceau
Caroline Poisson

Collaboration

Isabelle Dufort

Coordination scientifique

Frédéric St-Pierre

Direction

Catherine Truchon
Ann Lévesque

Le plan de réalisation du présent produit de connaissance a été présenté au Comité d'excellence clinique — Usage optimal du médicament (incluant les protocoles médicaux nationaux et les ordonnances associées) (CEC-UOM-PMNO) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 9 juin 2020.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteurs principales

Catherine Awad, B. Pharm., M. Sc.
Valérie Garceau, Ph. D.
Caroline Poisson, Ph. D.

Collaboratrice interne

Isabelle Dufort, Ph. D.

Adjointe à la directrice

Ann Lévesque, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Frédéric St-Pierre, Ph. D.

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Repérage d'information scientifique

Renaud Lussier, M.S.I.

Soutien administratif

Jean Talbot

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de
Gilles Bordage, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021

Bibliothèque et Archives Canada, 2021

ISBN : 978-2-550-89100-0 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2021

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Efficacité et innocuité des traitements pharmacologiques pour le sevrage d'alcool et la prévention des rechutes – Rapport de revues systématiques. État de connaissances rédigé par Catherine Awad, Valérie Garceau et Caroline Poisson. Québec, Qc : INESSS; 2021. 97 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

D^{re} Suzanne Brissette, M.D., cogestionnaire médicale, Regroupement clientèle Psychiatrie, Toxicomanie, UHRESS, Service de médecine des toxicomanies, CHUM, Montréal

M^{me} Julie Fortier, pharmacienne, chargée d'enseignement et responsable des apprentissages en milieux professionnels 1^{er} et 2^e cycles (établissement de santé), Faculté de pharmacie, Université Laval

D^{re} Sophie Gosselin, M.D., CSPQ, FRCPC, FAACT, FACMT, spécialiste en médecine d'urgence et toxicologue médicale; chef du service d'urgence de l'Hôpital Charles-Le Moyne, Longueuil

D^r Didier Jutras-Aswad, M.D., M. Sc., FRCPC, chef du Département de psychiatrie du CHUM

D^{re} Annie-Claude Privé, M.D., GMF des Rivières (Clinique médicale Rivière-du-Moulin), Saguenay

M^{me} Cassandra Sass, conseillère clinique en soins infirmiers, Direction des soins infirmiers, Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Abitibi-Témiscamingue (CISSSAT)

M^{me} Isabelle Têtu, infirmière praticienne (IPSPL), Coopérative de solidarité SABSA – CIUSSS de la Capitale-Nationale, Québec

M. Pierre-Benoît Tremblay, B. Pharm., Ph. D., pharmacien propriétaire, Pharmaprix Van Hoenacker Tremblay, Montréal

Lecteurs externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

M^{me} Audrée Elliott, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale et Centre antipoison du Québec

D^r Pierre Lauzon, médecin de famille, chef adjoint du Service de toxicomanie et de médecine urbaine (STMU), CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

D^{re} Karine Paquet, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale de Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^r François Venne, médecin de famille, GMF-U de la Vallée-de-l'Or, CISSS de l'Abitibi-Témiscamingue

Comité d'excellence clinique — Usage optimal du médicament (incluant les protocoles médicaux nationaux et les ordonnances associées)

D^r Pierre Ernst (président), pneumologue, Université McGill

M^{me} Sylvie Desgagné (vice-présidente), pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^{re} Maryse Cayouette, microbiologiste-infectiologue, Direction de santé publique du CISSS de Lanaudière

M. Benoît Cossette, professeur, Université de Sherbrooke

D^{re} Lucie Deshaies, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^r Mathieu Forster, médecin de famille, CISSS de la Côte-Nord

M. Jean-Simon Fortin, conseiller en éthique, Centre d'éthique du CISSS de Laval

M^{me} Karina Gauthier, pharmacienne, CISSS de Laval

M^{me} Nancy Lavoie, infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne (IPSPL), CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal et Clinique de médecine privée ExcellenceMD

M. Simon Lessard, pharmacien propriétaire, Pharmacie Simon Lessard

M^{me} Marie-Josée Gibeault, membre citoyenne

M. Jean-François Proteau, membre citoyen

Déclaration d'intérêts

Les auteures de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour sa réalisation. Les membres du comité consultatif et les lecteurs externes qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

D^{re} Suzanne Brissette : médecin experte pour des réponses média.

M^{me} Cassandra Sass : participation à des travaux sur le sevrage d'alcool au CISSSAT.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document; les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	VII
INTRODUCTION.....	1
1. MÉTHODOLOGIE.....	3
1.1. Questions de recherche.....	3
1.2. Stratégie de repérage d'information scientifique.....	3
1.3. Sélection des documents issus de la littérature.....	4
1.4. Évaluation de la qualité méthodologique.....	5
1.5. Extraction des données.....	5
1.6. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique.....	6
1.7. Validation.....	6
2. RÉSULTATS.....	7
2.1. Description des études repérées.....	7
2.2. Sevrage d'alcool.....	8
2.2.1. Gabapentine comparée aux benzodiazépines.....	8
2.2.2. Carbamazépine comparée aux benzodiazépines.....	15
2.2.3. Prégabaline comparée aux benzodiazépines.....	20
2.2.4. Lamotrigine comparée aux benzodiazépines.....	22
2.2.5. Topiramate comparé aux benzodiazépines.....	24
2.2.6. Acide valproïque comparé aux benzodiazépines.....	26
2.2.7. Phénobarbital comparé aux benzodiazépines.....	28
2.3. Prévention des rechutes.....	34
2.3.1. Topiramate comparé à un placebo.....	34
2.3.2. Topiramate comparé à la naltrexone.....	44
2.3.3. Topiramate comparé à l'acamprosate.....	50
2.3.4. Baclofène comparé à un placebo.....	52
2.3.5. Baclofène comparé à l'acamprosate.....	60
2.3.6. Gabapentine comparée à un placebo.....	63
2.3.7. Carbamazépine comparée à un placebo.....	70
2.3.8. Prégabaline comparée à la naltrexone.....	72
2.3.9. Acide valproïque comparé à un placebo.....	75
2.3.10. Acide valproïque comparé à la naltrexone.....	80
DISCUSSION.....	83
CONCLUSION.....	88
RÉFÉRENCES.....	90

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères d'inclusion et d'exclusion des publications	4
Tableau 2	Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique.....	6

RÉSUMÉ

Introduction

La consommation abusive d'alcool est associée à une morbidité importante. De plus, le sevrage d'alcool après une consommation massive et prolongée peut engendrer des symptômes d'une intensité variable qui peuvent causer une souffrance ou une altération du fonctionnement de la personne et qui peuvent évoluer vers des complications majeures telles que la confusion, les crises convulsives ou le delirium tremens. Bien que les benzodiazépines soient généralement considérées comme le traitement de première intention du syndrome de sevrage d'alcool, leur usage comporte certains risques, notamment une augmentation des effets de l'alcool, des effets indésirables importants ainsi qu'un potentiel de dépendance et de mésusage. Par ailleurs, les personnes qui présentent un trouble lié à l'usage d'alcool (TUA) peuvent bénéficier d'un traitement pharmacologique pour les aider à réduire leur consommation d'alcool ou prévenir un retour vers une consommation abusive. Toutefois, seuls la naltrexone et l'acamprosat sont approuvés par Santé Canada pour la prévention des rechutes ou le maintien de l'abstinence des personnes avec un TUA, deux médicaments qui font souvent l'objet de ruptures de stock qui peuvent compromettre l'accès à une pharmacothérapie pour ces personnes.

Étant donné que les anticonvulsivants sont parfois utilisés en clinique pour l'une ou l'autre de ces indications, une revue systématique des données scientifiques disponibles sur ces molécules a été réalisée afin d'apporter un éclairage concernant les options de traitement pharmacologique à privilégier dans le cadre de l'élaboration du guide d'usage optimal (GUO) et des protocoles médicaux nationaux sur le traitement du sevrage d'alcool et la prévention des rechutes.

Méthodologie

Revue systématique de la littérature

Afin d'évaluer, d'une part, l'efficacité et l'innocuité des anticonvulsivants pour le sevrage d'alcool et, d'autre part, celles des anticonvulsivants et du baclofène pour la prévention des rechutes, des revues systématiques ont été effectuées à partir de plusieurs bases de données bibliographiques, couvrant la période depuis la date de leur création jusqu'à mai 2020, pour y repérer toutes les études primaires et les revues systématiques, avec ou sans méta-analyse, publiées sur le sujet.

La sélection des documents a été effectuée selon des critères d'exclusion et d'inclusion prédéfinis. La qualité des documents sélectionnés a été évaluée à l'aide des outils appropriés. Ces étapes ont été réalisées de façon indépendante par deux examinateurs. Les données ont ensuite été extraites par un examinateur et validées par un autre. Les résultats ont été présentés dans des tableaux et résumés sous la forme d'une synthèse narrative analytique.

Processus d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique

Les principaux résultats d'efficacité et d'innocuité rapportés dans les études retenues ont été formulés selon un énoncé de preuve scientifique résumé. Un niveau de preuve scientifique global a été attribué à chaque énoncé de preuve, selon une échelle à quatre niveaux (élevé, modéré, faible, insuffisant).

Résultats

Sevrage d'alcool

En ce qui concerne le traitement du sevrage d'alcool, les revues systématiques de la littérature ont porté sur l'efficacité et l'innocuité des anticonvulsivants comparativement aux benzodiazépines.

Tout d'abord, les données extraites des études retenues comparant les anticonvulsivants et les benzodiazépines ont permis de faire ressortir une efficacité et une innocuité similaires pour :

- la gabapentine, à une dose quotidienne d'au moins 900 mg, pour le traitement d'un sevrage d'alcool d'intensité légère à modérée, selon un niveau de preuve jugé faible à modéré;
- l'acide valproïque, pour le traitement d'un sevrage d'alcool d'intensité modérée, avec un niveau de preuve global jugé faible;
- la carbamazépine, pour le traitement d'un sevrage d'alcool d'intensité modérée à sévère, selon un niveau de preuve global jugé faible à modéré.

Par ailleurs, la gabapentine semble causer moins de somnolence que les benzodiazépines. En ce qui concerne la lamotrigine et le topiramate, ces médicaments présentent une efficacité similaire et une plus grande innocuité comparativement aux benzodiazépines pour le traitement d'un sevrage d'alcool d'intensité modérée à sévère, selon un niveau de preuve global jugé faible. La prégabaline semble présenter une plus grande efficacité que les benzodiazépines relativement à la proportion de participants qui ne consomment pas d'alcool et à la diminution des symptômes psychiatriques, ainsi qu'une innocuité similaire comparativement à celle des benzodiazépines pour le traitement d'un sevrage d'alcool d'intensité modérée à sévère, selon un niveau de preuve global jugé faible. Les données scientifiques ne permettent toutefois pas de tirer de conclusions concernant l'efficacité de la prégabaline comparativement aux benzodiazépines en ce qui concerne la diminution du score CIWA-Ar. Enfin, le phénobarbital et les benzodiazépines présentent une efficacité similaire pour le traitement d'un sevrage d'alcool d'intensité légère à sévère, selon un niveau de preuve global jugé modéré. Les données scientifiques ne permettent toutefois pas de tirer de conclusions concernant l'innocuité du phénobarbital comparativement à celle des benzodiazépines.

Prévention des rechutes

En ce qui concerne le traitement pour la prévention des rechutes, les revues systématiques de la littérature ont porté sur l'efficacité et l'innocuité des anticonvulsivants ou du baclofène comparativement à la naltrexone, à l'acamprosate ou à un placebo.

En premier lieu, le topiramate présente, avec un niveau de preuve global jugé faible à modéré, une efficacité généralement plus grande que le placebo, la naltrexone et l'acamprosate. Par ailleurs, le topiramate ne semble pas causer d'effets indésirables graves jusqu'à des doses quotidiennes de 300 mg, avec un niveau de preuve élevé. De plus, le topiramate présente une innocuité similaire comparativement à celle d'un placebo ou de la naltrexone, lorsque la mise en place du traitement est faite sur une plus longue période, mais semble présenter une plus grande innocuité que l'acamprosate, avec un niveau de preuve global jugé faible. Ensuite, la gabapentine à dose quotidienne d'au moins 1200 mg présente une efficacité plus élevée et une innocuité similaire comparativement au placebo, avec un niveau de preuve global jugé faible à modéré. Toutefois, la somnolence semblait plus fréquente avec la gabapentine. Quant au baclofène, il présente, avec un niveau de preuve global jugé faible à modéré, une efficacité et une innocuité similaires comparativement à celles d'un placebo. Toutefois, lorsqu'il est utilisé à une dose quotidienne d'au moins 180 mg, le baclofène présente une plus grande efficacité, mais une plus faible innocuité que le placebo, et ce, avec un niveau de preuve global jugé faible à modéré. Par ailleurs, le baclofène présente une efficacité plus élevée et une innocuité similaire comparativement à l'acamprosate, avec un niveau de preuve global jugé faible. Enfin, la carbamazépine, la prégabaline et l'acide valproïque présentent, avec un niveau de preuve global jugé faible, une efficacité et une innocuité généralement similaires comparativement à celles d'un placebo. Toutefois, la somnolence semblait plus fréquente avec l'acide valproïque qu'avec la naltrexone.

Conclusion

Les résultats présentés dans ce rapport de revues systématiques (RS) ont permis de recueillir l'information scientifique nécessaire à l'élaboration des recommandations contenues dans le GUO et les protocoles médicaux nationaux sur les traitements pharmacologiques pour le sevrage d'alcool et la prévention des rechutes. Cette revue systématique a également permis de mettre en lumière les besoins d'études cliniques de bonne qualité méthodologique qui présenteraient une plus grande homogénéité relativement aux participants inclus, aux outils d'évaluation, aux doses de médicaments étudiés ainsi qu'aux paramètres de résultats choisis afin de mieux évaluer l'efficacité et l'innocuité des diverses options pharmacothérapeutiques offertes, notamment pour certains traitements pour lesquels très peu de données scientifiques ont été recensées.

SUMMARY

Efficacy and safety of pharmacological treatments for alcohol withdrawal and relapse prevention

Systematic review report

Introduction

Alcohol abuse is associated with considerable morbidity. Additionally, alcohol withdrawal after prolonged and heavy consumption can result in symptoms of varying severity that can cause suffering or impaired functioning and that can progress to major complications, such as confusion, seizures or delirium tremens. Although benzodiazepines are generally considered the first-line treatment for alcohol withdrawal syndrome, their use carries certain risks, including an increase in the effects of alcohol, significant adverse effects, and the potential for dependence and misuse. Yet, people with alcohol use disorder (AUD) may benefit from pharmacotherapy to help them reduce their alcohol consumption or prevent a return to alcohol abuse. Only naltrexone and acamprosate are approved by Health Canada for relapse prevention or maintenance of abstinence in individuals with AUD. These two drugs are often out of stock, which can compromise their access to pharmacotherapy.

Given that anticonvulsants are sometimes used clinically for either of these indications, a systematic review of the available scientific data on these drugs was carried out to shed light on the best pharmacological treatment options for the purpose of developing the optimal use guide (OUG) and Québec national medical protocols on treatments for alcohol withdrawal and relapse prevention.

Methodology

Systematic literature reviews

To assess the efficacy and safety of anticonvulsants for alcohol withdrawal and of anticonvulsants and baclofen for relapse prevention, systematic reviews were performed across several bibliographic databases, which were searched from the period from the date of their inception to May 2020, with the aim of identifying all the primary studies and systematic reviews, with or without a meta-analysis, published on the subject.

Items were selected according to predefined inclusion and exclusion criteria, and the quality of these items was assessed using the appropriate tools. These steps were carried out independently by two reviewers. The data were then extracted by one reviewer and validated by the other. The results were presented in tables and summarized in the form of an analytical narrative synthesis.

Process for assessing the quality of the scientific evidence

The main efficacy and safety results reported in the selected studies are presented as brief statements of scientific evidence. An overall level of scientific evidence was assigned to each statement of evidence using a four-level scale (high, moderate, low and insufficient).

Results

Alcohol withdrawal

For the treatment of alcohol withdrawal, the systematic literature reviews focused on the efficacy and safety of anticonvulsants compared to benzodiazepines.

First, data extracted from the selected studies comparing anticonvulsants and benzodiazepines showed similar efficacy and safety for:

- Gabapentin, at a daily dose of at least 900 mg, for the treatment of mild to moderate alcohol withdrawal, based on a level of evidence considered low to moderate;
- Valproic acid, for the treatment of moderate alcohol withdrawal, based on an overall level of evidence considered low;
- Carbamazepine, for the treatment of moderate to severe alcohol withdrawal, based on an overall level of evidence considered low to moderate.

As well, gabapentin appears to cause less drowsiness than benzodiazepines. As for lamotrigine and topiramate, they have similar efficacy and greater safety compared to benzodiazepines in the treatment of moderate to severe alcohol withdrawal, based on an overall level of evidence considered low. Pregabalin appears to be more effective than benzodiazepines in terms of the proportion of participants who do not use alcohol and in reducing psychiatric symptoms, and is similar to benzodiazepines in terms of safety in the treatment of moderate to severe alcohol withdrawal, based on an overall level of evidence considered low. However, the scientific data do not permit any conclusions to be drawn regarding the efficacy of pregabalin compared to benzodiazepines in lowering the CIWA-Ar score. Lastly, phenobarbital and benzodiazepines have similar efficacy in the treatment of mild to severe alcohol withdrawal, based on an overall level of evidence considered moderate. However, the scientific evidence does not permit any conclusions to be drawn regarding the safety of phenobarbital compared to benzodiazepines.

Relapse prevention

With respect to treatment for relapse prevention, the systematic literature reviews focused on the efficacy and safety of anticonvulsants or baclofen compared to naltrexone, acamprosate or placebo.

First, topiramate is generally more effective than placebo, naltrexone and acamprosate, based on an overall level of evidence considered low to moderate. Furthermore, topiramate does not appear to cause any serious adverse effects up to daily doses of 300 mg, based on a high level of evidence. As well, topiramate has similar safety to placebo or naltrexone when initiated over a longer period of time but appears to have greater safety than acamprosate, based on an overall level of evidence considered low. Second, gabapentin at a daily dose of at least 1200 mg has greater efficacy and similar safety compared to placebo, based on an overall level of evidence considered low to moderate. However, drowsiness appeared to be more common with gabapentin. As for baclofen, it has similar efficacy and safety compared to placebo, based on an overall level of evidence considered low to moderate. However, when used at a daily dose of at least 180 mg, baclofen has greater efficacy but is less safe than placebo, based on an overall level of evidence considered low to moderate. Furthermore, baclofen has greater efficacy and similar safety compared to acamprosate, based on an overall level of evidence considered low. Lastly, carbamazepine, pregabalin and valproic acid have generally similar efficacy and safety compared to placebo, based on an overall level of evidence considered low. However, drowsiness appeared to be more common with valproic acid than with naltrexone.

Conclusion

The results presented in this systematic review (SR) report provided the scientific information needed to develop the recommendations in the OUG and the Québec national medical protocols on pharmacological treatments for alcohol withdrawal and relapse prevention. This systematic review has also highlighted the need for clinical studies of good methodological quality that would be more homogeneous in terms of the participants included, the evaluation instruments, the drug doses studied and the outcome parameters chosen in order to better assess the efficacy and safety of the various pharmacotherapeutic options available, particularly for certain treatments for which very little scientific data was found.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AIA	<i>Anger, Irritability, and Aggression Questionnaire</i>
ALT	Alanine aminotransférase
APA	American Psychiatric Association
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
AST	Aspartate aminotransférase
AUDIT	<i>Alcohol Use Disorders Identification Test</i>
AUQ	<i>Alcohol Urge Questionnaire</i>
BCCSU	British Columbia Centre on Substance Use
BDHI	<i>Buss-Durkee Hostility Index</i>
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BIS	<i>Barratt Impulsivity Scale</i>
BRMS	<i>Bech-Rafaelsen Mania Scale</i>
CCDUS	Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances
CIWA-Ar	Clinical Institute Withdrawal Assessment - Alcohol revised
DMS	Différence moyenne standardisée
DSM-5	5 ^e édition du <i>Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)</i>
e-CPS	<i>Electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties</i>
ECRA	Essai comparatif à répartition aléatoire
ECRNA	Essai comparatif à répartition non aléatoire
EBM	<i>Evidence-Based Medicine Reviews</i>
EuropASI	European Addiction Severity Index
GAF	<i>Global Assessment of Function</i>
GGT	Gamma glutamyl-transpeptidase
GUO	Guide d'usage optimal
HRSD-25	<i>Hamilton Rating Scale for Depression</i>
IC à 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
LSN	Limite supérieure normale
POMS	<i>Profile of Mood States</i>
POMS-r	<i>Profile of Mood States Revised</i>
PSQI	<i>Pittsburg Sleep Quality Index</i>
R-AMSTAR	<i>Revision of Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews</i>

RNI	Ratio normalisé international
RS	Revue systématique
SADD	<i>Severity of Alcohol Dependance Data</i>
SCL-90-R	<i>Symptom Check List 90 Revised</i>
SEWS	<i>Severity of Ethanol Withdrawal Symptoms</i>
STAI	<i>Spielberger State and Trait Anxiety Scale</i>
TUA	Trouble lié à l'usage d'alcool
VAS	<i>Visual Analog Scale</i>
VASc	<i>Visual Analog Scale for Craving</i>
WHO/DAS	<i>World Health Organization's (WHO) Psychiatric Disability Assessment Schedule</i>

INTRODUCTION

Problématique

En 2018, 19,1 % des Canadiens âgés de 12 ans et plus (soit environ 5,9 millions de personnes) ont déclaré des consommations d'alcool pouvant être considérées comme abusives [Statistique Canada, 2019]. En 2017, le taux d'hospitalisations entièrement attribuables à l'alcool (249 pour 100 000 personnes) se comparait au taux d'hospitalisations à la suite d'une crise cardiaque (243 pour 100 000) [CCDUS, 2019]. De plus, selon les données clinico-administratives québécoises de 2016-2017, le syndrome de sevrage d'alcool a mené à 4571 visites dans les urgences et à l'hospitalisation de 3166 personnes pour une durée moyenne de 11,4 jours [INESSS, 2019].

Après une consommation massive et prolongée d'alcool, le sevrage peut mener à l'apparition de plusieurs symptômes d'intensité variable causant une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social ou professionnel [APA,2018]. Les symptômes du sevrage varient en intensité, allant de manifestations bénignes telles que des tremblements et insomnies jusqu'à des complications majeures pouvant évoluer vers le delirium tremens, qui constitue la forme grave du syndrome de sevrage d'alcool [Bayard *et al.*, 2004]. Cet état est associé à une hyperactivité du système nerveux autonome, une désorientation, une confusion, un délire hallucinatoire, la survenue possible de crises convulsives et peut entraîner la mort du patient [Pic, 2015].

Contexte de l'amorce des travaux

La présente revue systématique (RS) a été réalisée dans le cadre de l'élaboration du guide d'usage optimal sur le traitement du sevrage d'alcool et la prévention des rechutes [INESSS, 2021b]. Bien que les molécules de la classe des benzodiazépines aient longtemps été considérées comme le traitement de première intention du sevrage d'alcool, leur usage comporte certains risques importants pour les personnes qui présentent un TUA, notamment une interaction pharmacologique avec l'alcool qui peut en accentuer les effets et augmenter sa toxicité, un nombre élevé d'interactions médicamenteuses, des effets secondaires importants et un potentiel de dépendance, de diversion et d'usage non médical non négligeable [BCCSU, 2019]. Dans leur version publiée en 2019, les lignes directrices de la Colombie-Britannique recommandent d'ailleurs de privilégier les anticonvulsivants tels que la gabapentine comme option de traitement pour le sevrage d'alcool en milieu ambulatoire.

Par ailleurs, un questionnaire similaire a été soulevé pendant l'élaboration du GUO en ce qui concerne les options de traitement disponibles pour la prévention des rechutes chez des personnes avec un trouble lié à l'usage d'alcool (TUA). À l'heure actuelle, seulement l'acamprosate et la naltrexone sont homologués par Santé Canada pour cette indication de traitement. Par contre, ces deux molécules font souvent l'objet de ruptures de stock qui peuvent compromettre l'accès à un traitement pour certaines personnes aux prises avec un TUA. Les molécules de la famille des anticonvulsivants et le baclofène

sont également utilisées en clinique pour la prévention des rechutes et leur ajout parmi les options de traitement alternatives permettrait de pallier cette situation.

Une revue systématique des données scientifiques disponibles a donc été nécessaire afin qu'on puisse se positionner concernant les options de traitement pharmacologique à privilégier pour le sevrage d'alcool et la prévention des rechutes.

1. MÉTHODOLOGIE

La méthodologie utilisée pour réaliser la présente RS respecte les normes de production des RS de l'INESSS. Les détails sont présentés ci-dessous.

1.1. Questions de recherche

Les questions de recherche présentées ci-dessous portant sur l'efficacité et l'innocuité des traitements pharmacologiques ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PICO – population à l'étude, intervention, comparateurs, résultats d'intérêt (*outcomes*).

Efficacité :

1. Quelle est l'efficacité des anticonvulsivants (p. ex. gabapentine, carbamazépine, acide valproïque) comparativement aux benzodiazépines (p. ex. clorazépate, diazépam, oxazépam) quant à l'amélioration des signes cliniques et paracliniques (p. ex. rétention en traitement, diminution du score CIWA) pour le sevrage d'une personne avec un trouble lié à l'usage d'alcool ?
2. Quelle est l'efficacité de la gabapentine, du topiramate, de la prégabaline, de la carbamazépine, de l'acide valproïque ou du baclofène comparativement à la naltrexone, à l'acamprosate ou à un placebo pour la prévention des rechutes (p. ex. abstinence, réduction de la fréquence des consommations, qualité de vie, fonctionnement) d'une personne avec un trouble lié à l'usage d'alcool ?

Innocuité :

3. Quels sont les effets indésirables associés à l'administration des anticonvulsivants (p. ex. gabapentine, carbamazépine, acide valproïque) comparativement aux benzodiazépines (p. ex. clorazépate, diazépam, oxazépam) chez une personne avec un trouble lié à l'usage d'alcool ?
4. Quels sont les effets indésirables associés à l'administration de la gabapentine, du topiramate, de la prégabaline, de la carbamazépine, de l'acide valproïque ou du baclofène comparativement à la naltrexone, à l'acamprosate ou à un placebo chez une personne avec un trouble lié à l'usage d'alcool ?

1.2. Stratégie de repérage d'information scientifique

La stratégie de repérage de l'information a été élaborée en collaboration avec un conseiller en information scientifique (bibliothécaire). Cette stratégie est présentée à l'annexe A des annexes complémentaires à ce rapport [INESSS, 2021a]. Afin de diminuer les biais de divulgation, le repérage d'information a été effectué dans plus d'une base de données, notamment MEDLINE, Embase et Evidence-Based Medicine Reviews (EBM Reviews). La recherche documentaire a couvert la période depuis la date de création des bases de données jusqu'à mai 2020. Seules les publications en français et

en anglais ont été retenues. Une recherche spécifique a également été effectuée afin de répertorier les documents qui n'avaient pas été publiés dans des périodiques consultés en utilisant un moteur de recherche tel que Google. Dans le cas où des données pertinentes pour l'analyse étaient manquantes dans la version publiée, les auteurs de cette publication ont été contactés.

Une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée en consultant les sites Internet des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, paragouvernementaux, d'associations ou d'ordres professionnels en lien avec la thématique des travaux. La liste complète des sites consultés se trouve à l'annexe A des annexes complémentaires à ce rapport. Les bibliographies des publications consultées ont été utilisées afin de répertorier d'autres documents pertinents.

1.3. Sélection des documents issus de la littérature

La sélection des documents répertoriés par la recherche d'information scientifique a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs à partir des critères d'inclusion et d'exclusion présentés dans le tableau 1 ci-dessous. Les divergences d'opinions ont été réglées en considérant l'avis d'un troisième examinateur. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour analyse. La gestion des informations manquantes utiles pour la sélection a été faite en contactant, si possible, les auteurs de la publication concernée. Les raisons d'une inclusion ou d'une exclusion ont été inscrites dans un fichier avec la qualification des références. Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA [Moher *et al.*, 2009] illustrant le processus de sélection des documents est présenté à l'annexe B des annexes complémentaires à ce rapport. Les critères de sélection pour chacune des questions sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion des publications

Critères d'inclusion	
POPULATION	<p>Questions 1 et 3 : Personnes avec un trouble lié à l'usage d'alcool selon les critères du DSM-5 et nécessitant un sevrage assisté par de la médication en interne ou en externe</p> <p>Questions 2 et 4 : Personnes avec un trouble lié à l'usage d'alcool selon les critères du DSM-5</p>
INTERVENTION	<p>Questions 1 et 3 : anticonvulsivants (p. ex. gabapentine, carbamazépine, acide valproïque)</p> <p>Questions 2 et 4 : gabapentine, topiramate, prégabaline, carbamazépine, acide valproïque ou baclofène</p>
COMPARATEURS	<p>Questions 1 et 3 : benzodiazépines (p. ex. clorazéplate, diazépam, oxazépam)</p> <p>Questions 2 et 4 : naltrexone, acamprosate ou placebo</p>

PARAMÈTRES D'INTÉRÊT	<p>Question 1 : Amélioration des signes cliniques et paracliniques (p. ex. diminution du score CIWA, rétention en traitement, complications du sevrage)</p> <p>Question 2 : Amélioration des signes cliniques et paracliniques (p. ex. abstinence, réduction de la fréquence de consommation, qualité de vie, fonctionnalité)</p> <p>Questions 3 et 4 : Effets indésirables du traitement</p>
TYPE DE PLAN (DEVIS) D'ÉTUDE	<p>Revue systématique comportant ou non une méta-analyse</p> <p>Essais cliniques à répartition aléatoire ou non aléatoire</p> <p>Études quasi-expérimentales comparatives avant-après</p> <p>Études observationnelles (étude de cohorte, étude cas-témoin)</p>
ANNÉE DE PUBLICATION	Début des bases de données à 2020
Critères d'exclusion	
POPULATION	Sujets non humains
INTERVENTION	Études ayant recours aux interventions multimodales et dans lesquelles il est impossible de reconnaître les résultats attribuables à un des traitements pharmacologiques mentionnés dans les critères d'inclusion
LANGUE	Autre que le français et l'anglais
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	Aucune exclusion pour les études scientifiques

1.4. Évaluation de la qualité méthodologique

Les documents ont été évalués indépendamment par deux professionnels scientifiques. En présence d'une divergence importante relativement à l'évaluation, un consensus a été recherché. À défaut de consensus, l'avis d'un troisième examinateur a été sollicité.

Les outils et grilles d'évaluation de la qualité méthodologique utilisés sont les suivants :

- R-AMSTAR (*Revised assessing methodological quality of systematic reviews*) pour évaluer la qualité des revues systématiques [Kung et al., 2010];
- l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) pour les essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA) ou non aléatoire (ECRNA), les études quasi-expérimentales et les études observationnelles (cohorte, cas-témoins) [Agence de la santé publique du Canada (ASPC), 2014].

1.5. Extraction des données

L'extraction des données a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de formulaires d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. Les données ont été validées par un deuxième professionnel scientifique. Pour pallier le manque de données pertinentes pour l'analyse dans certaines études, les auteurs de ces études ont été contactés.

1.6. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

L'appréciation de la preuve scientifique a reposé sur le jugement portant sur l'ensemble des données scientifiques selon les quatre critères suivants : la qualité méthodologique des études, la cohérence, l'impact clinique et la généralisabilité. Ces quatre critères d'appréciation sont décrits à l'annexe G (tableau G-1) des annexes complémentaires à ce rapport. Pour appuyer les énoncés scientifiques, un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux (élevé, modéré, faible, insuffisant). Le niveau de preuve scientifique global reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique pour faire état de la confiance dans les résultats des données scientifiques (tableau 2). La qualité des données scientifiques a été appréciée par les évaluateurs qui ont effectué la revue systématique de la littérature pour répondre aux différentes questions d'évaluation.

Tableau 2 Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique

Niveau de preuve	Définition
Élevé	Tous les critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
Modéré	La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée des données scientifiques soit affectée par les résultats d'études futures.
Faible	Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée des données scientifiques soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
Insuffisant	Aucune donnée scientifique n'est disponible ou les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance quant au lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention ou ne peuvent tirer de conclusions à partir des données présentées.

1.7. Validation

Le présent rapport a été soumis à quatre lecteurs externes pour qu'ils en évaluent la qualité scientifique globale. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise et de leur implication dans le domaine concerné et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec; leur nom et leur affiliation sont présentés dans les pages liminaires du document.

Les commentaires des lecteurs externes ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le rapport final, s'il y a lieu.

2. RÉSULTATS

2.1. Description des études repérées

La recherche d'information scientifique a permis de répertorier 4941 publications, dont 91 ont été retenues. L'information de 10 de ces 91 documents a été extraite et présentée dans le rapport en soutien au guide d'usage optimal sur le sevrage d'alcool et la prévention des rechutes [INESSS, 2021b] alors que l'information des 81 autres documents a été extraite et analysée dans le présent rapport de RS. Le nombre de documents retenus pour répondre aux différentes questions de recherche des présentes RS est indiqué ci-dessous. Selon les différents sujets abordés, certains documents pouvaient faire partie de plus d'une catégorie.

Sevrage d'alcool (comparativement aux benzodiazépines) :

- Gabapentine : 5
- Carbamazépine : 4
- Prégabaline : 1
- Lamotrigine : 1
- Topiramate : 1
- Acide valproïque : 1
- Phénobarbital : 8

Prévention des rechutes :

- comparativement à un placebo :
 - Topiramate : 18
 - Baclofen : 22
 - Gabapentine : 10
 - Carbamazépine : 1
 - Acide valproïque : 4
- comparativement à l'acamprosate :
 - Topiramate : 2
 - Baclofen : 3
- comparativement à la naltrexone :
 - Topiramate : 5
 - Acide valproïque : 1
 - Prégabaline : 1

Le processus de sélection des études sous forme de diagramme de flux, la liste des publications retenues et des études exclues avec les raisons de leur exclusion (annexes B, C et D) ainsi que les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des différents documents retenus (annexe E) sont présentés dans les annexes complémentaires à ce rapport [INESSS, 2021a]. Les données extraites des études primaires sont synthétisées sous forme de tableaux et disponibles à l'annexe F des annexes complémentaires à ce rapport. Les énoncés de preuve scientifique sont présentés sous forme d'encadré à la fin de chacune des sous-sections correspondantes. L'appréciation détaillée de la preuve scientifique est présentée sous forme de tableaux à l'annexe G (tableaux G-2 à G-35) des annexes complémentaires à ce rapport.

2.2. Sevrage d'alcool

2.2.1. Gabapentine comparée aux benzodiazépines

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 4 études qui évaluent l'efficacité de la gabapentine en comparaison avec une benzodiazépine pour le traitement du sevrage d'alcool : 3 ECRA [Stock *et al.*, 2013; Chourishi *et al.*, 2010; Myrick *et al.*, 2009; Malcolm *et al.*, 2007], dont un faisant l'objet de 2 publications [Myrick *et al.*, 2009; Malcolm *et al.*, 2007], et 1 étude de cohorte rétrospective [Leung *et al.*, 2018]. Au total, les 3 ECRA comptaient 173 participants alors que l'étude de cohorte en comptait 154. Les participants inclus présentaient une dépendance à l'alcool ou un syndrome de sevrage diagnostiqués selon les critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) de l'Association américaine de psychiatrie ou selon la codification de l'*International Classification of Diseases* (ICD).

La grande majorité des participants inclus dans les études retenues présentaient des symptômes de sevrage d'intensité légère à modérée. La prise en charge était effectuée en milieu interne [Leung *et al.*, 2018; Chourishi *et al.*, 2010] ainsi qu'en milieu externe [Stock *et al.*, 2013; Myrick *et al.*, 2009; Malcolm *et al.*, 2007]. Des doses fixes de gabapentine, variant entre 600 et 2700 mg par jour avec une diminution graduelle des doses sur quelques jours, ont été utilisées dans les études; les résultats obtenus avec la dose quotidienne de 600 mg ne sont toutefois pas présentés dans le présent rapport puisqu'ils ont fait l'objet d'une seule étude et que le groupe de traitement a été abandonné en cours d'étude, la dose de 600 mg étant jugée inefficace [Myrick *et al.*, 2009; Malcolm *et al.*, 2007]. Les doses quotidiennes de gabapentine utilisées dans l'étude de cohorte rétrospective variaient entre 1800 et 2700 mg selon la fonction rénale des participants [Leung *et al.*, 2018]. Les benzodiazépines utilisées étaient le lorazépam [Chourishi *et al.*, 2010; Myrick *et al.*, 2009; Malcolm *et al.*, 2007] et le chlordiazépoxyde [Stock *et al.*, 2013], administrés à des doses fixes décroissantes, bien que l'étude de cohorte rétrospective ne spécifie pas quel médicament de cette classe a été utilisé. La dose initiale était de 100 mg par jour pour le chlordiazépoxyde, alors qu'elle variait entre 6 et 8 mg par jour pour le lorazépam. Trois des quatre études ont été effectuées aux États-Unis.

Les informations extraites des études primaires retenues concernant l'efficacité et l'innocuité de la gabapentine comparativement aux benzodiazépines pour le sevrage d'alcool sont présentées à l'annexe F des annexes complémentaires à ce rapport (tableaux F-1 et F-2).

2.2.1.1. Efficacité

Le score sur l'échelle de CIWA-Ar a été mesuré dans les 4 études retenues [Leung *et al.*, 2018; Stock *et al.*, 2013; Chourishi *et al.*, 2010; Myrick *et al.*, 2009] comparant la gabapentine aux benzodiazépines (lorazépam, chlordiazépoxyde et benzodiazépines non spécifiées) dans le traitement du sevrage d'alcool. De plus, l'étude de Chourishi a aussi évalué les scores de sévérité et d'amélioration mesurés sur l'échelle *Clinical Global Impression* (CGI). Dans les 3 ECRA retenus, aucune différence statistiquement significative du score CIWA-Ar moyen ou maximal n'est observée entre les participants traités par la gabapentine à 900 mg [Myrick *et al.*, 2009] ou 1200 mg [Stock *et al.*, 2013; Chourishi *et al.*, 2010] et ceux traités par une benzodiazépine. Une différence statistiquement significative du score CIWA-Ar moyen a toutefois été observée dans un de ces ECRA pour les participants traités par une dose quotidienne de 1200 mg de gabapentine comparativement à ceux traités par le lorazépam pendant le traitement (3,14 versus 4,26; $p = 0,03$) et lors des 8 jours de suivi post-traitement (1,03 versus 2,53; $p = 0,006$) [Myrick *et al.*, 2009]. De plus, un score CIWA-Ar plus faible a été observé chez les participants traités par la gabapentine (dose quotidienne initiale moyenne : 1642 mg; écart-type : 826 mg) comparativement à ceux traités par une benzodiazépine dans l'étude de cohorte rétrospective de Leung après 2 et 3 jours de traitement (p de 0,007 et 0,029, respectivement), aucune différence statistiquement significative n'étant toutefois observée après 1 jour de traitement ($p = 0,179$). Les jours de traitement suivants n'ont pas fait l'objet de comparaison statistique [Leung *et al.*, 2018]. Enfin, aucune différence statistiquement significative des scores de sévérité et d'amélioration n'a été observée entre la gabapentine et le lorazépam ($p > 0,05$) [Chourishi *et al.*, 2010].

L'apparition de complications liées au sevrage d'alcool, rapportée dans deux des ECRA retenus, était peu fréquente et similaire chez les participants traités par la gabapentine à des doses supérieures ou égales à 900 mg et ceux traités par une benzodiazépine [Stock *et al.*, 2013; Myrick *et al.*, 2009; Malcolm *et al.*, 2007]. Un seul cas de crise convulsive a été recensé dans le groupe traité par la gabapentine 1200 mg et aucun cas de delirium tremens n'a été observé dans chacun des deux groupes de traitement. La très faible occurrence de complications liées au sevrage d'alcool dans les études retenues limite toutefois la portée des conclusions qui peuvent en être tirées.

La durée moyenne de l'hospitalisation ainsi que le nombre de transferts vers une unité de soins intensifs ont été rapportés uniquement dans l'étude de cohorte rétrospective [Leung *et al.*, 2018]. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans cette étude entre les participants traités par la gabapentine et ceux traités par les benzodiazépines (identité des molécules non spécifiée) en ce qui concerne ces deux paramètres de résultats.

L'anxiété, l'inconfort et la capacité de travail ont été évalués dans une seule des études retenues [Myrick *et al.*, 2009]. Lorsque l'échelle *Zung Anxiety Scale* (ZAS) est utilisée, le niveau moyen d'anxiété observé pendant le traitement est statistiquement plus faible chez les participants traités par la gabapentine, autant à la dose de 900 qu'à celle de 1200 mg/jour, comparativement à ceux traités par le lorazépam (gabapentine 900 mg : 32,11; gabapentine 1200 mg : 31,89; lorazépam : 36,98; $p < 0,05$). Le niveau d'anxiété moyen observé au cours des 8 jours qui suivent le traitement est également statistiquement plus faible chez les participants traités par la gabapentine à la dose de 1200 mg/jour comparativement à ceux traités par le lorazépam (28,8 versus 33,9; $p < 0,01$), par contre aucune différence statistiquement significative n'est observée avec la dose de 900 mg/jour de gabapentine. Les participants traités par la gabapentine à 1200 mg/jour rapportent une capacité de travail, mesurée à l'aide d'une échelle visuelle, statistiquement plus grande pendant la période de suivi post-traitement que les participants traités par le lorazépam (2,47 versus 4,83 ; $p < 0,05$), alors qu'aucune différence statistiquement significative n'est observée pour la dose de 900 mg ainsi que pour celle de 1200 mg pendant la période de traitement. Aucune différence statistiquement significative n'a toutefois été observée entre la gabapentine et le lorazépam relativement à l'inconfort des participants, à la fois pendant le traitement et la période de suivi.

L'envie de consommer de l'alcool, la probabilité de consommation pendant et après le traitement, ainsi que la relation entre l'insomnie et la consommation le jour suivant ont été évaluées dans 2 ECRA effectués en milieu externe. Dans une de ces études, aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant les scores moyens d'envie de consommer de l'alcool, mesurés sur l'échelle *Penn Alcohol Craving Scale* (PACS), entre les participants traités par la gabapentine et ceux traités par une benzodiazépine (chlordiazépoxyde), et ce, que ce soit pendant le traitement ou pendant les quelques jours suivant celui-ci ($p = 0,59$ et $p = 0,08$, respectivement) [Stock *et al.*, 2013]. Dans un autre ECRA, l'envie de consommer de l'alcool, mesurée à l'aide d'une échelle visuelle, était toutefois statistiquement plus faible chez les participants traités par la gabapentine (900 mg ou 1200 mg) comparativement à ceux traités par le lorazépam ($p < 0,05$), mais seulement pendant le traitement [Myrick *et al.*, 2009]. La probabilité de consommation a, quant à elle, été calculée dans 1 ECRA par régression logistique pour des mesures répétées. Cette probabilité était variable en fonction des jours de traitement, mais était généralement similaire chez les participants traités par la gabapentine et ceux traités par une benzodiazépine, sauf aux jours 2, 3 et 6 après le début du traitement ($p = 0,027$, $p = 0,019$ et $p = 0,0009$, respectivement), où les probabilités étaient statistiquement plus faibles avec la gabapentine [Myrick *et al.*, 2009].

Dans l'étude de Malcolm (2007), l'effet du traitement sur la qualité du sommeil a été évalué de deux façons différentes, soit à l'aide de l'item 11 de l'échelle *CIWA-Ar* ou de l'item 16 de l'échelle *Beck Depression Inventory Sleep Assessment* (BDI) [Malcolm *et al.*, 2007]. Pour les participants avec plus d'un sevrage antérieur, une différence statistiquement significative est observée entre ceux traités par la gabapentine et ceux traités par le lorazépam en ce qui concerne la qualité du sommeil sur les échelles *CIWA-Ar* et *BDI*. Ces différences sont toutes à l'avantage de la gabapentine, sauf en

cours de traitement, lorsque la qualité du sommeil est évaluée à l'aide de l'échelle CIWA-Ar, où elles sont à l'avantage de la benzodiazépine ($F_{1,169} = 3,68$, $p = 0,013$). Par contre, chez les participants avec 1 épisode de sevrage antérieur ou moins, aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement n'a été observée sur les deux échelles pendant le traitement ($p > 0,65$) ou sur l'échelle BDI dans les 8 jours suivant le traitement; une différence statistiquement significative à l'avantage de la gabapentine est observée uniquement dans les 8 jours suivant le traitement lorsque l'échelle CIWA-Ar est utilisée ($F_{1,52} = 7,55$; $p = 0,008$).

L'état dépressif, mesuré à l'aide de l'échelle BDI, a été rapporté dans une seule des études retenues [Myrick *et al.*, 2009]. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant l'état dépressif des participants qui ont été traités par la gabapentine à 1200 mg/jour comparativement à ceux qui ont été traités par le lorazépam, et ce, autant pendant le traitement que dans les 8 jours suivant la fin de celui-ci. Par contre, un état dépressif statistiquement plus faible a été observé pendant le traitement chez les participants traités par la gabapentine à 900 mg/jour comparativement à ceux traités par le lorazépam (6,8 versus 11,6; $p < 0,01$), aucune différence statistiquement significative n'étant observée avec cette dose de gabapentine dans les jours suivant la fin du traitement.

Plusieurs risques de biais sont présents dans les études retenues. Tout d'abord, dans l'étude de cohorte rétrospective, les participants ont reçu de la médication concomitante, certains ayant reçu à la fois de la gabapentine et du lorazépam, alors que d'autres ont aussi reçu de la clonidine, de l'acide valproïque ou des antipsychotiques à des proportions différentes selon les groupes [Leung *et al.*, 2018]. En outre, deux études ont été effectuées sur de faibles effectifs (26 et 46 participants), ce qui pourrait engendrer une puissance statistique potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences, l'étude de Stock présentant d'ailleurs des intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) étendus [Stock *et al.*, 2013; Chourishi *et al.*, 2010]. De plus, un nombre important de participants des études retenues ont été perdus en cours d'étude ou lors du suivi. Il existe enfin une grande variété de résultats répertoriés et des instruments de mesure différents d'une étude à l'autre ont été utilisés pour évaluer les participants, ce qui rend l'agrégation des résultats et leur généralisation plus difficile.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de la gabapentine comparativement aux benzodiazépines pour le traitement du sevrage d'alcool est jugé faible à modéré pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-2).

En résumé

- Selon les documents retenus pour le traitement du sevrage d'alcool léger à modéré chez l'adulte avec des doses fixes de médicaments :
 - L'amélioration du score CIWA-Ar est similaire chez les personnes traitées par la gabapentine et celles traitées par des benzodiazépines (lorazépam et chlordiazépoxyde). La gabapentine utilisée à des doses quotidiennes supérieures ou égales à 1200 mg semble toutefois produire une diminution plus importante du score de CIWA-Ar que les benzodiazépines (lorazépam).
Niveau de preuve modéré
 - Il n'y a pas de différence significative entre la gabapentine et le lorazépam quant au score de sévérité ou d'amélioration de l'échelle d'impression clinique globale (CGI) en milieu interne.
Niveau de preuve faible
 - L'apparition de complications liées au sevrage d'alcool (crises convulsives, delirium tremens) est similaire chez les personnes traitées par des doses quotidiennes supérieures ou égales à 900 mg de gabapentine et celles traitées par des benzodiazépines (lorazépam et chlordiazépoxyde).
Niveau de preuve faible
 - Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la gabapentine et les benzodiazépines (identité des benzodiazépines non spécifiée) pour la durée moyenne d'hospitalisation et le taux de transferts en unité de soins intensifs.
Niveau de preuve faible
 - Une diminution statistiquement significative du niveau d'anxiété est observée pendant le traitement dans le groupe traité par la gabapentine comparativement à celui traité par le lorazépam, alors qu'en post-traitement (suivi de 8 jours), cette différence est statistiquement significative seulement avec une dose quotidienne de gabapentine de 1200 mg.
Niveau de preuve faible

- Il n'y a aucune différence statistiquement significative entre la gabapentine et le lorazépam relativement à l'inconfort des personnes traitées.
Niveau de preuve faible.
- Une amélioration statistiquement significative de la capacité de travail est observée 8 jours après la fin du traitement dans le groupe traité par une dose quotidienne de 1200 mg de gabapentine comparativement à celui traité par le lorazépam.
Niveau de preuve faible
- L'envie et la probabilité de consommer de l'alcool sont similaires chez les personnes traitées par la gabapentine et celles traitées par des benzodiazépines (lorazépam et chlordiazépoxyde).
Niveau de preuve modéré
- La qualité du sommeil est similaire chez les personnes traitées par la gabapentine et celles traitées par le lorazépam, sauf chez les personnes ayant eu de multiples sevrages antérieurs, dans les 8 jours post-traitement, où la qualité du sommeil est significativement plus élevée chez celles traitées par la gabapentine.
Niveau de preuve faible
- L'état dépressif est similaire chez les personnes traitées par la gabapentine et celles traitées par le lorazépam pendant le traitement du sevrage ainsi que dans les 8 jours post-traitement.
Niveau de preuve faible

2.2.1.2. Innocuité

Au total, 4 articles portant sur 3 études cliniques rapportent des données d'innocuité de la gabapentine en comparaison avec une benzodiazépine, lorsqu'elle est utilisée pour traiter un sevrage d'alcool [Stock *et al.*, 2013; Chourishi *et al.*, 2010; Myrick *et al.*, 2009; Malcolm *et al.*, 2007].

Dans les études retenues, aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant les taux d'effets indésirables graves ou d'abandon des traitements à cause d'effets indésirables entre les participants qui ont été traités par la gabapentine et ceux qui ont été traités par une benzodiazépine. Concernant le taux global d'effets indésirables, il est statistiquement plus faible pour le groupe traité par la gabapentine comparativement au groupe traité par une benzodiazépine dans 1 ECRA (13 % versus 39 %, $p < 0,05$) [Chourishi *et al.*, 2010], alors qu'aucune différence statistiquement

significative n'est observée dans un autre ECRA ($p = 0,74$) [Myrick *et al.*, 2009; Malcolm *et al.*, 2007].

La somnolence journalière, mesurée sur l'*Epworth Daytime Sleepiness Scale* (ESS), a été rapportée dans 2 études cliniques [Stock *et al.*, 2013; Myrick *et al.*, 2009; Malcolm *et al.*, 2007], alors que 2 ECRA présentent les taux de somnolence ou de sédation rapportés par les participants [Chourishi *et al.*, 2010; Myrick *et al.*, 2009; Malcolm *et al.*, 2007]. Les résultats varient selon les études, selon les phases du sevrage évaluées (traitement ou suivi) et en fonction des doses de gabapentine. De façon générale, la somnolence diurne mesurée sur l'échelle ESS est similaire ou plus faible avec la gabapentine pendant le traitement et lors du suivi qu'avec une benzodiazépine (lorazépam ou chlordiazépoxyde). Ainsi, aucune différence statistiquement significative du niveau de somnolence diurne ou de sédation n'est observée entre les participants traités par la gabapentine et ceux traités par une dose de 6 mg/jour de lorazépam, sauf pendant le traitement où un niveau de somnolence diurne statistiquement plus faible est observé chez les participants traités par la gabapentine à une dose de 1200 mg/jour (5,74 versus 7,38, $p < 0,05$) [Myrick *et al.*, 2009]. De façon similaire, les participants traités par la gabapentine à 1200 mg/jour ont rapporté statistiquement moins de somnolence pendant le traitement que ceux recevant le lorazépam dans 1 ECRA (0 % versus 17 %, $p < 0,05$) [Chourishi *et al.*, 2010]. Par ailleurs, dans une autre étude, aucune différence statistiquement significative du score d'ESS n'est observée entre le groupe de participants traité par la gabapentine à 1200 mg/jour et celui traité par le chlordiazépoxyde pendant les 4 premiers jours de traitement (5,97 versus 5,31, $p = 0,61$), mais un score d'ESS statistiquement plus faible est observé dans le groupe traité par la gabapentine pendant les 2 derniers jours de traitement et le jour suivant (2,65 versus 6,35, $p = 0,04$) [Stock *et al.*, 2013].

Le niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité de la gabapentine comparativement aux benzodiazépines pour le traitement du sevrage d'alcool est jugé modéré pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-3).

En résumé

- Selon les documents retenus pour le traitement du sevrage d'alcool léger à modéré chez l'adulte avec des doses fixes de médicaments :
 - Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la gabapentine et les benzodiazépines (lorazépam et chlordiazépoxyde) concernant les taux d'effets indésirables graves et la proportion de participants ayant cessé leur traitement à cause d'effets indésirables.
Niveau de preuve modéré
 - Les taux d'effets indésirables globaux sont similaires pour la gabapentine et les benzodiazépines (lorazépam et chlordiazépoxyde).
Niveau de preuve modéré
 - Le niveau de somnolence diurne ou de sédation est similaire ou plus faible dans le groupe traité par la gabapentine comparativement au groupe traité par une benzodiazépine (lorazépam ou chlordiazépoxyde).
Niveau de preuve modéré

2.2.2. Carbamazépine comparée aux benzodiazépines

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 3 ECRA qui évaluent l'efficacité de la carbamazépine en comparaison avec une benzodiazépine pour le traitement du sevrage d'alcool [Malcolm *et al.*, 2002; Malcolm *et al.*, 2000; Stuppaeck *et al.*, 1992; Malcolm *et al.*, 1989], y compris 1 ECRA dont les résultats sont rapportés dans 2 publications [Malcolm *et al.*, 2002; Malcolm *et al.*, 2000].

Les études, qui incluaient au total 282 participants avec un diagnostic de dépendance à l'alcool (selon les critères du DSM), se sont déroulées en milieu interne pour le traitement de participants avec des symptômes de sevrage d'intensité sévère (score CIWA-A ≥ 20) [Stuppaeck *et al.*, 1992; Malcolm *et al.*, 1989] ou en milieu externe pour le traitement de participants avec des symptômes de sevrage d'intensité moyenne (score CIWA-A ≥ 10) [Malcolm *et al.*, 2002; Malcolm *et al.*, 2000]. Les participants étaient traités pour une durée de 5 à 7 jours avec des doses généralement fixes et décroissantes de carbamazépine ou de benzodiazépines [Malcolm *et al.*, 2002; Malcolm *et al.*, 2000; Stuppaeck *et al.*, 1992]. Les participants qui ont été traités par une benzodiazépine ont reçu de l'oxazépam à une dose initiale de 120 mg par jour [Stuppaeck *et al.*, 1992; Malcolm *et al.*, 1989] ou du lorazépam à une dose initiale de 6 à 8 mg par jour [Malcolm *et al.*, 2002; Malcolm *et al.*, 2000], alors que les participants qui ont été traités par la carbamazépine ont reçu une dose initiale de 600 à 800 mg par jour. Les études ont toutes été effectuées aux États-Unis, sauf une ayant eu lieu en Autriche [Stuppaeck *et al.*, 1992].

Les informations extraites des études primaires retenues concernant l'efficacité et l'innocuité de la carbamazépine comparativement aux benzodiazépines pour le sevrage d'alcool sont présentées à l'annexe F des annexes complémentaires à ce rapport (tableaux F-3 et F-4).

2.2.2.1. Efficacité

La sévérité des symptômes de sevrage a été évaluée dans les 3 études retenues, par l'intermédiaire du score CIWA-Ar dans 1 étude [Malcolm *et al.*, 2002; Malcolm *et al.*, 2000] ou du score CIWA-A dans 2 ECRA [Stuppaeck *et al.*, 1992; Malcolm *et al.*, 1989]. Une étude s'est aussi intéressée à d'autres symptômes observés pendant le sevrage, soit l'anxiété (mesurée par le score STAI), les tremblements, la nervosité, l'augmentation de la fréquence cardiaque, les troubles de l'équilibre, la somnolence diurne, le manque d'énergie et les nausées [Malcolm *et al.*, 1989]. Dans les 3 ECRA, aucune différence statistiquement significative de la sévérité des symptômes de sevrage n'a été observée entre les participants traités par la carbamazépine et ceux traités par le lorazépam ou l'oxazépam pendant les 5 premiers jours de traitement. Par contre, un score CIWA-Ar plus faible a été observé chez les participants traités par la carbamazépine comparativement à ceux traités par une benzodiazépine dès le 6^e jour de traitement dans une étude ($p \leq 0,05$) [Stuppaeck *et al.*, 1992] et 2 jours suivant la fin du traitement de 5 jours dans une autre étude ($p = 0,01$) [Malcolm *et al.*, 2002].

L'apparition de complications liées au sevrage d'alcool, telles que le delirium et les crises convulsives, a également été évaluée dans 2 ECRA [Malcolm *et al.*, 2002; Stuppaeck *et al.*, 1992]. Le taux de complications observé chez les participants traités par la carbamazépine était similaire comparativement à celui observé chez ceux traités par une benzodiazépine, aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement n'étant observée dans une étude ($p = 0,491$ et $p = 1$ pour le delirium et les crises convulsives, respectivement) et aucune complication de ce type n'étant observée dans l'autre ECRA [Malcolm *et al.*, 2002].

Une seule étude a évalué les scores de sévérité ou d'amélioration sur l'échelle d'impression clinique globale (CGI) [Stuppaeck *et al.*, 1992]. Aucune différence statistiquement significative des scores n'a été observée entre les participants recevant la carbamazépine et ceux recevant une benzodiazépine (oxazépam), sauf au 7^e jour de traitement, où un score CGI statistiquement plus faible a été observé chez les participants traités par la carbamazépine (3,9 versus 4,6, $p \leq 0,05$).

Deux des études retenues se sont intéressées à l'amélioration des symptômes psychiatriques pendant le traitement, soit la détresse psychologique, mesurée par le score SCL-90-R, la dépression, mesurée par le score BDI [Malcolm *et al.*, 1989], ainsi que les variations d'humeur, mesurées par le score von Zerssen [Stuppaeck *et al.*, 1992]. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement concernant les variations d'humeurs ($p > 0,05$) et la dépression [Stuppaeck *et al.*, 1992; Malcolm *et al.*, 1989]. Par contre, le score de détresse psychologique était statistiquement plus faible chez les participants traités par la carbamazépine comparativement à ceux traités par une benzodiazépine au 7^e jour de traitement

($F = 13,5$; $df = 1,59$; $p \leq 0,05$), alors qu'aucune différence statistiquement significative n'était observée entre les deux groupes au 3^e jour de traitement [Malcolm *et al.*, 1989].

Les envies et consommations d'alcool pendant le traitement ont aussi été évaluées dans 2 ECRA [Malcolm *et al.*, 2002; Malcolm *et al.*, 2000; Malcolm *et al.*, 1989]. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pendant le traitement entre les participants traités par la carbamazépine et ceux traités par l'oxazépam relativement à l'intensité des envies de consommation d'alcool [Malcolm *et al.*, 1989] de même qu'entre la carbamazépine et le lorazépam relativement au nombre de jours de consommation abusive et au nombre de consommations standard par jour de consommation [Malcolm *et al.*, 2000]. Toutefois, lorsque seulement les participants qui ont déjà eu au moins 2 sevrages antérieurs étaient analysés, un nombre statistiquement plus faible de consommations post-traitement par jour de consommation a été observé chez les participants traités par la carbamazépine comparativement à ceux traités par le lorazépam ($< 1/\text{jour}$ versus environ $5/\text{jour}$, $p = 0,004$) [Malcolm *et al.*, 2002]. Une différence statistiquement significative à l'avantage de la carbamazépine comparativement au lorazépam a aussi été observée dans cet ECRA pour le nombre de jours avant la 1^{re} consommation lors des jours en post-traitement (risque relatif de consommation environ 3 fois plus faible pour la carbamazépine, $p = 0,044$).

Les études retenues comportent quelques limites. Premièrement, relativement peu de participants ont été inclus dans les études de Malcolm (2000, 2002) et de Stuppaeck (1992), soit 60 et 86 respectivement, ce qui fait en sorte que la puissance statistique est potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences. De plus, dans un des ECRA, les données présentées ne permettent pas de connaître la proportion de patients qui ont un score CIWA-Ar d'au moins 20 (ce qui correspond généralement à des symptômes d'intensité sévère) [Malcolm *et al.*, 2002; Malcolm *et al.*, 2000]. Ensuite, il est possible que la dose de 90 mg par jour d'oxazépam ait été trop faible aux jours 4 à 7 de traitement dans l'étude de Stuppaeck et que cela ait pu diminuer l'effet de la benzodiazépine, contrairement à l'étude de Malcolm (1989) qui a conservé une dose de 120 mg d'oxazépam tout au long du traitement. Enfin, très peu de participants (34 %) ont complété le suivi dans l'étude de Malcolm (2000, 2002).

Le niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de la carbamazépine comparativement aux benzodiazépines pour le traitement du sevrage d'alcool est jugé faible à modéré pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-4).

En résumé

- Selon les documents retenus pour le traitement du sevrage d'alcool modéré à sévère chez l'adulte avec des doses fixes de médicaments :

- Il n'y a aucune différence statistiquement significative de la sévérité des symptômes de sevrage pendant les 5 premiers jours de traitement entre le groupe traité par la carbamazépine et celui traité par une benzodiazépine (lorazépam et oxazépam).

Niveau de preuve modéré

- Il y a une différence statistiquement significative du score CIWA-Ar (ou CIWA-A) dans les 2 derniers jours d'un traitement de 7 jours ou dans les jours suivant la fin du traitement en faveur de la carbamazépine comparativement aux benzodiazépines (lorazépam et oxazépam).

Niveau de preuve faible

- Le taux de complications liées au sevrage d'alcool (delirium, convulsions) est similaire chez les personnes traitées par la carbamazépine et celles traitées par des benzodiazépines (lorazépam et oxazépam).

Niveau de preuve modéré

- Le score de sévérité ou d'amélioration sur l'échelle d'impression clinique globale est similaire chez les personnes traitées par la carbamazépine et celles traitées par l'oxazépam.

Niveau de preuve faible

- Les symptômes psychiatriques (dépression, variation des sautes d'humeur, détresse psychologique) sont similaires chez les personnes traitées par la carbamazépine et celles traitées par des benzodiazépines (lorazépam et oxazépam).

Niveau de preuve modéré

- Pendant le traitement, il n'y a aucune différence statistiquement significative relativement aux envies et à la consommation d'alcool entre les personnes traitées par la carbamazépine et celles traitées par une benzodiazépine (lorazépam et oxazépam).

Niveau de preuve modéré

- Dans les 7 jours suivant le traitement, les personnes traitées par la carbamazépine semblent avoir une consommation plus faible et retardée d'alcool comparativement à celles traitées par le lorazépam, surtout si elles ont eu de multiples sevrages antérieurs.

Niveau de preuve faible

2.2.2.2. Innocuité

Les 3 études retenues pour évaluer l'efficacité de la carbamazépine comparativement à une benzodiazépine ont aussi présenté des données d'innocuité. Aucune différence statistiquement significative du taux global d'effets indésirables n'a été observée dans les 3 ECRA entre les participants traités par la carbamazépine et ceux traités par une benzodiazépine [Malcolm *et al.*, 2002; Malcolm *et al.*, 2000; Stuppaeck *et al.*, 1992; Malcolm *et al.*, 1989]. Le constat est le même en ce qui concerne la proportion de participants ayant arrêté leur traitement à cause d'effets indésirables [Stuppaeck *et al.*, 1992; Malcolm *et al.*, 1989]. Dans les 3 ECRA, davantage de participants traités par la carbamazépine comparativement à ceux traités par une benzodiazépine ont présenté du prurit, bien que cette différence ait été significative dans une étude seulement (18,9 % versus 1,3 %, $p = 0,004$) [Malcolm *et al.*, 2002]. Un nombre statistiquement plus faible d'effets indésirables liés au système nerveux central (somnolence, incoordination, étourdissements) a également été observé dans cette étude chez les personnes traitées par la carbamazépine comparativement à celles traitées par le lorazépam (6,9 % versus 22,7 % ; $p = 0,02$) alors qu'aucune différence statistiquement significative entre les groupes n'a été observée dans un autre ECRA en ce qui concerne ces symptômes [Stuppaeck *et al.*, 1992].

Le niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité de la carbamazépine comparativement aux benzodiazépines pour le traitement du sevrage d'alcool est jugé modéré pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-5).

En résumé

- Selon les documents retenus pour le traitement du sevrage d'alcool modéré à sévère chez l'adulte avec des doses fixes de médicaments :
 - Il n'y a pas de différence significative entre la carbamazépine et les benzodiazépines (lorazépam et oxazépam) concernant les taux d'effets indésirables liés au traitement et la proportion de participants qui ont arrêté leur traitement à cause d'effets indésirables.

Niveau de preuve modéré

2.2.3. Prégabaline comparée aux benzodiazépines

La recherche systématique de l'information a permis de retenir 1 ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité d'un traitement avec la prégabaline à celles du lorazépam dans le traitement du sevrage d'alcool [Martinotti *et al.*, 2010a]. Cette étude a été réalisée en Italie dans 2 centres ambulatoires de traitement de la dépendance à l'alcool d'envergure moyenne et incluait un total de 74 participants avec un diagnostic de dépendance à l'alcool (selon les critères du DSM) qui présentaient tous un score CIWA-Ar d'au moins 10 et avaient consommé au moins 80 g d'alcool dans les dernières 24 heures. Les auteurs de l'étude ont qualifié de modérée à sévère l'intensité des symptômes de sevrage des participants inclus, selon les scores CIWA-Ar initiaux dans le groupe traité par la prégabaline et celui traité par une benzodiazépine (moyenne \pm écart-type : $17,17 \pm 8,32$ et $12,89 \pm 9,06$, respectivement). Les doses des médicaments étaient données selon le score CIWA-Ar, pendant une période de traitement allant jusqu'à 14 jours. Les participants ont reçu des doses maximales de 450 mg de prégabaline (dose moyenne de 275,8 mg) ou de 10 mg de lorazépam (dose moyenne non précisée). Les informations extraites de cette étude sont présentées à l'annexe F des annexes complémentaires à ce rapport (tableaux F-5 et F-6).

2.2.3.1. Efficacité

Les données présentées dans l'étude ne permettent pas de comparer les diminutions de score CIWA-Ar entre les participants qui ont reçu la prégabaline et ceux recevant le lorazépam. En effet, bien que les deux traitements aient permis de diminuer de façon statistiquement significative le score CIWA-Ar en cours de traitement ($p < 0,001$ dans chacun des deux groupes), aucune comparaison statistique n'a été effectuée entre les groupes dans l'étude. Des scores statistiquement plus faibles pour les items 9 (maux de tête) et 10 (orientation et obscurcissement du sensorium) de l'échelle CIWA-Ar ($p = 0,02$ et $p = 0,01$, respectivement) ont toutefois été observés dans le groupe traité par la prégabaline comparativement au groupe traité par le lorazépam.

L'envie de consommer de l'alcool a été mesurée dans l'étude à l'aide des échelles *Obsessive and Compulsive Drinking Scale* (OCDS) et de l'échelle *Visual Analogue Scale for Craving* (VASc). Aucune différence statistiquement significative de l'envie de consommer n'a été observée entre les participants traités par la prégabaline et ceux traités par le lorazépam ($p = 0,127$ pour OCDS). En revanche, le nombre de participants abstinents pendant le traitement était statistiquement plus élevé avec la prégabaline qu'avec le lorazépam (62,2 % versus 56,8 % ; $p = 0,04$).

Aucune différence statistiquement significative du temps de rétention en traitement n'a été observée entre les participants traités par la prégabaline et ceux traités par le lorazépam ($p = 0,36$).

Concernant l'amélioration des symptômes psychiatriques, l'index de sévérité global (GSI) sur l'échelle SCL-90-R a été évalué. Une réduction statistiquement plus grande du GSI a été observée dans le groupe traité par la prégabaline comparativement au groupe traité par le lorazépam ($p = 0,019$). Aucune différence statistiquement significative n'a toutefois

été observée entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne l'amélioration du score de qualité de vie (QL-index), bien qu'une amélioration statistiquement significative de ce paramètre ait été observée dans chacun des groupes entre le début et la fin du traitement.

Les principales limites de cette étude résident d'une part dans le fait que le score initial moyen sur l'échelle CIWA-Ar était plus élevé pour le groupe traité par la prégabaline comparativement au groupe traité par le lorazépam (17,17 versus 12,89), ce qui aurait pu biaiser le résultat de la comparaison. Les données présentées dans l'étude ne permettaient d'ailleurs pas de connaître la proportion de participants qui présentaient un score CIWA-Ar d'au moins 20 (ce qui correspond généralement à des symptômes d'intensité sévère). D'autre part, les analyses statistiques présentées dans cette étude étaient généralement effectuées en incluant un troisième groupe de participants, soit ceux qui ont été traités par le triaprisme, alors que peu de comparaisons statistiques directes entre la prégabaline et le lorazépam ont été présentées. Enfin, peu d'information est disponible sur les doses des différents traitements reçus par les participants, outre le fait que les traitements ont été administrés en fonction des symptômes sur une période allant jusqu'à 14 jours.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de la prégabaline comparativement aux benzodiazépines pour le traitement du sevrage d'alcool est jugé faible pour tous les résultats rapportés, sauf en ce qui concerne la diminution du score CIWA-Ar, pour lequel le niveau de preuve est insuffisant (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-6).

En résumé

- Selon le document retenu pour le traitement du sevrage d'alcool modéré à sévère chez l'adulte avec des médicaments donnés selon les symptômes :
 - Les données ne permettent pas de comparer la diminution des scores CIWA-Ar entre les personnes traitées par la prégabaline et celles traitées par le lorazépam.
Niveau de preuve insuffisant
 - La proportion de participants qui ne consomment pas pendant le traitement est significativement plus élevée chez les personnes traitées par la prégabaline comparativement à celles traitées par le lorazépam.
Niveau de preuve faible
 - Il n'y a aucune différence statistiquement significative du temps de rétention en traitement, de l'envie de consommer en cours de traitement ou de la qualité de vie des participants (QL-index) entre les personnes traitées par la prégabaline et celles traitées par le lorazépam.
Niveau de preuve faible

La diminution des symptômes psychiatriques sur l'index de sévérité global (GSI) de l'échelle SCL-90-R est significativement plus grande chez les personnes traitées par la prégabaline comparativement à celles traitées par le lorazépam.

Niveau de preuve faible

2.2.3.2. Innocuité

Le taux global d'effets indésirables rapporté dans l'étude de Martinotti (2010a) est similaire pour le groupe de participants traité par la prégabaline (2,7 %, confusion) et le groupe de participants traité au lorazépam (2,7 %, sédation). Il en va de même pour le taux d'abandon dû à des effets indésirables (2,7 % pour la prégabaline, 0 % pour le lorazépam). Aucun effet indésirable n'a été observé à l'arrêt du médicament dans l'un ou l'autre des groupes.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité de la prégabaline comparativement aux benzodiazépines pour le traitement du sevrage d'alcool est jugé faible pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-7).

En résumé

- Selon le document retenu pour le traitement du sevrage d'alcool modéré à sévère chez l'adulte avec des médicaments donnés selon les symptômes :
 - Les taux d'effets indésirables et d'abandons dus aux effets indésirables sont similaires chez les personnes traitées par la prégabaline et celles traitées par le lorazépam.

Niveau de preuve faible

2.2.4. Lamotrigine comparée aux benzodiazépines

La recherche systématique de l'information a permis de retenir 1 ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité de la lamotrigine à celles du diazépam [Krupitsky *et al.*, 2007]. Cette étude effectuée en Russie incluait des hommes avec un diagnostic de dépendance à l'alcool (selon les critères du DSM) admis dans une unité de désintoxication et dont le score CIWA-Ar était supérieur à 10. Plusieurs traitements ont été comparés dans cette étude, mais les groupes traités par la lamotrigine ou le diazépam comptaient chacun 25 participants. Les traitements étaient administrés pour une période de 7 jours et consistaient en des doses fixes de 25 mg toutes les 6 heures pour la lamotrigine ou de 10 mg toutes les 8 heures pour le diazépam. Les informations extraites de cette étude sont présentées à l'annexe F des annexes complémentaires à ce rapport (tableaux F-7 et F-8).

2.2.4.1. Efficacité

Dans cet ECRA, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la lamotrigine et le diazépam quant aux scores sur les échelles CIWA-Ar et *Alcohol Withdrawal Symptoms Checklist* (AWSC). De plus, aucune différence statistiquement significative n'a été observée pendant le traitement entre le groupe traité par la lamotrigine et celui traité par le diazépam relativement à l'envie de consommation d'alcool et à la dépression, mesurée par l'échelle *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS).

Cette étude comporte plusieurs limites. D'abord, étant donné le petit nombre de participants, il est possible que la puissance statistique soit insuffisante pour détecter de faibles différences entre les groupes de traitement. De plus, aucune information n'est fournie quant au taux de participants perdus au suivi. D'autre part, les données présentées dans l'étude ne permettent pas de connaître la proportion de participants qui présentaient un score CIWA-Ar d'au moins 20 (ce qui correspond généralement à des symptômes d'intensité sévère). Toutefois, des doses additionnelles de 10 mg de diazépam toutes les 4 heures, au besoin, étaient administrées à des participants de l'un ou l'autre des groupes à risque de complications graves liées au sevrage, jusqu'à ce que leurs symptômes soient abaissés à un niveau modéré. Puisque 20 % des participants traités par la lamotrigine et 12 % de ceux traités par le diazépam ont reçu ces doses additionnelles, il est possible qu'une certaine proportion des participants inclus ait présenté des symptômes d'intensité sévère. Compte tenu de ce qui précède, l'administration d'une benzodiazépine à des participants traités par la lamotrigine a aussi pu introduire un biais dans la comparaison entre les groupes de traitement. Enfin, la généralisabilité des résultats de cette étude est limitée, puisqu'elle incluait seulement des hommes traités en milieu interne.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de la lamotrigine comparativement aux benzodiazépines pour le traitement du sevrage d'alcool est jugé faible pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-8).

En résumé

- Selon le document retenu pour le traitement du sevrage d'alcool modéré à sévère chez l'adulte avec des doses fixes de médicaments :
 - Il n'y a aucune différence statistiquement significative des symptômes de sevrage (scores CIWA-Ar et AWSC), de la dépression et de l'envie de consommer de l'alcool entre les personnes traitées par la lamotrigine et celles traitées par le diazépam.

Niveau de preuve faible

2.2.4.2. Innocuité

Dans l'étude de Krupitsky (2007), le taux global d'effets indésirables observé chez les personnes traitées par la lamotrigine était statistiquement plus faible que celui observé chez les personnes traitées par le diazépam, bien que cette différence n'ait été observée qu'au jour 2 (0 % pour la lamotrigine versus 20 % pour le diazépam, $p = 0,05$). Aucun effet indésirable n'a été rapporté dans le groupe traité par la lamotrigine, alors que ceux rapportés dans le groupe traité par le diazépam aux jours 2 et 3 sont l'asthénie, les étourdissements, la sédation et les troubles de concentration. Aucun effet indésirable grave n'a toutefois été observé dans les deux groupes de traitement.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité de la lamotrigine comparativement aux benzodiazépines pour le traitement du sevrage d'alcool est jugé faible pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-9).

En résumé

- Selon le document retenu pour le traitement du sevrage d'alcool modéré à sévère chez l'adulte avec des doses fixes de médicaments :
 - Le taux global d'effets indésirables est moins élevé chez les personnes traitées par la lamotrigine comparativement à celles traitées par le diazépam. Aucun effet indésirable grave n'a été observé dans les deux groupes de traitement.

Niveau de preuve faible

2.2.5. Topiramate comparé aux benzodiazépines

La recherche systématique de l'information a permis de retenir 1 ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité du topiramate à celles du diazépam [Krupitsky *et al.*, 2007]. Cette étude effectuée en Russie incluait des hommes avec un diagnostic de dépendance à l'alcool (selon les critères du DSM) admis dans une unité de désintoxication, dont le score CIWA-Ar était supérieur à 10. Plusieurs traitements ont été comparés dans cette étude, mais les groupes traités par le topiramate ou le diazépam comptaient chacun 26 et 25 participants, respectivement. Les traitements étaient administrés pour une période de 7 jours et consistaient en des doses fixes de 25 mg toutes les 6 heures pour le topiramate ou de 10 mg toutes les 8 heures pour le diazépam. Les informations extraites de cette étude sont présentées à l'annexe F des annexes complémentaires à ce rapport (tableaux F-9 et F-10).

2.2.5.1. Efficacité

Dans cet ECRA, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le topiramate et le diazépam quant aux scores sur les échelles *CIWA-Ar* et *Alcohol Withdrawal Symptoms Checklist* (AWSC). De plus, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le topiramate et le diazépam relativement à l'intensité des symptômes de dépression pendant le traitement, mesurée par l'échelle *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), et à l'envie de consommation d'alcool. Par contre, lorsqu'uniquement les symptômes d'excitation du système nerveux autonome tels que la nervosité, la sudation, les tremblements et les troubles du sommeil sont analysés sur l'échelle AWSC, des scores statistiquement plus élevés sont observés chez les personnes traitées par le topiramate comparativement aux personnes traitées par le diazépam ($p = 0,05$).

Cette étude comporte certaines limites importantes qui sont détaillées à la section 2.2.4.1. Concernant le groupe traité par le topiramate, 38 % des participants ont reçu des doses additionnelles de diazépam; il est donc possible qu'une certaine proportion des participants inclus ait présenté des symptômes d'intensité sévère. De plus, l'administration d'une benzodiazépine à des participants traités par le topiramate a pu biaiser le résultat de la comparaison entre les groupes de traitement.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du topiramate comparativement aux benzodiazépines pour le traitement du sevrage d'alcool est jugé faible pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-10).

En résumé

- Selon le document retenu pour le traitement du sevrage d'alcool modéré à sévère chez l'adulte avec des doses fixes de médicaments :
 - Il n'y a aucune différence statistiquement significative des symptômes de sevrage (scores *CIWA-Ar* et AWSC), de la dépression et de l'envie de consommer de l'alcool entre les personnes traitées par le topiramate et celles traitées par le diazépam.

Niveau de preuve faible

2.2.5.2. Innocuité

Dans l'étude de Krupitsky (2007), le taux global d'effets indésirables observé chez les personnes traitées par le topiramate était statistiquement plus faible que celui observé chez les personnes traitées par le diazépam, bien que cette différence n'ait été observée qu'au jour 2 (0 % pour le topiramate versus 20 % pour le diazépam, $p = 0,02$). Aucun effet indésirable n'a été rapporté dans le groupe traité par le topiramate, alors que ceux rapportés dans le groupe traité par le diazépam aux jours 2 et 3 sont l'asthénie, les

étourdissements, la sédation et les troubles de concentration. Aucun effet indésirable grave n'a toutefois été observé dans les deux groupes de traitement.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du topiramate comparativement aux benzodiazépines pour le traitement du sevrage d'alcool est jugé faible pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-11).

En résumé

- Selon le document retenu pour le traitement du sevrage d'alcool modéré à sévère chez l'adulte avec des doses fixes de médicaments :
 - Le taux d'effets indésirables global est significativement plus faible chez les personnes traitées par le topiramate comparativement à celles traitées par le diazépam.
Niveau de preuve faible
 - Les taux d'effets indésirables graves sont similaires chez les personnes traitées par le topiramate et celles traitées par le diazépam.
Niveau de preuve faible

2.2.6. Acide valproïque comparé aux benzodiazépines

La recherche systématique de l'information a permis de retenir 1 ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité de l'acide valproïque à celles des benzodiazépines pour le traitement du sevrage d'alcool [Longo *et al.*, 2002]. Cette étude, réalisée aux États-Unis, incluait 16 patients avec un diagnostic de dépendance à l'alcool (selon les critères du DSM) admis dans une unité de désintoxication et ayant un score CIWA-Ar entre 8 et 19, inclusivement, révélateurs d'un syndrome de sevrage d'intensité modérée. Les participants à l'étude ont reçu soit de l'acide valproïque sous forme orale à une dose fixe de 20 mg/kg/jour pour 5 jours, soit une benzodiazépine (chlordiazépoxyde ou lorazépam) administrée en fonction des symptômes de sevrage, sans aucune précision supplémentaire quant au protocole utilisé. La dose totale moyenne quotidienne d'acide valproïque administrée par participant était de 1750 mg, alors que la dose moyenne totale administrée par participant était de 465 mg pour le chlordiazépoxyde et de 10 mg pour le lorazépam. Les informations extraites de cette étude sont présentées à l'annexe F des annexes complémentaires à ce rapport (tableaux F-11 et F-12).

2.2.6.1. Efficacité

Dans cet ECRA, aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant la diminution du score CIWA-Ar entre les participants traités par l'acide valproïque et ceux traités par les benzodiazépines, et ce, tant 12 heures que 24 heures après le début des traitements.

Cette étude comporte plusieurs risques de biais. Tout d'abord, la taille d'échantillon très petite fait en sorte que la puissance statistique est potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences entre les groupes. De plus, le score CIWA-Ar a été mesuré pendant une très courte période; ainsi, l'effet du traitement après cette période n'est pas connu.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de l'acide valproïque comparativement aux benzodiazépines pour le traitement du sevrage d'alcool est jugé faible pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-12).

En résumé

- Selon les résultats rapportés dans le document retenu pour le traitement du sevrage d'alcool modéré :
 - Il n'y a aucune différence statistiquement significative du score CIWA-Ar entre les personnes traitées par l'acide valproïque à doses fixes et celles traitées par des benzodiazépines données selon les symptômes (chlordiazépoxyde ou lorazépam) 12 et 24 heures après le début du traitement.

Niveau de preuve faible

2.2.6.2. Innocuité

Dans l'étude de Longo (2002), aucune différence statistiquement significative du taux d'effets indésirables n'a été observée entre les participants traités par l'acide valproïque et ceux traités par une benzodiazépine. Dans le groupe traité par l'acide valproïque, un seul participant (11 %) a présenté des nausées légères, alors que trois participants (43 %) du groupe traité par les benzodiazépines ont présenté de l'ataxie ou des étourdissements (en anglais, *grogginess*). Aucun participant de l'étude n'a dû cesser le traitement à cause d'effets indésirables.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité de l'acide valproïque comparativement aux benzodiazépines pour le traitement du sevrage d'alcool est jugé faible pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-13).

En résumé

- Selon les résultats rapportés dans le document retenu pour le traitement du sevrage d'alcool modéré chez l'adulte :
 - Il n'y a aucune différence statistiquement significative des taux d'effets indésirables observés chez les personnes traitées par l'acide valproïque à doses fixes comparativement aux personnes traitées par une benzodiazépine donnée selon les symptômes (chlordiazépoxyde ou lorazépam).

Niveau de preuve faible

2.2.7. Phénobarbital comparé aux benzodiazépines

La recherche systématique de l'information a permis de retenir 6 études qui ont évalué l'efficacité du phénobarbital comparativement aux benzodiazépines pour le traitement du sevrage d'alcool, soit 1 ECRA [Hendey *et al.*, 2011] et 5 études de cohorte rétrospectives [Nejad *et al.*, 2020; Nelson *et al.*, 2019; Nisavic *et al.*, 2019; Tidwell *et al.*, 2018; Michaelsen *et al.*, 2010]. Les 6 études se sont déroulées en milieu hospitalier, que ce soit avec des personnes traitées à l'urgence, pour l'ECRA ou hospitalisées pour les 5 études de cohorte rétrospectives. L'ECRA comptait 44 participants et les 5 études de cohortes, 1245 participants au total. L'intensité des symptômes de sevrage des participants inclus était différente selon les études. En effet, les participants inclus dans l'ECRA présentaient un sevrage d'alcool léger à modéré selon les auteurs (score CIWA-Ar moyen entre 15 et 16,8) [Hendey *et al.*, 2011], tandis que seuls des participants avec delirium tremens étaient inclus dans une autre étude [Michaelsen *et al.*, 2010]. Par ailleurs, dans 3 des études, la plupart des participants inclus avaient des antécédents de sevrage d'alcool, ce qui peut être un facteur de risque de complications lors du sevrage [Nisavic *et al.*, 2019; Tidwell *et al.*, 2018; Michaelsen *et al.*, 2010]. Toutes les études ont été réalisées aux États-Unis, sauf une ayant eu lieu au Danemark [Michaelsen *et al.*, 2010].

Le phénobarbital était administré par voie intraveineuse ou intramusculaire dans la plupart de ces études, bien que la voie orale était aussi utilisée dans 4 études [Nejad *et al.*, 2020; Nisavic *et al.*, 2019; Tidwell *et al.*, 2018; Michaelsen *et al.*, 2010]. Les posologies de phénobarbital étaient établies soit selon un protocole de doses calculées en fonction du poids du participant et du niveau de risque du sevrage (dose moyenne totale de 854,7 mg; étendue : 480 mg à 1645 mg) [Nejad *et al.*, 2020; Nisavic *et al.*, 2019], soit selon un protocole de doses fixes (de 65 à 390 mg) en fonction du risque de sevrage seulement [Nelson *et al.*, 2019], de doses fixes (de 194 à 290 mg) ajustées selon la présence d'un antécédent ou d'un cas actif de delirium tremens [Tidwell *et al.*, 2018], de doses variant entre 100 et 260 mg toutes les heures [Michaelsen *et al.*, 2010] ou encore à une fréquence déterminée par le médecin [Hendey *et al.*, 2011]. Quant aux benzodiazépines, elles étaient administrées par voie intraveineuse dans toutes les études, mais 2 des études permettaient aussi leur administration par voie orale [Nejad *et al.*, 2020; Nisavic *et al.*, 2019]. La molécule de cette classe et les doses utilisées au total

pendant toute la durée du traitement différaient selon les études : le lorazépam (dose totale moyenne : 4,2 mg à 41,6 mg) [Nejad *et al.*, 2020; Nisavic *et al.*, 2019; Tidwell *et al.*, 2018; Hendey *et al.*, 2011], le diazépam (étendue : 10 à 200 mg) [Nejad *et al.*, 2020; Nelson *et al.*, 2019; Nisavic *et al.*, 2019; Michaelsen *et al.*, 2010], le chlórdiazépoxide (étendue : 100 à 500 mg) [Nejad *et al.*, 2020; Michaelsen *et al.*, 2010] et le clonazépam (étendue : 8,5 mg à 18 mg) [Nejad *et al.*, 2020]. Un protocole à doses fixes de benzodiazépines selon la sévérité du sevrage a été utilisé dans 4 études [Nejad *et al.*, 2020; Nelson *et al.*, 2019; Nisavic *et al.*, 2019; Tidwell *et al.*, 2018], alors que les doses étaient données selon les symptômes dans une autre étude [Michaelsen *et al.*, 2010] et à la discrétion du médecin traitant dans 1 ECRA [Hendey *et al.*, 2011]. La durée du traitement était de 7 jours dans 2 études [Nejad *et al.*, 2020; Nisavic *et al.*, 2019], mais n'était pas précisée dans les 4 autres.

Les informations extraites des études primaires retenues concernant l'efficacité et l'innocuité du phénobarbital comparativement aux benzodiazépines pour le sevrage d'alcool sont présentées à l'annexe F des annexes complémentaires à ce rapport (tableaux F-13 et F-14).

2.2.7.1. Efficacité

Trois des six études retenues ont présenté des données permettant d'évaluer l'effet du traitement sur la présence de symptômes de sevrage d'alcool. Dans l'étude de cohorte rétrospective de Nejad (2020), la fréquence des symptômes de sevrage non compliqués (qui incluent les tremblements, l'anxiété, les troubles gastro-intestinaux, les céphalées, la diaphorèse, les palpitations, l'anorexie) était statistiquement plus faible chez les participants traités par le phénobarbital comparativement à ceux traités par les benzodiazépines (0 % versus 73,1 %; $p = 0,0001$), de même que la proportion de participants ayant reçu des neuroleptiques (0 % versus 51,9 %; $p < 0,0001$) [Nejad *et al.*, 2020]. De plus, dans l'étude de cohorte rétrospective de Tidwell (2018), l'administration de dexmédétomidine était statistiquement moins fréquente dans le groupe traité au phénobarbital comparativement au groupe traité avec une benzodiazépine (6,7 % versus 28,3 %; $p = 0,002$), alors qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant l'administration d'olanzapine ($p = 0,54$), d'halopéridol ($p = 0,08$) ou de quétiapine ($p = 0,24$) [Tidwell *et al.*, 2018]. Par ailleurs, en utilisant une version modifiée de l'échelle CIWA-Ar pour n'évaluer que les critères d'agitation, de nausées ou vomissements, d'anxiété et de tremblements, aucune différence statistiquement significative du score CIWA-Ar modifié n'a été observée entre les deux groupes de traitement dans l'ECRA de Hendey (2011), que ce soit au congé de l'urgence ($p = 0,4$) ou 48 heures après ce congé ($p = 0,6$) [Hendey *et al.*, 2011].

Les 5 études de cohorte rétrospectives se sont également intéressées au taux de complications liées au sevrage d'alcool [Nejad *et al.*, 2020; Nelson *et al.*, 2019; Nisavic *et al.*, 2019; Tidwell *et al.*, 2018; Michaelsen *et al.*, 2010]. De façon générale, aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les études entre les participants traités par le phénobarbital comparativement à ceux traités par une benzodiazépine concernant le taux de complications, dont les taux d'hallucinoïse ou

d'hallucinations [Nejad *et al.*, 2020; Nisavic *et al.*, 2019], de delirium [Nisavic *et al.*, 2019; Michaelsen *et al.*, 2010], de convulsions [Nisavic *et al.*, 2019], d'intubation [Nelson *et al.*, 2019] ou de complications respiratoires ou cardiovasculaires [Michaelsen *et al.*, 2010]. Par contre, un taux statistiquement plus faible de délire a été observé chez les participants traités par le phénobarbital comparativement à ceux traités par une benzodiazépine dans l'étude de Nejad (0 % versus 48,2 %; $p = 0,0001$). De plus, Tidwell et ses collaborateurs ont rapporté une proportion statistiquement plus faible de participants nécessitant une ventilation mécanique dans le groupe traité par le phénobarbital (1,7 % versus 23 %; $p < 0,001$). Enfin, aucune différence statistiquement significative du taux de décès n'a été observée entre les deux groupes de traitement dans 3 études de cohorte rétrospectives [Nejad *et al.*, 2020; Nisavic *et al.*, 2019; Michaelsen *et al.*, 2010].

Les 6 études repérées rapportent aussi des résultats en lien avec les taux d'hospitalisation, de transfert aux soins intensifs ainsi que les durées de séjour à l'hôpital, à l'urgence ou aux soins intensifs [Nejad *et al.*, 2020; Nelson *et al.*, 2019; Nisavic *et al.*, 2019; Tidwell *et al.*, 2018; Hendey *et al.*, 2011; Michaelsen *et al.*, 2010]. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes quant au taux d'hospitalisation dans l'ECRA de Hendey ($p = 0,8$) [Hendey *et al.*, 2011], alors que ce taux était statistiquement plus élevé dans le groupe traité par le phénobarbital comparativement au groupe traité par les benzodiazépines dans l'étude de cohorte rétrospective de Nelson et (54 % versus 35 %; $p = 0,007$) [Nelson *et al.*, 2019]. Le taux de transfert des participants aux soins intensifs est rapporté dans 4 études de cohorte et aucune différence statistiquement significative de ce paramètre n'a été observée entre les traitements ($p > 0,078$) [Nejad *et al.*, 2020; Nelson *et al.*, 2019; Nisavic *et al.*, 2019; Michaelsen *et al.*, 2010]. De plus, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement concernant la durée de séjour moyen à l'urgence dans l'ECRA de Hendey ($p = 0,8$) [Hendey *et al.*, 2011], alors qu'une augmentation statistiquement significative de ce paramètre a été observée dans le groupe traité par le phénobarbital dans l'étude de cohorte de Nelson (9,47 h versus 8,13 h; $p = 0,01$) [Nelson *et al.*, 2019]. En ce qui concerne la durée moyenne d'hospitalisation, aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans 3 études [Nejad *et al.*, 2020; Nisavic *et al.*, 2019; Michaelsen *et al.*, 2010], alors qu'une durée de séjour statistiquement plus longue (69,77 h versus 59,10 h; $p = 0,04$) [Nelson *et al.*, 2019] ou statistiquement plus courte (4,3 jours versus 6,9 jours; $p = 0,04$) [Tidwell *et al.*, 2018] a été observée dans 2 autres études. Quant à la durée de séjour aux soins intensifs, aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement n'a été observée dans 2 études [Nelson *et al.*, 2019; Nisavic *et al.*, 2019], alors que dans l'étude de Tidwell, cette durée était statistiquement plus courte dans le groupe traité par le phénobarbital (2,4 jours versus 4,4 jours; $p < 0,001$).

Le taux de rechute 48 heures après le congé de l'urgence a également été évalué dans l'ECRA de Hendey (2011) et aucune différence statistiquement significative de ce paramètre n'a été observée entre les sujets traités par le phénobarbital et ceux traités par une benzodiazépine ($p = 0,5$).

Dans 2 études de cohorte, où l'administration de benzodiazépines était permise au besoin [Nelson *et al.*, 2019; Tidwell *et al.*, 2018], des doses moyennes statistiquement plus faibles d'équivalents de diazépam (29 mg versus 154,3 mg; $p = 0,0001$) [Nelson *et al.*, 2019] et d'équivalents de lorazépam (11,3 mg versus 35,2 mg; $p < 0,001$) [Tidwell *et al.*, 2018] ont été rapportées dans le groupe traité par le phénobarbital comparativement au groupe traité par les benzodiazépines.

Plusieurs limites méthodologiques relatives aux études retenues sont à souligner. En ce qui concerne l'ECRA, la puissance statistique était potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences avec une petite taille d'échantillon [Hendey *et al.*, 2011]. De plus, la proportion de participants ayant complété le suivi 48 heures après le congé de l'urgence était très faible (36 % pour le phénobarbital, 47 % pour le groupe benzodiazépines). Il est à noter que, dans cette étude, le traitement avec le phénobarbital prenait fin au congé de l'urgence, alors que dans le groupe des benzodiazépines, il y avait poursuite du traitement en externe avec le chlordiazépoxyde, ce qui aurait pu atténuer l'effet du phénobarbital lors du suivi. Les études de cohorte comportent aussi plusieurs limites. Tout d'abord, dans ces études, la répartition des groupes était non aléatoire et les caractéristiques de base des participants n'étaient pas toujours distribuées entre les groupes de traitement, ce qui engendre un possible biais de confusion. Entre autres, dans ces études, les participants traités par le phénobarbital présentaient davantage d'antécédents de convulsions que ceux traités par une benzodiazépine. De plus, dans l'étude de Michaelsen (2010), l'utilisation d'autres médicaments tels que la carbamazépine et l'halopéridol était plus fréquente dans le groupe exposé à une benzodiazépine. En outre, la décision d'entreprendre un traitement plutôt qu'un autre chez certains participants (en raison de leurs comorbidités, par exemple) peut avoir engendré un biais d'indication. Enfin, mis à part l'étude de Michaelsen, qui utilise la codification ICD liée au diagnostic de delirium tremens comme critère d'inclusion, et l'étude de Nelson (2019), qui inclut les patients qui ont reçu au moins une dose de traitement pour un sevrage évalué selon l'échelle *Severity of Ethanol Withdrawal Symptoms* (SEWS), aucune des autres études repérées ne mentionne de critère d'inclusion lié au diagnostic d'un trouble lié à l'usage d'alcool ou de sevrage d'alcool. De la même façon, étant donné la nature rétrospective des 5 études de cohorte, les symptômes et complications liés au sevrage ont été identifiés selon les mentions présentes dans les dossiers (et non selon des codes diagnostiques), ce qui peut causer un biais dans les résultats. De plus, l'information présentée dans 4 études de cohorte ne permettait pas de déterminer l'intensité des symptômes de sevrage des participants inclus [Nejad *et al.*, 2020; Nelson *et al.*, 2019; Nisavic *et al.*, 2019; Tidwell *et al.*, 2018]. L'étude de Nisavic présentait des tailles de groupes inégales entre les traitements à l'étude. Enfin, pour au moins 2 études de cohorte, une certaine proportion des participants du groupe traité au phénobarbital a reçu des benzodiazépines en concomitance [Nelson *et al.*, 2019; Tidwell *et al.*, 2018]. En somme, l'ECRA et les 5 études de cohorte présentent globalement une hétérogénéité des populations à l'étude, des stratégies posologiques, des comparateurs et des paramètres de résultats évalués, ce qui rend difficile la généralisabilité des conclusions de ces études et pourrait contribuer à l'hétérogénéité de certains paramètres de résultats rapportés.

À la suite de la recherche systématique de la littérature, deux RS dont l'objectif était d'analyser l'efficacité des barbituriques (dont le phénobarbital) dans le traitement du sevrage d'alcool ont été recensées [Hammond *et al.*, 2017; Mo *et al.*, 2016]. De façon semblable aux études décrites ci-dessus, ces RS s'accordent pour dire que le phénobarbital serait aussi efficace que les benzodiazépines dans le traitement du sevrage d'alcool. Mo et ses collaborateurs ajoutent que le phénobarbital pourrait être une option pour traiter des patients avec des symptômes de sevrage d'alcool réfractaires à de hautes doses de benzodiazépines, de même que chez les patients avec des symptômes de sevrage sévères [Mo *et al.*, 2016]. Hammond et ses collaborateurs précisent toutefois que les données ne sont pas suffisantes pour recommander un usage généralisé du phénobarbital basé sur la sévérité des symptômes de sevrage [Hammond *et al.*, 2017].

Le niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du phénobarbital comparativement aux benzodiazépines pour le traitement du sevrage d'alcool est jugé faible à modéré pour tous les résultats rapportés, sauf pour le taux de rechute 48 heures après le congé de l'urgence, pour lequel le niveau de preuve est insuffisant (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-14).

En résumé

- Selon les résultats rapportés dans les documents retenus pour le traitement du sevrage d'alcool léger à sévère chez l'adulte :
 - Malgré l'hétérogénéité des études sur le plan des résultats, celle dont le devis est de meilleure qualité ne rapporte aucune différence statistiquement significative entre le traitement par le phénobarbital et le traitement par le lorazépam relativement à la diminution des symptômes associés au sevrage. Il semble toutefois y avoir une diminution statistiquement significative de la quantité de médicaments d'appoint utilisée (neuroleptiques et dexmédétomidine) dans le groupe traité par le phénobarbital.

Niveau de preuve modéré

- Les taux de décès ou de complications liées au sevrage semblent similaires pour le traitement par le phénobarbital et celui par une benzodiazépine (chlordiazépoxyde, diazépam, lorazépam).

Niveau de preuve modéré

- Les taux d'hospitalisation ou de transfert aux soins intensifs ainsi que la durée de séjour moyen à l'urgence, la durée d'hospitalisation et la durée de séjour aux soins intensifs semblent similaires pour le traitement par le phénobarbital et celui par une benzodiazépine (chlordiazépoxyde, diazépam, lorazépam).

Niveau de preuve modéré

- Les données ne permettent pas de comparer les taux de rechute 48 heures après le congé de l'urgence entre les personnes traitées par le phénobarbital et celles traitées par le chlordiazépoxyde.

Niveau de preuve insuffisant

2.2.7.2. Innocuité

Parmi les études retenues, trois études de cohorte rétrospectives ont rapporté des données d'innocuité pour le phénobarbital comparativement aux benzodiazépines pour le traitement du sevrage d'alcool [Nejad *et al.*, 2020; Nisavic *et al.*, 2019; Tidwell *et al.*, 2018]. Dans les deux études, le taux global d'effets indésirables était plus faible dans le groupe de participants traités par le phénobarbital, bien que cette différence ait été statistiquement significative seulement dans l'étude de Nejad (0 % versus 19,2 %, $p = 0,006$) [Nejad *et al.*, 2020]. Les effets indésirables rapportés avec les benzodiazépines sont l'aspiration, la sédation excessive, les éruptions cutanées,

l'hypotension, alors que seule la pancytopenie est rapportée avec le phénobarbital (1 %). Tidwell et ses collaborateurs n'ont rapporté aucun cas d'arrêt de la thérapie à cause d'effets indésirables graves tels que la dépression respiratoire, l'agitation ou le delirium. Cependant, vu la nature rétrospective de ces études, il est possible que les effets indésirables n'aient pas tous été consignés systématiquement au dossier des participants.

La RS de Mo (2016), retenue lors de la recherche systématique de la littérature, compare entre autres l'innocuité du phénobarbital à celle des benzodiazépines dans le traitement du sevrage d'alcool [Mo *et al.*, 2016]. En ce qui concerne l'innocuité, les auteurs concluent que le phénobarbital semble bien toléré chez la plupart des patients.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du phénobarbital comparativement aux benzodiazépines pour le traitement du sevrage d'alcool est jugé insuffisant pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-15).

En résumé

- Selon les résultats rapportés dans les documents retenus concernant l'innocuité du phénobarbital pour le sevrage d'alcool :
 - Les données ne permettent pas de comparer le taux global d'effets indésirables entre les personnes traitées par le phénobarbital et celles traitées par une benzodiazépine.

Niveau de preuve insuffisant

2.3. Prévention des rechutes

2.3.1. Topiramate comparé à un placebo

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 13 ECRA qui ont évalué l'efficacité d'un traitement de soutien pour la prévention des rechutes ou la réduction de la consommation d'alcool par le topiramate comparativement à un placebo. Les résultats de ces études sont rapportés dans 17 publications [Falk *et al.*, 2019a; Haass-Koffler *et al.*, 2018; Anthenelli *et al.*, 2017; Knapp *et al.*, 2015; Batki *et al.*, 2014; Kranzler *et al.*, 2014; Martinotti *et al.*, 2014; Kampman *et al.*, 2013; Likhitsathian *et al.*, 2013; Falk *et al.*, 2010; Ray *et al.*, 2009; Rubio *et al.*, 2009; Baltieri *et al.*, 2008; Miranda *et al.*, 2008; Johnson *et al.*, 2007; Ma *et al.*, 2006; Johnson *et al.*, 2003]. Tous ces ECRA ont été menés à double insu, sauf un à simple insu [Martinotti *et al.*, 2014]. Au total, les 13 études ont inclus 1451 participants traités par le topiramate ou un placebo avec, pour la plupart, un diagnostic de dépendance à l'alcool selon les critères du DSM ou de l'ICD-10. L'étude menée par Anthenelli (2017) portait plutôt sur des fumeurs (dont 80 % avaient une codépendance à une drogue) déjà en rémission complète d'une dépendance à l'alcool depuis en moyenne 6 mois et désirant entreprendre un sevrage tabagique.

Dans l'étude de Kampman (2013), les participants sélectionnés devaient avoir un diagnostic de dépendance à la cocaïne et une consommation importante d'alcool. Dans deux des études retenues, les participants devaient présenter une consommation importante d'alcool dans les 3 derniers mois et ne devaient pas manifester un désir de réduire cette consommation [Haass-Koffler *et al.*, 2018; Miranda *et al.*, 2008]. Toutes les études incluaient des participants traités en ambulatoire, sauf l'étude publiée par Anthenelli dont la plupart des participants étaient hébergés en centres de réhabilitation ou dans des environnements contrôlés sans alcool. Dans 6 des études, les participants devaient préalablement être sevrés de l'alcool, alors qu'ils devaient avoir une consommation active d'alcool dans 4 autres des études [Haass-Koffler *et al.*, 2018; Kranzler *et al.*, 2014; Miranda *et al.*, 2008; Johnson *et al.*, 2007], et qu'un mélange de participants sevrés et non sevrés composait la population à l'étude des 3 autres ECRA [Knapp *et al.*, 2015; Batki *et al.*, 2014; Johnson *et al.*, 2003]. En outre, il était souvent spécifié parmi les critères de sélection des études que les participants ne devaient présenter aucun ou que de légers symptômes de sevrage avec, par exemple, un score CIWA-Ar plus petit que 8, 10 ou 15 selon les études. Toutes les études sauf 4 [Anthenelli *et al.*, 2017; Batki *et al.*, 2014; Martinotti *et al.*, 2014; Rubio *et al.*, 2009] ont exclu les personnes aux prises avec une codépendance à une substance autre que celle à l'étude (sauf pour la nicotine, la caféine et exceptionnellement le cannabis). De plus, les personnes souffrant de troubles psychiatriques ou psychotiques importants étaient généralement exclues, sauf dans l'étude de Batki qui recrutait spécifiquement des vétérans de l'armée aussi aux prises avec un syndrome de stress post-traumatique [Batki *et al.*, 2014]. Après une période d'augmentation graduelle de la dose initiale s'étendant généralement sur 5 à 8 semaines, la dose quotidienne de topiramate utilisée variait selon les études entre 200 mg et 300 mg, sauf pour un ECRA dont l'objectif était d'étudier l'effet d'une faible dose de topiramate (100 mg) [Martinotti *et al.*, 2014]. À l'exception de l'étude de Haass-Koffler (2018), qui ne précise que la dose quotidienne de topiramate administrée, cette dose était divisée en 2 prises quotidiennes dans toutes les études. La durée de traitement dans les études était généralement de 12 semaines, incluant la période de mise en place graduelle du traitement, sauf pour l'étude de Johnson (2007) ainsi que celle de Martinotti (2014) qui s'étendaient sur 14 et 8 semaines, respectivement. Quant à elles, les études de Miranda (2008) et de Haass-Koffler (2018) ne couvraient que les 5 semaines de mise en place du traitement. De plus, l'étude menée par Anthenelli comprenait une période de suivi des participants de 24 semaines après la fin du traitement de 12 semaines [Anthenelli *et al.*, 2017].

Les informations extraites des études primaires retenues concernant l'efficacité et l'innocuité du topiramate comparativement à un placebo pour la prévention des rechutes sont présentées à l'annexe F des annexes complémentaires à ce rapport (tableaux F-15 et F-16).

2.3.1.1. Efficacité

Un taux d'abstinence statistiquement plus élevé chez les participants ayant reçu du topiramate comparés à ceux ayant reçu un placebo a été rapporté dans les publications relatives à 3 ECRA pour des périodes allant de 4 à 14 semaines (valeurs de p entre 0,001 et 0,01) [Falk *et al.*, 2019a; Martinotti *et al.*, 2014; Falk *et al.*, 2010; Baltieri *et al.*, 2008]. Dans l'une de ces études, cette différence significative a été observée seulement après 4 et 8 semaines de traitement, alors qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée après 12 semaines de traitement ($p = 0,08$) [Baltieri *et al.*, 2008]. Il est intéressant de noter que la différence statistiquement significative rapportée par Martinotti (2014) concerne une sous-population de participants qui présentaient un diagnostic concomitant d'un trouble de l'axe 1, comme les troubles anxieux, de l'humeur, du contrôle de l'impulsion ou des conduites alimentaires. Le taux de rechute rapporté pour tout le groupe de participants traités par du topiramate dans cette étude était aussi statistiquement plus faible comparativement au groupe qui a reçu le placebo ($p < 0,001$) [Martinotti *et al.*, 2014]. Deux autres études ne présentent aucune différence statistiquement significative du taux de rechute entre les participants traités par du topiramate et ceux traités par un placebo. Cependant, dans l'une d'entre elles, c'est le retour à la consommation de toute drogue ou d'alcool qui était mesuré chez des fumeurs déjà en rémission complète précoce (minimum 1 mois) ou prolongée d'une dépendance à l'alcool désirant se sevrer de la nicotine [Anthenelli *et al.*, 2017], alors que dans l'autre, les participants ont bénéficié d'un traitement et d'une thérapie psychosociale intensive en interne pendant 25 jours en moyenne, ce qui pourrait avoir réduit le taux de rechute dans le groupe placebo [Likhitsathian *et al.*, 2013].

Par ailleurs, une analyse secondaire de l'étude de Johnson (2003) a révélé que la proportion de participants ayant réussi à atteindre à la mi-traitement une période de consommation nulle ou à faible risque (soit au maximum 1 consommation par jour pour les femmes et au maximum 2 consommations par jour pour les hommes) était statistiquement plus élevée dans le groupe traité par le topiramate comparativement à celui qui a reçu un placebo lorsque cette période était de 14, 21 ou 28 jours consécutifs (valeurs de p entre 0,0033 et 0,026), mais pas de 7 jours consécutifs ($p = 0,073$), alors qu'une analyse de sensibilité par régression montre une probabilité de consommation nulle ou à faible risque statistiquement plus élevée dans le groupe traité par le topiramate comparativement au placebo pour toutes ces durées (valeurs de p entre 0,002 et 0,029) [Ma *et al.*, 2006]. Dans le même ordre d'idées, Johnson et ses collaborateurs rapportent dans leur étude de 2007 des taux d'obtention d'une période continue de 28 jours d'abstinence ou de consommation non abusive d'alcool plus élevés chez les participants traités par le topiramate comparativement à ceux traités par un placebo, ces taux étant associés à des rapports de risques calculés par régression de Cox qui sont statistiquement significatifs (RRI : 5,03 et 2,28; IC à 95 % : 2,07 à 12,20 et 1,44 à 3,59, respectivement; $p < 0,001$) [Johnson *et al.*, 2007]. Par ailleurs, une analyse secondaire qui ne considère que les 2 derniers mois de traitement de cette étude révèle que les proportions de participants avec aucun ou seulement 1, 2, ou 3 jours de consommation abusive (soit 4 consommations ou plus par jour pour les femmes et 5 consommations ou plus par jour pour les hommes) sont statistiquement plus élevées dans le groupe traité

avec le topiramate comparé à celui qui a reçu un placebo (valeur de p entre 0,016 et 0,001) [Falk *et al.*, 2010]. Enfin, une étude rapporte que les chances d'avoir une journée d'abstinence après 12 semaines de traitement sont 2,57 fois plus élevées dans le groupe traité par le topiramate que dans celui traité avec un placebo (IC à 95 % : 1,13 à 5,84), alors que les chances d'avoir une journée de consommation abusive sont 5,33 fois plus faibles (IC à 95 % : 1,68 à 7,28) [Kranzler *et al.*, 2014].

Les résultats concernant la durée de l'abstinence, la proportion de jours d'abstinence ou la fréquence de consommation sont statistiquement en faveur du topiramate lorsqu'une comparaison est faite entre des participants ayant reçu cette molécule et ceux ayant reçu un placebo (valeur de p entre 0,0001 et 0,049), et ce, dans 10 des 12 publications qui ont évalué ces paramètres de résultats [Haass-Koffler *et al.*, 2018; Knapp *et al.*, 2015; Batki *et al.*, 2014; Kranzler *et al.*, 2014; Martinotti *et al.*, 2014; Rubio *et al.*, 2009; Baltieri *et al.*, 2008; Johnson *et al.*, 2007; Ma *et al.*, 2006; Johnson *et al.*, 2003]. L'étude de Likhitsathian (2013), dont les participants ont bénéficié d'une thérapie en milieu hospitalier de 25 jours en moyenne, ainsi que l'étude de Kampman (2013), dont les participants présentaient une codépendance à la cocaïne, font exception puisqu'aucune différence statistiquement significative de la fréquence de jours de consommation n'y a été observée entre les deux groupes de traitement ($p = 0,28$ et $0,19$, respectivement) [Kampman *et al.*, 2013; Likhitsathian *et al.*, 2013]. En ce qui concerne la fréquence ou le nombre de jours de consommation abusive, une différence statistiquement significative en faveur du topiramate a également été observée dans 6 des 9 études qui ont évalué ces paramètres de résultats (valeurs de p inférieures à 0,5 ou entre 0,0001 et 0,02) [Knapp *et al.*, 2015; Rubio *et al.*, 2009; Baltieri *et al.*, 2008; Miranda *et al.*, 2008; Johnson *et al.*, 2007; Johnson *et al.*, 2003]. À l'instar de l'étude de Likhitsathian et de celle de Kampman dont les populations particulières viennent tout juste d'être décrites, l'étude de Batki n'a mesuré aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement chez des personnes qui souffrent d'un syndrome de stress post-traumatique [Batki *et al.*, 2014; Kampman *et al.*, 2013; Likhitsathian *et al.*, 2013]. D'autre part, le temps écoulé jusqu'à ce qu'une période de consommation nulle ou à faible risque soit maintenue pendant 7 ou 14 jours consécutifs semble plus court chez les personnes traitées par le topiramate que chez celles traitées par un placebo, mais sans qu'une comparaison statistique soit présentée par les auteurs [Ma *et al.*, 2006].

Quant à la quantité d'alcool consommée, les résultats diffèrent selon les études, de même que les façons de rapporter ce paramètre. D'une part, une différence statistiquement significative de la diminution du nombre de verres par jour de consommation après 12 ou 14 semaines de traitement en faveur du topiramate comparativement au placebo a été obtenue dans 3 études (valeurs de p entre 0,0009 et 0,04) [Rubio *et al.*, 2009; Johnson *et al.*, 2007; Johnson *et al.*, 2003]. De plus, cette différence statistiquement significative pour ce paramètre est aussi rapportée lorsque celui-ci est analysé en moyenne sur toute la durée du traitement (différence de -1,2 verre/jour de consommation; IC à 95 % : -2,02 à -0,37; $p = 0,0049$) [Johnson *et al.*, 2003]. D'autre part, une diminution statistiquement plus grande chez les participants traités par le topiramate comparativement à ceux traités par un placebo du nombre de verres par jour ou par semaine de traitement après la durée de celui-ci a été rapportée dans 4 études ($p < 0,05$ et $p = 0,0006$), bien que dans l'étude de

Miranda (2008), cette diminution n'ait été observée que lorsque les doses de topiramate utilisées dépassaient 150 mg [Martinotti *et al.*, 2014; Miranda *et al.*, 2008; Johnson *et al.*, 2003]. Cette différence statistiquement significative pour ce paramètre est aussi rapportée lorsque celui-ci est analysé en moyenne sur toute la durée du traitement (différence de -1,06 verre/jour; IC à 95 % : -1,77 à -0,35; $p = 0,0037$) [Johnson *et al.*, 2003]. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les participants traités par le topiramate et ceux qui ont reçu un placebo dans les 3 ECRA dont les populations particulières ont été décrites précédemment [Batki *et al.*, 2014; Kampman *et al.*, 2013; Likhitsathian *et al.*, 2013], et ce, que la quantité d'alcool consommée soit calculée par jour de traitement ou par jour de consommation. Par ailleurs, la quantité d'alcool consommée par les participants lors de l'étude de Johnson en 2007 a été caractérisée en termes de niveaux de risque établis par l'OMS dans une analyse secondaire qui a montré qu'un traitement au topiramate permettait à une plus grande proportion de personnes (44,7 % par rapport à 33,5 % avec un placebo) de diminuer leur consommation d'alcool de 2 niveaux de risque (p. ex. de risque très élevé à risque modéré) avec un nombre de sujets à traiter de 9 pour obtenir un bénéfice (IC à 95 % : 4,7 à 81,8) [Falk *et al.*, 2019b]. Enfin, une baisse statistiquement significative en fin de traitement a été observée avec le topiramate comparativement au placebo pour ce qui est des taux de GGT dans 4 études [Knapp *et al.*, 2015; Kranzler *et al.*, 2014; Johnson *et al.*, 2007; Johnson *et al.*, 2003] et des taux de CDT dans une étude [Rubio *et al.*, 2009], alors qu'aucune différence statistiquement significative de ces taux n'a été observée dans 3 autres ECRA [Martinotti *et al.*, 2014; Likhitsathian *et al.*, 2013; Baltieri *et al.*, 2008].

L'envie de consommer de l'alcool a été évaluée dans 10 des études retenues, la plupart à l'aide de l'échelle OCDS, mais les échelles PACS et *Alcohol Urge Questionnaire* (AUQ) ou des échelles visuelles analogues ont également été utilisées [Haass-Koffler *et al.*, 2018; Knapp *et al.*, 2015; Batki *et al.*, 2014; Martinotti *et al.*, 2014; Kampman *et al.*, 2013; Likhitsathian *et al.*, 2013; Rubio *et al.*, 2009; Baltieri *et al.*, 2008; Miranda *et al.*, 2008; Johnson *et al.*, 2003]. Par ailleurs, dans deux études, l'envie de consommer a été mesurée lors de séances de laboratoire pendant lesquelles différents stimuli associés à l'alcool étaient présentés aux participants [Haass-Koffler *et al.*, 2018; Miranda *et al.*, 2008]. Toutes ces études ont montré une diminution statistiquement significative de l'envie de consommer de l'alcool chez les participants traités par le topiramate, sauf trois d'entre elles [Likhitsathian *et al.*, 2013; Baltieri *et al.*, 2008; Miranda *et al.*, 2008]. Il faut toutefois noter que les études de Likhitsathian et de Baltieri et leurs collaborateurs avaient des taux de rétention particulièrement faibles (50 % et 45 %). De plus, dans l'étude de Haass-Koffler, une diminution statistiquement significative de l'envie de consommer a été observée durant les cinq premières semaines de traitement et pendant la session de laboratoire, bien que cette différence n'ait plus été significative après la séance d'administration d'alcool.

L'étude de Rubio (2009) a également examiné la capacité d'attention, d'inhibition, de retenue ainsi que l'impulsivité des participants de l'étude, et a montré que seuls les niveaux des deux premiers paramètres étaient statistiquement améliorés chez les personnes traitées par le topiramate.

Le niveau d'anxiété a été mesuré dans deux des études retenues. Celles-ci ont montré un effet dans le temps en faveur du topiramate comparativement au placebo, qui était statistiquement significatif en utilisant l'échelle HAM-A ($F = 3,9$; $p = 0,003$) [Knapp *et al.*, 2015] ou l'échelle HARS ($p < 0,05$) [Rubio *et al.*, 2009].

Les impacts liés à l'usage d'alcool sur la vie des participants ont été mesurés au début et à la fin du traitement au topiramate dans l'ECRA de Kranzler grâce à l'utilisation de l'échelle d'évaluation *Short Index of Problems* [Kranzler *et al.*, 2014]. Une amélioration statistiquement significative du score a été obtenue pour les personnes ayant reçu du topiramate par rapport au groupe placebo ($\Delta = 7,9$ et $\Delta = 4,4$, respectivement, $p = 0,001$).

Les résultats liés aux scores globaux physiques et mentaux selon l'échelle CGI qui ont été rapportés dans l'étude de Kampman (2013) ne faisaient état d'aucune différence statistiquement significative entre les participants traités par le topiramate et ceux ayant reçu un placebo ($p = 0,19$). Par ailleurs, les symptômes psychiatriques ont été mesurés à l'aide de l'échelle SCL-90-R dans une autre étude [Martinotti *et al.*, 2014]. Les scores totaux obtenus après 6 semaines de traitement s'étaient améliorés de façon statistiquement significative pour les participants des deux groupes ($p < 0,01$ pour le topiramate et $p < 0,05$ pour le placebo), mais aucune comparaison statistique directe n'a été effectuée par les auteurs de l'étude. Les scores partiels pour les catégories obsessionnel-compulsif, hostilité, anxiété et dépression de l'échelle présentaient une diminution statistiquement significative après 6 semaines de traitement pour le groupe qui avait reçu le topiramate, mais pas pour le groupe qui avait reçu le placebo ($p < 0,01$; $p < 0,05$; $p < 0,05$ et $p < 0,05$, respectivement) [Martinotti *et al.*, 2014]. Pour ce qui est de la qualité de vie, elle a été évaluée dans l'étude de Likhitsathian avec l'échelle *Medical Outcomes Study Short Form 36-item questionnaire* (SF-36) pour les éléments d'ordre physique et mental, mais aucune différence statistiquement significative n'a été observée après 4, 8 ou 12 semaines de traitement entre les groupes recevant le topiramate et le placebo.

Enfin, en ce qui concerne le niveau d'observance au traitement, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les participants traités par le topiramate et ceux traités par un placebo dans les 8 études qui ont rapporté ce paramètre [Anthenelli *et al.*, 2017; Knapp *et al.*, 2015; Batki *et al.*, 2014; Kranzler *et al.*, 2014; Kampman *et al.*, 2013; Rubio *et al.*, 2009; Miranda *et al.*, 2008; Johnson *et al.*, 2007]. L'étude de Martinotti (2014) rapporte néanmoins un nombre de jours moyen de prise du médicament et une chance de persistance au traitement statistiquement plus élevés chez les participants recevant du topiramate comparativement à ceux recevant un placebo.

Bien qu'elles aient toutes un devis robuste (ECRA), les études retenues comportent des limites méthodologiques, entre autres la faible taille de l'échantillon de certaines études [Knapp *et al.*, 2015; Batki *et al.*, 2014; Martinotti *et al.*, 2014; Rubio *et al.*, 2009] ainsi que des taux de rétention faibles, parfois de l'ordre de 45 % [Kampman *et al.*, 2013; Likhitsathian *et al.*, 2013; Baltieri *et al.*, 2008]. Par ailleurs, la période allouée pour l'atteinte de la dose de maintien de topiramate était variable selon les études, ce qui pourrait avoir influencé les résultats obtenus [Johnson *et al.*, 2007]. Dans un des ECRA, la rechute vers la consommation d'alcool ou de drogues dans le contexte du sevrage tabagique était un objectif exploratoire, et la puissance statistique de l'étude était

potentiellement insuffisante pour détecter une faible différence [Anthenelli *et al.*, 2017]. Ensuite, certaines études portaient sur des populations spécifiques caractérisées par des codépendances ou des comorbidités psychiatriques pouvant affecter la consommation d'alcool et la réponse aux médicaments [Batki *et al.*, 2014; Kampman *et al.*, 2013]. Quelques études ont par ailleurs porté sur des personnes qui ne désiraient pas recevoir un traitement pour la réduction de leur consommation d'alcool [Haass-Koffler *et al.*, 2018; Miranda *et al.*, 2008]. Dans une étude, le taux d'abandon, qui était plus important dans le groupe topiramate que placebo, a été ignoré et les données ont été analysées selon le protocole et non en intention de traiter [Rubio *et al.*, 2009]. Enfin, certaines études ont rapporté des résultats provenant d'analyses *post hoc* [Falk *et al.*, 2019a; Falk *et al.*, 2010; Ma *et al.*, 2006].

À la suite de la recherche systématique de la littérature, une RS avec méta-analyse dont l'objectif était d'analyser l'efficacité de plusieurs médicaments, dont le topiramate, dans le traitement de la dépendance à l'alcool ou du TUA a été retenue [Palpacuer *et al.*, 2018]. Dans cette revue, les auteurs concluent que le topiramate, comparativement à un placebo, diminue de façon statistiquement significative la consommation totale d'alcool (différence moyenne standardisée [DMS] : - 0,77, IC à 95 % : - 1,12 à - 0,42; $I^2 = 0\%$), le nombre de jours de consommation abusive (DMS : - 0,59, IC à 95 % : - 0,96 à - 0,22; $I^2 = 73,8\%$), ainsi que le nombre de jours de consommation (DMS : - 0,75, IC à 95 % : - 1,46 à - 0,05 ; $I^2 = NA$), et augmente de façon statistiquement significative le nombre de jours d'abstinence (DMS : 0,45, IC à 95 % : 0,15 à 0,75; $I^2 = 62,9\%$).

Le niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du topiramate comparativement à un placebo pour la prévention des rechutes est jugé faible à modéré pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-16).

En résumé

- Selon les documents retenus pour la réduction de la consommation ou la prévention des rechutes chez l'adulte :

- Le taux d'abstinence ou de consommation à faible risque ou de consommation non abusive et la durée d'abstinence sont plus élevés chez les personnes traitées par le topiramate comparativement à celles traitées par un placebo.

Niveau de preuve modéré

- Les envies de consommer de l'alcool, le taux de rechute vers une consommation abusive d'alcool, la proportion de jours de consommation abusive d'alcool, la fréquence de consommation, la quantité d'alcool consommée et les taux de marqueurs biologiques indirects de consommation d'alcool sont plus faibles chez les personnes traitées par le topiramate comparativement à celles traitées par un placebo.

Niveau de preuve modéré

- Les niveaux de dépression et d'impacts liés à l'usage de l'alcool sont plus faibles chez les personnes traitées par le topiramate comparativement à celles traitées par un placebo.

Niveau de preuve faible

- Il n'y a aucune différence statistiquement significative du taux d'observance au traitement entre les personnes traitées par le topiramate et celles traitées par un placebo.

Niveau de preuve modéré

- Il n'y a aucune différence statistiquement significative du niveau d'anxiété, de la qualité de vie et des scores globaux physiques et mentaux entre les personnes traitées par le topiramate et celles traitées par un placebo.

Niveau de preuve faible

2.3.1.2. Innocuité

Les 13 ECRA retenus pour évaluer l'efficacité du topiramate comparativement à un placebo ont aussi recensé des données d'innocuité. Tout d'abord, la plupart des études ne rapportaient aucun effet indésirable grave, et ceux observés n'ont pas été jugés en lien avec le topiramate. Les taux globaux d'effets indésirables n'étaient pas statistiquement différents entre le groupe traité par du topiramate et celui traité avec un

placébo [Batki *et al.*, 2014; Martinotti *et al.*, 2014], ni la proportion de participants n'ayant rapporté aucun effet indésirable, au cours d'une autre étude [Baltieri *et al.*, 2008]. Dans une analyse secondaire de l'étude de Miranda (2008), qui n'incluait que les participants ayant accepté de fournir un échantillon d'ADN, un nombre statistiquement plus élevé d'effets indésirables par personne chez ceux traités par le topiramate comparativement à ceux traités par un placebo a toutefois été observé (2,53 vs 0,84; $p < 0,01$) [Ray *et al.*, 2009]. Quant à la proportion d'abandons du traitement à cause d'effets indésirables, elle varie selon les études entre 0 et 14 % dans les groupes traités par du topiramate et entre 0 et 10 % dans les groupes traités par un placebo, sans être systématiquement plus élevée dans les groupes traités par le topiramate, et sans qu'aucune analyse statistique ait été effectuée pour comparer les groupes de traitement [Kranzler *et al.*, 2019; Anthenelli *et al.*, 2017; Batki *et al.*, 2014; Martinotti *et al.*, 2014; Rubio *et al.*, 2009; Johnson *et al.*, 2003]. L'étude de Johnson a toutefois rapporté un taux d'abandon dû aux effets indésirables de 18,6 % chez les participants ayant reçu du topiramate comparativement à 4,3 % chez ceux ayant reçu le placebo, ce qui correspond à une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) [Johnson *et al.*, 2007]. Cependant, et comme le précisent les auteurs de l'étude, l'ajustement à une dose de 300 mg en 6 semaines au lieu de 8 semble avoir entraîné ce taux de rétention plus bas chez les participants traités par le topiramate comparativement aux participants du groupe placebo. Par ailleurs, il n'y avait pas de différence statistiquement significative des valeurs d'AST et d'ALT chez les sujets traités avec une faible dose de topiramate pendant 6 semaines comparées à celles chez les sujets traités par un placebo ($p = 0,081$ et $0,079$) [Martinotti *et al.*, 2014], mais une diminution statistiquement significative a été rapportée chez les participants ayant reçu le topiramate dans une autre étude où une dose plus forte était utilisée pendant 14 semaines ($p < 0,001$) [Johnson *et al.*, 2007]. Cette dernière étude a également relevé une diminution statistiquement significative, mais n'ayant pas nécessité d'intervention, des taux de bicarbonate plasmatique chez les participants traités par le topiramate comparativement à ceux traités par le placebo ($p < 0,001$) [Johnson *et al.*, 2007].

Parmi les effets indésirables spécifiques ressentis par les participants, aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement n'a été rapportée dans les études pour les céphalées, la fatigue ou la somnolence, l'insomnie, les troubles de vision, les nausées, l'assèchement buccal, les symptômes gastro-intestinaux, les symptômes urinaires ou psychosexuels, les symptômes grippaux ou touchant les voies respiratoires supérieures, et les douleurs musculosquelettiques. Des effets indésirables relatifs aux troubles de l'humeur, tels que la nervosité, l'humeur dépressive ou instable et l'irritabilité, ont été rapportés dans 4 études [Anthenelli *et al.*, 2017; Knapp *et al.*, 2015; Likhitsathian *et al.*, 2013; Johnson *et al.*, 2007], mais seule l'étude de Johnson (2007) a rapporté une fréquence statistiquement plus élevée de la nervosité chez les participants traités par le topiramate. D'autre part, la sensation de sédation ou le ralentissement psychomoteur rapportés dans 4 études [Martinotti *et al.*, 2014; Kampman *et al.*, 2013; Likhitsathian *et al.*, 2013; Johnson *et al.*, 2003] n'étaient statistiquement plus fréquents que dans celle de Johnson (2003). Les participants traités par le topiramate ont présenté plus de troubles de concentration et de mémoire dans 6 études [Anthenelli *et al.*, 2017; Kranzler *et al.*, 2014;

Likhitsathian *et al.*, 2013; Miranda *et al.*, 2008; Johnson *et al.*, 2007; Johnson *et al.*, 2003], dont 4 rapportaient des différences significatives [Kranzler *et al.*, 2014; Miranda *et al.*, 2008; Johnson *et al.*, 2007; Johnson *et al.*, 2003]. En outre, les participants recevant du topiramate ont rapporté statistiquement plus de paresthésies ou d'engourdissements dans 6 études [Kranzler *et al.*, 2014; Kampman *et al.*, 2013; Likhitsathian *et al.*, 2013; Miranda *et al.*, 2008; Johnson *et al.*, 2007; Johnson *et al.*, 2003], de perte d'appétit, de poids ou de diminution d'indice de masse corporelle dans 4 études [Haass-Koffler *et al.*, 2018; Kranzler *et al.*, 2014; Johnson *et al.*, 2007; Johnson *et al.*, 2003], de dysgueusie dans 2 études [Kranzler *et al.*, 2014; Johnson *et al.*, 2007], d'étourdissements dans 3 études [Miranda *et al.*, 2008; Johnson *et al.*, 2007; Johnson *et al.*, 2003] et de prurit dans 1 étude [Johnson *et al.*, 2007]. Dans l'étude de Knapp (2015), des scores statistiquement plus élevés chez les participants traités par du topiramate ont été obtenus sur des échelles d'évaluation de neurotoxicité ($p = 0,008$) [Knapp *et al.*, 2015]. À l'avantage du topiramate, statistiquement plus de blessures ont été subies par les participants traités par un placebo dans l'ECRA de Johnson ($p = 0,01$) [Johnson *et al.*, 2007].

À la suite de la recherche systématique de la littérature, une RS avec méta-analyse dont l'objectif était d'analyser les paramètres d'efficacité et d'innocuité de plusieurs médicaments, dont le topiramate, dans le traitement de la dépendance à l'alcool ou du TUA a été retenue [Palpacuer *et al.*, 2018]. Aucune différence des taux de mortalité, d'effets indésirables graves, d'effets indésirables et d'abandon du traitement à cause d'effets indésirables n'a été relevée par les auteurs de cette RS entre un traitement par le topiramate et un traitement par un placebo.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du topiramate comparativement à un placebo pour la prévention des rechutes est jugé faible à élevé pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-17).

En résumé

- Selon les documents retenus pour la réduction de la consommation ou la prévention des rechutes chez l'adulte :
 - L'utilisation du topiramate à des doses allant jusqu'à 300 mg ne cause pas d'effets indésirables graves.
Niveau de preuve élevé
 - Il n'y a aucune différence statistiquement significative du taux global d'effets indésirables entre les personnes traitées par le topiramate et celles traitées par un placebo.
Niveau de preuve faible
 - La proportion d'abandons du traitement à cause d'effets indésirables est similaire chez les groupes traités par le topiramate et un placebo.
Niveau de preuve faible

- Les valeurs d'AST, d'ALT et de bicarbonate plasmatique sont plus basses chez les personnes traitées par le topiramate que chez celles traitées par un placebo.

Niveau de preuve faible

- La fréquence de nervosité, de ralentissement psychomoteur, de troubles de concentration ou de mémoire, de paresthésies ou d'engourdissements, de perte d'appétit et de poids, de dysgueusie et de prurit est significativement plus élevée chez les personnes traitées par le topiramate comparativement à celles traitées par un placebo.

Niveau de preuve faible

2.3.2. Topiramate comparé à la naltrexone

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 4 études, soit 3 ECRA et 1 essai comparatif à répartition non aléatoire (ECRNA), qui ont évalué l'efficacité d'un traitement de soutien pour la prévention des rechutes par le topiramate comparativement à la naltrexone. Les résultats de ces études sont rapportés dans 4 publications [Florez *et al.*, 2011; Baltieri *et al.*, 2008; Florez *et al.*, 2008; Narayana *et al.*, 2008]. L'ECRA de Baltieri (2008) a été mené à double insu, alors que les 2 ECRA de Florez (2008 et 2011) ainsi que l'ECRNA de Narayana (2008) ont été menés avec un devis ouvert. Au total, les 4 études ont inclus 449 participants traités par le topiramate ou la naltrexone, tous avec un diagnostic de dépendance à l'alcool selon les critères de l'ICD-10. Les personnes aux prises avec des dépendances à d'autres substances que la nicotine et l'alcool étaient exclues de ces études, tout comme celles avec des troubles psychiatriques et autres problèmes médicaux graves concomitants. Dans 3 des 4 études, les participants étaient d'abord sevrés de l'alcool avant d'entreprendre le traitement à l'étude, alors que certains participants dans l'étude de Florez (2008) n'avaient pas terminé leur sevrage ou encore consommaient activement. Le traitement, effectué en ambulatoire dans les 4 études, consistait en des doses quotidiennes de topiramate entre 100 mg et 300 mg (introduites graduellement) et de naltrexone de 50 mg. La durée du traitement était variable d'une étude à l'autre : 12 semaines pour l'étude de Baltieri, 6 mois pour les études de Florez (2008 et 2011), et 12 mois pour l'étude de Narayana.

Les informations extraites des études primaires retenues concernant l'efficacité et l'innocuité du topiramate comparativement à la naltrexone pour la prévention des rechutes sont présentées à l'annexe F des annexes complémentaires à ce rapport (tableaux F-15 et F-16).

2.3.2.1. Efficacité

Dans les 3 ECRA retenus, aucune différence statistiquement significative du taux d'abstinence n'a été observée entre le groupe traité par le topiramate et celui traité par la naltrexone pour des périodes de traitement allant de 4 semaines à 6 mois (valeurs de p entre 0,08 et 0,865) [Florez *et al.*, 2011; Baltieri *et al.*, 2008; Florez *et al.*, 2008]. Dans

l'ECRNA, des taux d'abstinence respectifs de 76,3 % et 57,7 % ont été rapportés après 12 mois de traitement par le topiramate et la naltrexone, mais aucune comparaison statistique directe particulière à ce paramètre n'a été effectuée par les auteurs de l'étude [Narayana *et al.*, 2008]. Aucune différence statistiquement significative dans le taux de participants sans rechute (participants abstinentes ou avec une consommation modérée et brève) n'a été rapportée après 3 mois de traitement entre les groupes qui ont reçu du topiramate et ceux qui ont reçu de la naltrexone (valeurs de p de 0,258 et 0,076) [Florez *et al.*, 2011; Florez *et al.*, 2008]. Après 6 mois de traitement, une différence statistiquement significative en faveur du topiramate comparé à la naltrexone a été rapportée dans le plus gros des deux ECRA (p = 0,003) [Florez *et al.*, 2011], mais pas dans l'autre (p = 0,068) [Florez *et al.*, 2008]. Après 12 mois de traitement, une différence statistiquement significative du taux de participants sans rechute favorisant le topiramate par rapport aux autres traitements, dont la naltrexone, a été rapportée dans l'ECRNA ($X^2 = 10,623$; d.f. 2 ; p $\leq 0,001$) [Narayana *et al.*, 2008].

Quant aux paramètres de résultats en lien avec la durée de l'abstinence, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes traités par le topiramate et ceux traités par la naltrexone pour ce qui est du temps d'abstinence moyen avant une rechute (p = 0,1) [Baltieri *et al.*, 2008], de la proportion de jours d'abstinence après 3 mois et 6 mois de traitement (p = 0,893 et 0,566 respectivement) [Florez *et al.*, 2011], et du nombre cumulatif de semaines d'abstinence en 12 semaines de traitement (p = 0,32) [Baltieri *et al.*, 2008].

En ce qui concerne le taux de consommation abusive, la proportion de participants avec une consommation abusive accompagnée ou non de problèmes après 3 mois et 6 mois de traitement semble environ 2 fois plus faible dans le groupe qui a reçu du topiramate que dans celui qui a reçu de la naltrexone dans les 2 ECRA de Florez (2008 et 2011), mais aucune comparaison statistique directe n'a été analysée par les auteurs (3 mois : 12 % vs 25 % et 8 % vs 20 %, respectivement; 6 mois : 10 % vs 18 % et 7 % vs 20 %, respectivement).

Pour ce qui est de la fréquence de consommation, aucune différence statistiquement significative du nombre de jours de consommation n'a été observée entre les groupes après 3 mois et 6 mois de traitement (p = 0,64 et 0,58, respectivement) [Florez *et al.*, 2011]. Concernant la fréquence d'une consommation abusive, aucune différence statistiquement significative du nombre de jours, ou de semaines, de consommation abusive n'a été observée entre les groupes après 3 mois, ou 12 semaines, de traitement (valeurs de p : 0,623 et 0,27) [Florez *et al.*, 2011; Baltieri *et al.*, 2008]. Toutefois, l'étude de Florez (2011) rapporte un nombre de jours de consommation abusive statistiquement plus petit chez les participants traités par le topiramate comparativement à ceux traités par la naltrexone après 6 mois de traitement (3,35 jours vs 8,65 jours; p = 0,021). Par ailleurs, une différence statistiquement significative en faveur du topiramate comparativement à la naltrexone a été rapportée concernant le nombre de verres par jour de consommation après 6 mois de traitement (1,41 verre vs 2,3 verres; p = 0,013), mais pas après 3 mois de traitement (p = 0,276) [Florez *et al.*, 2011]. Enfin, aucune différence statistiquement

significative n'a été observée entre les groupes relativement aux taux de gamma glutamyl-transpeptidase sanguin (GGT) ($p = 0,42$) [Baltieri *et al.*, 2008].

L'envie de consommer de l'alcool a été évaluée dans les 3 ECRA retenus à l'aide de l'échelle OCDS, et aucune différence statistiquement significative de ce paramètre n'a été observée entre le groupe traité par le topiramate et celui traité par la naltrexone après des durées de traitement de 12 semaines, 3 mois et 6 mois [Florez *et al.*, 2011; Baltieri *et al.*, 2008; Florez *et al.*, 2008].

Les conséquences reliées à la consommation d'alcool et à la dépendance à celui-ci ont été évaluées à l'aide du *WHO Psychiatric Disability Assessment Schedule* (WHO/DAS) et de l'*European Addiction Severity Index* (EuropASI) dans les 2 ECRA de Florez (2008 et 2011). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes après 3 mois et 6 mois de traitement pour l'ensemble des différents volets (p. ex. médical, alcool, légal, personnel, social) que comportent ces deux outils [Florez *et al.*, 2011; Florez *et al.*, 2008], sauf pour quelques exceptions. Dans une des deux études, une amélioration statistiquement plus élevée des participants traités par le topiramate comparativement à ceux traités par la naltrexone a été observé après 3 mois de traitement pour le volet psychiatrique de l'EuropASI ($p = 0,039$) et le volet emploi du WHO/DAS ($p = 0,047$), ainsi qu'après 6 mois de traitement pour le volet famille du WHO/DAS ($p=0,035$) [Florez *et al.*, 2011]. De plus, la qualité de vie a été évaluée en utilisant la portion échelle visuelle analogue de l'*European Quality of Life Questionnaire* (EQ_5D) dans ces 2 mêmes études qui ont montré une amélioration statistiquement plus élevée dans le groupe traité par le topiramate comparativement au groupe traité par la naltrexone après 3 mois de traitement ($p = 0,014$), mais pas après 6 mois de traitement ($p = 0,76$ et $0,486$) [Florez *et al.*, 2011; Florez *et al.*, 2008].

En ce qui concerne l'observance au traitement, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les participants traités par le topiramate et ceux traités par la naltrexone dans les 2 études qui ont rapporté ce paramètre [Florez *et al.*, 2011; Florez *et al.*, 2008].

Les études retenues comportent chacune certaines limites méthodologiques. Le faible taux de rétention des participants dans l'étude de Baltieri (a pu limiter sa puissance statistique et la rendre potentiellement insuffisante pour détecter des différences d'efficacité entre deux agents pharmacologiques. L'ECRMA de Narayana a aussi rapporté des taux d'abandon non similaires parmi les groupes de traitement, ce qui pourrait avoir eu un effet sur les résultats. Par ailleurs, cette étude avait pour population des militaires postés dans plusieurs régions éloignées qui ne pouvaient pas toutes assurer le même suivi auprès des participants. Cette étude n'a pas utilisé de randomisation ni de critères d'inclusion précis, et elle a été menée avec un devis ouvert. Les 2 ECRA de Florez (2008 et 2011) n'ont pas non plus été menés avec un devis à double insu, mais plutôt à simple insu.

À la suite de la recherche systématique de la littérature, une RS avec méta-analyse dont l'objectif était d'analyser l'efficacité de plusieurs médicaments, dont le topiramate, dans le traitement de la dépendance à l'alcool ou du TUA a été retenue [Palpacuer *et al.*, 2018].

En se basant sur les preuves recensées pour les comparaisons directes des médicaments avec un placebo, les auteurs ont conclu que le topiramate était supérieur à la naltrexone de façon constante pour tous les paramètres relatifs à la consommation d'alcool.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du topiramate comparativement à la naltrexone pour la prévention des rechutes est jugé faible à modéré pour tous les résultats rapportés (annexe G, tableau G-18).

En résumé

- Selon les documents retenus pour la réduction de la consommation ou la prévention des rechutes chez l'adulte :
 - Le taux de personnes sans rechute (définies comme étant abstinentes ou avec une consommation modérée, brève et occasionnelle) est plus élevé chez les personnes traitées par le topiramate comparativement à celles traitées par la naltrexone.
Niveau de preuve modéré
 - Il n'y a aucune différence statistiquement significative du taux d'abstinence complète, de la durée de l'abstinence, de l'envie de consommer de l'alcool ou du taux d'observance au traitement entre les personnes traitées par le topiramate et celles traitées par la naltrexone.
Niveau de preuve modéré
 - La fréquence de consommation abusive ainsi que la quantité d'alcool ingérée par jour de consommation après 6 mois de traitement sont plus faibles chez les personnes traitées par le topiramate comparativement à celles traitées par la naltrexone.
Niveau de preuve faible
 - La qualité de vie et certains domaines de fonctionnement normalement affectés par la dépendance à l'alcool sont significativement améliorés pendant les 3 premiers mois de traitement chez les personnes traitées par le topiramate comparativement à celles traitées par la naltrexone.
Niveau de preuve faible

2.3.2.2. Innocuité

Les 4 études retenues pour évaluer l'efficacité du topiramate comparativement à la naltrexone ont aussi présenté des données d'innocuité. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté dans ces études. Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative du taux d'effets indésirables global n'a été observée entre le groupe qui a reçu du topiramate et celui qui a reçu de la naltrexone dans 1 ECRA (valeur de p non disponible) [Baltieri *et al.*, 2008], alors que 2 ECRA rapportent un taux statistiquement plus élevé d'effets indésirables dans le groupe traité par le topiramate après 3 mois (25,5 % vs 3,9 %, $p = 0,002$ et 19,8 % vs 5,5 %, $p = 0,004$), mais pas après 6 mois de traitement (valeur de p non disponible) [Florez *et al.*, 2011; Florez *et al.*, 2008]. À l'inverse, l'ECRNA retenu rapporte que moins d'effets indésirables ont été observés chez les sujets traités par le topiramate comparativement à ceux traités par la naltrexone, mais sans fournir de comparaisons statistiques [Narayana *et al.*, 2008]. Il faut toutefois noter que l'ECRNA a utilisé une plus faible dose de topiramate (100 mg comparativement à 200 mg et 300 mg dans les autres études retenues) et que, dans les 2 ECRA de Florez (2008 et 2011), la mise en place du traitement s'est effectuée sur une période plus courte du fait de l'utilisation d'une dose initiale 2 fois plus grande que la dose habituellement prescrite et de délais d'augmentation de posologie réduits. En ce qui concerne la proportion d'effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement, elle n'est rapportée que dans l'ECRNA, sans comparaison statistique (topiramate : 2,4 %, naltrexone : 8,1 %).

Quant aux effets indésirables spécifiques subis par les participants, les études ne rapportent aucune différence statistiquement significative de fatigue, de somnolence, d'insomnie, d'étourdissements, de nausées, de perte d'appétit, de paresthésies ou picotements, de prurit, de constipation et de diarrhées entre le groupe traité par le topiramate et celui traité par la naltrexone. Toutefois, les participants traités par le topiramate présentaient statistiquement plus de perte de poids dans 1 ECRA [Florez *et al.*, 2008]. De plus, l'ECRNA retenu rapporte des taux plus élevés de ralentissement psychomoteur (10,5 % vs 0 %) et de sédation légère (13,5 % vs 0 %) ainsi que des taux plus faibles de nervosité et d'anxiété (0 % vs 23 % pour les deux effets) chez les participants traités par le topiramate comparativement à ceux traités par la naltrexone, mais sans fournir de comparaisons statistiques [Narayana *et al.*, 2008]. Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative des niveaux d'AST, d'ALT et de volume globulaire moyen (VGM) n'a été observée entre les participants traités par le topiramate et ceux traités par la naltrexone [Florez *et al.*, 2011; Baltieri *et al.*, 2008; Florez *et al.*, 2008].

Le niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du topiramate comparativement à la naltrexone pour la prévention des rechutes est jugé insuffisant à modéré pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-19).

En résumé

- Selon les documents retenus pour la réduction de la consommation ou la prévention des rechutes chez l'adulte :
 - En général, sur l'ensemble de la période de traitement, il ne semble pas il y avoir de différence statistiquement significative du taux global d'effets indésirables entre les personnes traitées par le topiramate et celles traitées par la naltrexone. Lorsque la mise en place du traitement par le topiramate se fait sur une courte période, le taux d'effets indésirables semble toutefois être plus élevé dans les 3 premiers mois de traitement.

Niveau de preuve faible

- Les données recueillies sont insuffisantes pour évaluer si la proportion d'abandons du traitement à cause d'effets indésirables est similaire chez les groupes traités par le topiramate et par la naltrexone.

Niveau de preuve insuffisant

- Il n'y a aucune différence statistiquement significative des niveaux d'AST, d'ALT et de VGM entre les personnes traitées par le topiramate et celles traitées par la naltrexone.

Niveau de preuve modéré

- Il n'y a aucune différence statistiquement significative de la fréquence de fatigue, de somnolence, d'insomnie, d'étourdissements, de nausées, de perte d'appétit, de paresthésies, de prurit, de constipation et de diarrhées entre les personnes traitées par le topiramate et celles traitées par la naltrexone. Toutefois, la perte de poids est significativement plus grande chez les personnes traitées pas le topiramate comparativement à celles traitées par la naltrexone.

Niveau de preuve faible

- Les taux de ralentissement psychomoteur et de sédation légère semblent plus élevés et les taux de nervosité et d'anxiété plus faibles chez les personnes traitées par le topiramate comparativement à celles traitées par la naltrexone.

Niveau de preuve faible

2.3.3. Topiramate comparé à l'acamprosate

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir un seul ECRNA qui a évalué l'efficacité d'un traitement pour la prévention des rechutes par le topiramate comparativement à l'acamprosate [Narayana *et al.*, 2008]. Cette étude a inclus 66 participants traités par le topiramate ou l'acamprosate, tous des hommes militaires avec une dépendance à l'alcool selon la codification ICD. Les personnes présentant une maladie alcoolique du foie ou une cardiopathie ischémique sérieuse étaient exclues de l'étude. La dose quotidienne de topiramate pouvait varier de 100 mg à 125 mg et était divisée en 2 prises quotidiennes. Quant à l'acamprosate, la dose était de 666 mg trois fois par jour pour les personnes pesant plus de 60 kg, ou de 666 mg le matin et 333 mg le midi et le soir pour les personnes pesant moins de 60 kg. La durée de cette étude réalisée en Inde était de 1 an.

Les informations extraites de l'étude primaire retenue concernant l'efficacité et l'innocuité du topiramate comparativement à l'acamprosate pour la prévention des rechutes sont présentées à l'annexe F des annexes complémentaires à ce rapport (tableaux F-15 et F-16).

2.3.3.1. Efficacité

L'étude de Narayana (2008) a évalué le taux d'abstinence après 1 an de traitement parmi les participants qui ont complété l'étude. La proportion de sujets n'ayant pas consommé d'alcool semble être plus élevée dans le groupe traité avec du topiramate comparé au groupe traité avec de l'acamprosate (76,3 % vs 60,7 %), mais aucune comparaison statistique n'a été analysée pour ce paramètre seul. Le taux de participants ayant eu des écarts mineurs (définis comme des consommations occasionnelles et brèves de moins de trois jours) semble similaire dans les 2 groupes (5,3 % vs 7,2 %), alors que le taux de rechute (définie comme la reprise de la consommation continue d'alcool) semble plus faible dans le groupe traité par le topiramate comparativement à celui traité par l'acamprosate (18,4 % vs 32,1 %), mais aucune comparaison statistique n'a été analysée pour ces paramètres individuels. L'étude rapporte plutôt une augmentation statistiquement significative ($p \leq 0,01$) du taux de participants n'ayant eu aucune rechute (abstinents ou avec des écarts mineurs) dans le groupe traité par le topiramate comparativement à celui traité par l'acamprosate.

L'étude de Narayana (2008) comporte plusieurs limites méthodologiques. Cette étude n'a pas utilisé de critères d'inclusion bien définis, et on ne dit pas si tous les militaires dépendants à l'alcool ont accepté de signer le consentement et fait partie de l'étude, ce qui pourrait causer un biais de sélection. De plus, aucune randomisation n'a été effectuée dans l'attribution du traitement aux participants, et les caractéristiques de base décrites pour les participants de chaque groupe n'incluent pas d'informations concernant leur consommation d'alcool, leurs comorbidités psychiatriques ou leurs codépendances. Le taux d'abandon semble être plus faible dans le groupe traité par le topiramate comparativement à celui traité par l'acamprosate (7,3 % vs 30,0 %), mais aucune comparaison statistique n'a été analysée par les auteurs. Selon eux, cette différence est attribuable à la non-disponibilité de l'acamprosate en Inde ainsi qu'au meilleur profil

d'innocuité du topiramate. L'interprétation des résultats rapportés doit être faite avec prudence étant donné que les données recueillies ont été analysées per protocole et non par intention de traitement, qu'une quantité inadéquate de comparaisons statistiques a été effectuée, et qu'aucun des facteurs confondants potentiels n'a été examiné.

À la suite de la recherche systématique de la littérature, une RS avec méta-analyse dont l'objectif était d'analyser l'efficacité de plusieurs médicaments, dont le topiramate, dans le traitement de la dépendance à l'alcool ou du TUA a été retenue [Palpacuer *et al.*, 2018]. En se basant sur les preuves recensées pour les comparaisons directes des médicaments avec un placebo, les auteurs ont rapporté que le topiramate était supérieur à l'acamprosate de façon constante pour tous les paramètres relatifs à la consommation d'alcool.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du topiramate comparativement à l'acamprosate pour la prévention des rechutes est jugé faible (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-20).

En résumé

- Selon le document retenu pour la réduction de la consommation ou la prévention des rechutes chez l'adulte :
 - Le taux de personnes sans rechute (abstinentes ou avec des écarts mineurs de consommation) est significativement plus élevé chez les personnes traitées par le topiramate comparativement à celles traitées par l'acamprosate.

Niveau de preuve faible

2.3.3.2. Innocuité

L'étude de Narayana (2008) rapporte également des données d'innocuité. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté dans les deux groupes de traitement. Le nombre de participants ayant présenté des effets indésirables semble indiquer un taux d'effets indésirables global (36,8 % vs 67,9 %) et un taux d'abandons dus aux effets indésirables (2,4 % vs 12,5 %) plus faible chez les participants traités par le topiramate que chez ceux traités par l'acamprosate, mais aucune comparaison statistique n'a été effectuée par les auteurs.

Quant aux effets indésirables spécifiques subis par les participants, l'étude de Narayana (2008) rapporte des étourdissements (7,9 %), de la sédation légère (13,5 %), du ralentissement psychomoteur (10,5 %) et de la perte de poids (2,6 %) chez les participants traités par le topiramate alors qu'aucun de ces effets indésirables n'a été rapporté dans le groupe traité par l'acamprosate. À l'inverse, les effets indésirables suivants n'ont été rapportés que parmi les participants traités par l'acamprosate : nausées (25,0 %), céphalées (3,6 %), diarrhées (21,4 %), prurit (7,1 %) et dysfonction érectile (3,6 %). Des sensations de picotement dans la peau ont été ressenties par des

participants des 2 groupes (2,6 % vs 7,1 %). Aucune comparaison statistique n'a été effectuée par les auteurs concernant les taux rapportés.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du topiramate comparativement à l'acamprosate pour la prévention des rechutes est jugé faible pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-21).

En résumé

- Selon le document retenu pour la réduction de la consommation ou la prévention des rechutes chez l'adulte :
 - Le taux d'abandon du traitement dû aux effets indésirables ainsi que le taux d'effets indésirables global semblent plus faibles chez les personnes traitées par le topiramate comparativement à celles traitées par l'acamprosate.

Niveau de preuve faible

2.3.4. Baclofène comparé à un placebo

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 14 ECRA à double insu qui ont évalué l'efficacité d'un traitement pour la prévention des rechutes par le baclofène comparativement à un placebo. Les résultats de ces études sont rapportés dans 16 publications [Rigal *et al.*, 2020; Heng *et al.*, 2018; Morley *et al.*, 2018; Hauser *et al.*, 2017; Krupitskii *et al.*, 2017; Reynaud *et al.*, 2017; Beraha *et al.*, 2016; Leggio *et al.*, 2015; Müller *et al.*, 2015; Ponizovsky *et al.*, 2015; Morley *et al.*, 2014; Leggio *et al.*, 2012; Addolorato *et al.*, 2011; Garbutt *et al.*, 2010; Addolorato *et al.*, 2007; Addolorato *et al.*, 2002]. Au total, les 14 ECRA ont inclus 1544 participants avec un diagnostic de dépendance à l'alcool selon les critères du DSM ou de l'ICD-10. L'étude de Leggio (2015) portait, quant à elle, exclusivement sur des personnes avec un diagnostic de codépendance à l'alcool et à la nicotine et qui présentait une consommation abusive de ces deux substances. Toutes les études incluaient des participants traités en ambulatoire, sauf l'étude de Beraha (2016) qui incluait aussi des patients traités en milieu interne [Beraha *et al.*, 2016]. Selon les études, les participants étaient abstinents de consommation d'alcool depuis 24 heures jusqu'à 21 jours. De plus, la plupart des études ont spécifié qu'un sevrage d'alcool devait préalablement avoir été complété. La dose quotidienne de baclofène utilisée après une augmentation graduelle de la dose initiale variait selon les études entre 30 mg et 300 mg, la majorité des études ayant toutefois utilisé des doses de baclofène entre 30 et 80 mg. Cette dose était la plupart du temps divisée en 3 ou 4 prises quotidiennes, sauf dans 2 études où elle était donnée en 2 prises [Krupitskii *et al.*, 2017; Ponizovsky *et al.*, 2015]. La durée de traitement variait généralement entre 12 à 16 semaines, mais pouvait s'étendre dans quelques études sur 4 à 52 semaines. Sept études ont aussi effectué un suivi des participants après la fin du traitement [Reynaud *et al.*, 2017; Leggio *et al.*, 2015; Müller *et al.*, 2015; Ponizovsky *et al.*, 2015; Morley *et al.*, 2014; Leggio *et al.*, 2012; Addolorato *et al.*, 2011; Addolorato *et al.*,

2007]. De plus, un ECRA a inclus seulement des participants qui présentaient une cirrhose hépatique, avec ou sans hépatite C [Leggio *et al.*, 2012; Addolorato *et al.*, 2007], et un autre a inclus seulement des participants avec une hépatite C chronique [Hauser *et al.*, 2016]. Toutes les études ont exclu les personnes aux prises avec des dépendances à d'autres substances (sauf la nicotine), à l'exception de l'étude de Rigal (2020). Les personnes qui présentaient des troubles psychiatriques importants ont aussi été exclues de ces études.

Les informations extraites des études primaires retenues concernant l'efficacité et l'innocuité du baclofène comparativement à un placebo pour la prévention des rechutes sont présentées à l'annexe F des annexes complémentaires à ce rapport (tableaux F-17 et F-18).

2.3.4.1. Efficacité

En ce qui concerne le taux d'abstinence, aucune différence statistiquement significative entre les participants traités par le baclofène et ceux qui ont reçu un placebo n'a été observée dans 5 ECRA (valeurs de p entre 0,5 et 0,947) [Morley *et al.*, 2018; Hauser *et al.*, 2017; Reynaud *et al.*, 2017; Beraha *et al.*, 2016; Garbutt *et al.*, 2010], alors qu'un taux d'abstinence statistiquement plus élevé chez les participants traités par le baclofène a été observé dans 3 autres ECRA (entre 42,9 % et 83 % pour le baclofène et entre 14,3 % et 29 % pour le placebo; valeurs de p entre 0,0001 et 0,037) [Müller *et al.*, 2015; Leggio *et al.*, 2012; Addolorato *et al.*, 2007; Addolorato *et al.*, 2002]. Il faut toutefois préciser qu'une de ces études portait uniquement sur des personnes avec une cirrhose hépatique, avec ou sans hépatite C [Leggio *et al.*, 2012; Addolorato *et al.*, 2007]. De plus, une autre étude avait un suivi très court de 4 semaines et incluait des participants dont la dernière consommation d'alcool avait eu lieu dans les dernières 24 heures, donc avec un sevrage d'alcool qui n'était peut-être pas complété. Quant au taux de participants présentant une consommation nulle ou à faible risque (soit 20 g/jour ou moins d'alcool pour les femmes et 40 g/jour ou moins pour les hommes) à 12 mois, il était statistiquement plus élevé chez les participants traités par le baclofène comparativement à ceux qui ont reçu un placebo dans l'étude de Rigal (RR : 1,59, IC à 95 % : 1,17 à 2,15; p = 0,003) [Rigal *et al.*, 2020]. Ainsi, les 2 études qui ont utilisé les doses les plus élevées de baclofène (en moyenne 180 mg à 191,8 mg) ont montré des résultats statistiquement significatifs à l'avantage du baclofène pour ces paramètres [Rigal *et al.*, 2020; Müller *et al.*, 2015].

Pour ce qui est de la durée d'abstinence ou de la fréquence de consommation, les résultats diffèrent selon les études. D'une part, aucune différence statistiquement significative de ces paramètres n'a été observée entre les participants traités par le baclofène comparativement à ceux qui ont reçu un placebo dans 8 ECRA [Hauser *et al.*, 2017; Krupitskii *et al.*, 2017; Beraha *et al.*, 2016; Leggio *et al.*, 2015; Müller *et al.*, 2015; Ponizovsky *et al.*, 2015; Morley *et al.*, 2014; Garbutt *et al.*, 2010]. D'autre part, dans 4 ECRA, la durée ou le nombre de jours d'abstinence étaient statistiquement plus élevés dans le groupe traité par le baclofène [Rigal *et al.*, 2020; Morley *et al.*, 2018; Garbutt *et al.*, 2010; Addolorato *et al.*, 2007; Addolorato *et al.*, 2002]. Par ailleurs, dans l'étude de

Müller (2015), le nombre de jours d'abstinence cumulatif était plus élevé dans le groupe traité par le baclofène, mais la différence n'était significative que pendant la phase de traitement à une dose quotidienne moyenne de 180 mg ($67,8 \pm 30$ jours versus $51,8 \pm 29,6$ jours; $p = 0,047$) [Müller *et al.*, 2015]. Encore une fois, les 2 études qui ont utilisé les plus fortes doses ont montré des résultats significatifs à l'avantage du baclofène pour ces paramètres [Rigal *et al.*, 2020; Müller *et al.*, 2015].

En ce qui concerne le taux de rechute vers une consommation d'alcool abusive, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les participants traités par le baclofène comparativement à ceux qui ont reçu un placebo dans 3 ECRA [Hauser *et al.*, 2017; Krupitskii *et al.*, 2017; Beraha *et al.*, 2016]. De plus, aucune différence statistiquement significative de la fréquence ou du nombre de jours de consommation abusive n'a été observée dans 7 ECRA [Rigal *et al.*, 2020; Morley *et al.*, 2018; Krupitskii *et al.*, 2017; Reynaud *et al.*, 2017; Ponizovsky *et al.*, 2015; Morley *et al.*, 2014; Garbutt *et al.*, 2010]. Toutefois, un ECRA dont les participants présentaient une cirrhose hépatique a montré une diminution significative des taux de rechute 30 jours (14 % versus 38 %; $p = 0,024$) et 60 jours (19 % versus 45 %; $p = 0,019$) après le début du traitement dans le groupe traité par le baclofène [Addolorato *et al.*, 2007]. Par ailleurs, le pourcentage de jours de consommation abusive d'alcool était statistiquement plus faible dans le groupe traité par le baclofène comparativement au groupe qui a reçu un placebo dans un autre ECRA ($14,1 \pm 2,8$ % versus $39,8 \pm 2,6$ %; $p < 0,001$) [Leggio *et al.*, 2015].

La plupart des études qui ont rapporté la quantité d'alcool consommée n'ont observé aucune différence significative entre le groupe traité par le baclofène et celui qui a reçu un placebo [Rigal *et al.*, 2020; Morley *et al.*, 2018; Hauser *et al.*, 2017; Krupitskii *et al.*, 2017; Reynaud *et al.*, 2017; Beraha *et al.*, 2016; Müller *et al.*, 2015; Morley *et al.*, 2014]. Il faut toutefois noter que, dans l'étude de Rigal (2020), la consommation d'alcool était statistiquement plus faible chez les participants traités par le baclofène entre les 6^e et 12^e mois de traitement ($p = 0,0025$) [Rigal *et al.*, 2020]. De plus, une diminution significative du nombre de consommations d'alcool par jour a été observée dans un autre ECRA dans le groupe traité par le baclofène [Addolorato *et al.*, 2011], alors qu'une plus grande diminution du nombre moyen de consommations quotidiennes après 4 semaines a été observée chez les participants traités par le baclofène dans un second ECRA, bien qu'aucune analyse statistique n'ait été effectuée pour comparer les groupes de traitement [Addolorato *et al.*, 2002]. Enfin, une étude montre un nombre de consommations par jour statistiquement plus élevé dans le groupe traité par le baclofène comparativement au groupe qui a reçu un placebo ($3,68 \pm 0,31$ versus $2,14 \pm 0,33$; $p = 0,001$) [Leggio *et al.*, 2015].

L'envie de consommer de l'alcool a été évaluée dans 13 ECRA à l'aide de différentes échelles, soit les échelles OCDS, PACS, *Obsessive-Compulsive Alcohol Craving Scale* (OCACS), AUQ et des échelles visuelles analogues [Rigal *et al.*, 2020; Morley *et al.*, 2018; Hauser *et al.*, 2017; Krupitskii *et al.*, 2017; Reynaud *et al.*, 2017; Beraha *et al.*, 2016; Leggio *et al.*, 2015; Müller *et al.*, 2015; Ponizovsky *et al.*, 2015; Morley *et al.*, 2014; Garbutt *et al.*, 2010; Addolorato *et al.*, 2007; Addolorato *et al.*, 2002]. Dans la majorité des études, aucune différence statistiquement significative de ce paramètre n'a été

observée entre le groupe traité par le baclofène et celui traité par un placebo. Toutefois, 3 ECRA ont montré une diminution statistiquement significative de l'envie de consommer de l'alcool mesurée à l'aide du score OCDS chez les participants traités par le baclofène [Reynaud *et al.*, 2017; Addolorato *et al.*, 2007; Addolorato *et al.*, 2002]. Par ailleurs, l'étude de Rigal a montré des scores OCDS statistiquement plus faibles dans le groupe qui a reçu le baclofène 3 mois (différence absolue : -2,6; IC à 95 % : -4,3 à -0,9) et 6 mois (différence absolue : -2,5; IC à 95 % : -4,5 à -0,5) après le début du traitement, mais aucune différence statistiquement significative n'a été observée après 12 mois de traitement (différence absolue : -1,9; IC à 95 % : -4,4 à 0,6) [Rigal *et al.*, 2020].

En ce qui concerne le niveau d'anxiété, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe traité par le baclofène et celui traité par un placebo dans 8 des ECRA retenus [Rigal *et al.*, 2020; Morley *et al.*, 2018; Hauser *et al.*, 2017; Krupitskii *et al.*, 2017; Beraha *et al.*, 2016; Müller *et al.*, 2015; Morley *et al.*, 2014; Garbutt *et al.*, 2010]. Différentes échelles ont été utilisées pour mesurer l'anxiété dans ces études, soit : STAI, BSI, *Spielberger-Hanin reactive anxiety*, *Spielberger-Hanin endogenous anxiety*, *Hamilton*, DASS, HAM-A et HADS-anxiety. L'étude d'Addolorato (2002) a toutefois montré des scores STAI statistiquement plus faibles après 4 semaines de traitement dans le groupe traité par le baclofène ($p < 0,05$), bien que les valeurs de ces scores ne soient pas précisées dans l'étude [Addolorato *et al.*, 2002].

Le niveau de dépression a été, quant à lui, mesuré dans 10 ECRA à l'aide de l'une ou l'autre des échelles suivantes : Zung, BDI, BDI-II, *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), *Depression Anxiety Stress Scales* (DASS), *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HAD) ou *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) [Rigal *et al.*, 2020; Morley *et al.*, 2018; Hauser *et al.*, 2017; Krupitskii *et al.*, 2017; Reynaud *et al.*, 2017; Beraha *et al.*, 2016; Müller *et al.*, 2015; Ponizovsky *et al.*, 2015; Garbutt *et al.*, 2010; Addolorato *et al.*, 2002]. Aucune différence statistiquement significative du niveau de dépression n'a été observée entre les participants traités par le baclofène et ceux traités par un placebo dans toutes les études.

La proportion de participants qui présentaient une dépendance selon les critères du DSM a été évaluée dans l'étude de Rigal (2020). De plus, dans une autre étude, les scores ADS de sévérité de la dépendance ont été mesurés après 12 semaines de traitement [Morley *et al.*, 2018]. Dans ces 2 études, aucune différence statistiquement significative de ces paramètres n'a été observée entre les participants traités par le baclofène et ceux traités par un placebo.

Dans l'ECRA de Rigal, aucune différence statistiquement significative du taux de décès potentiellement liés à l'alcool n'a été observée entre les participants traités par le baclofène et ceux traités par un placebo [Rigal *et al.*, 2020].

Certains résultats liés aux scores globaux physiques et mentaux, selon les échelles CGI, *General Self-Efficacy Scale* (GSES) et *General Health Questionnaire* (GHQ), ont été rapportés dans 3 ECRA [Krupitskii *et al.*, 2017; Reynaud *et al.*, 2017; Ponizovsky *et al.*, 2015]. De plus, la qualité de vie a été rapportée dans 3 études [Rigal *et al.*, 2020; Reynaud *et al.*, 2017; Ponizovsky *et al.*, 2015]. Aucune différence statistiquement

significative de ces paramètres n'a été observée entre les participants traités par le baclofène et ceux traités par un placebo.

En ce qui concerne l'observance au traitement, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les participants traités par le baclofène et ceux traités par un placebo dans les 4 études qui ont rapporté ce paramètre [Morley *et al.*, 2018; Beraha *et al.*, 2016; Morley *et al.*, 2014; Garbutt *et al.*, 2010].

Les études retenues comportent certaines limites méthodologiques. Tout d'abord, dans 1 ECRA, très peu d'information est disponible pour comparer les caractéristiques initiales des groupes et la durée de traitement de 4 semaines était courte [Addolorato *et al.*, 2002]. Ensuite, certaines études ont présenté de faibles taux de rétention des participants (entre 38 % et 72 %) [Rigal *et al.*, 2020; Reynaud *et al.*, 2017; Beraha *et al.*, 2016; Ponizovsky *et al.*, 2015; Morley *et al.*, 2014; Addolorato *et al.*, 2002]. De plus, certaines études ont rapporté des résultats provenant d'analyses *post hoc* [Leggio *et al.*, 2012; Addolorato *et al.*, 2011]. Une autre limite réside dans le fait que 2 des ECRA qui n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les groupes avaient une puissance statistique insuffisante pour détecter de faibles différences entre les groupes de petites tailles d'échantillon (32 et 64 participants) [Krupitskii *et al.*, 2017; Ponizovsky *et al.*, 2015]. D'ailleurs, dans ces deux études, le fait d'avoir réparti les doses de baclofène sur 2 prises quotidiennes au lieu de 3 ou 4 pourrait avoir diminué l'efficacité du traitement, puisque le baclofène possède une demi-vie assez courte. Enfin, vu l'exclusion des participants qui présentent des codépendances à d'autres substances (sauf la nicotine) ou qui présentent des troubles psychiatriques importants, la généralisabilité des constats de cette revue systématique se trouve limitée.

À la suite de la recherche systématique de la littérature, quatre RS dont l'objectif était d'analyser l'efficacité du baclofène comparativement à celle du placebo quant au maintien de l'abstinence à l'alcool ont été retenues [Bschor *et al.*, 2018; Minozzi *et al.*, 2018; Pierce *et al.*, 2018; Rose et Jones, 2018]. Globalement, les résultats de ces revues semblent s'accorder pour montrer une efficacité générale du baclofène qui est similaire comparativement à celle du placebo, cependant une hétérogénéité est observée dans les conclusions formulées pour certains paramètres de résultats ainsi qu'entre les études primaires analysées. D'abord, les auteurs de deux de ces RS s'accordent pour dire que le baclofène montre une efficacité comparable à celle du placebo dans la prévention des rechutes [Bschor *et al.*, 2018; Minozzi *et al.*, 2018], alors qu'une augmentation statistiquement significative du taux d'abstinence dans le groupe traité par le baclofène est rapportée dans les deux autres RS (RC 1,822, IC à 95 % 1,106 à 2,299, $p = 0,018$ [Pierce *et al.*, 2018]; RC 2,67, IC à 95 % 1,03 à 6,93, $p = 0,04$ [Rose et Jones, 2018]). Ces deux dernières RS rapportent toutefois des durées d'abstinence comparables entre le groupe traité par le baclofène et celui traité par le placebo. La RS de Rose et Jones montre également des données comparables en ce qui a trait au nombre de jours de forte consommation d'alcool. Enfin, des résultats similaires dans les deux groupes de traitement sont rapportés en ce qui concerne l'envie de consommer de l'alcool et le niveau d'anxiété dans 2 des RS retenues [Minozzi *et al.*, 2018; Rose et Jones, 2018], alors que des conclusions divergentes sont proposées par les auteurs de ces RS en ce

qui concerne le niveau de dépression : Minozzi et ses collaborateurs concluent à une augmentation des niveaux de dépression chez les participants traités par le baclofène comparativement aux participants qui ont reçu le placebo, alors que des résultats comparables pour les 2 groupes de traitement sont rapportés par Rose et Jones.

De plus, deux publications complémentaires qui évaluaient l'envie de consommation d'alcool lors de séances de laboratoire humain ont aussi été repérées [Logge *et al.*, 2020; Farokhnia *et al.*, 2017]. La publication de Logge (2020) rapporte des résultats pour une étude déjà incluse dans la revue systématique [Morley *et al.*, 2018]. Par ailleurs, l'étude de Leggio (2015) comportait également une évaluation de l'envie de consommation d'alcool effectuée de la même façon. Dans ces 3 ECRA, les participants étaient soumis à une séance de laboratoire pendant laquelle ils étaient exposés à différents stimuli ou à des consommations alcooliques. Les résultats de ces études vont dans le même sens que ceux de la majorité des études incluses dans la RS, puisqu'elles n'ont montré aucune différence statistiquement significative de l'envie de consommer, mesurée à l'aide du questionnaire AUQ, entre le groupe traité par le baclofène et celui recevant un placebo.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du baclofène comparativement à un placebo pour la prévention des rechutes est jugé faible à modéré pour tous les résultats rapportés (annexe G, tableau G-22).

En résumé

- Selon les documents retenus pour le traitement du maintien de l'abstinence à l'alcool chez l'adulte :

- Le taux d'abstinence ou de consommation à faible risque, la durée d'abstinence, la fréquence de consommation, les envies de consommer de l'alcool, la quantité d'alcool consommée, la proportion de jours de consommation abusive d'alcool sont similaires chez les personnes traitées par le baclofène et celles traitées par un placebo. Le taux d'abstinence ou de consommation à faible risque et la durée d'abstinence semblent toutefois plus élevés chez les personnes traitées par le baclofène à une dose de 180 mg et plus comparativement à celles traitées par un placebo.

Niveau de preuve modéré

- Il n'y a aucune différence statistiquement significative du taux de rechute vers une consommation d'alcool abusive, du niveau d'anxiété ou de dépression et du taux d'observance au traitement entre les personnes traitées par le baclofène et celles traitées par un placebo.

Niveau de preuve modéré

- En ce qui concerne les personnes avec une cirrhose hépatique, le taux de rechute vers toute consommation d'alcool (abusif ou non) est significativement plus faible chez celles traitées par le baclofène comparativement à celles traitées par un placebo.

Niveau de preuve faible

- Il n'y a aucune différence statistiquement significative du taux de décès potentiellement liés à l'alcool, des critères de sévérité de la dépendance, des scores globaux et de la qualité de vie entre les personnes traitées par le baclofène et celles traitées par un placebo.

Niveau de preuve faible

2.3.4.2. Innocuité

Les 14 études retenues pour évaluer l'efficacité du baclofène comparativement à un placebo ont aussi présenté des données d'innocuité. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant les taux d'effets indésirables globaux dans 4 ECRA [Rigal *et al.*, 2020; Krupitskii *et al.*, 2017; Reynaud *et al.*, 2017; Leggio *et al.*, 2015]. De plus, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté dans 2 ECRA [Müller *et al.*, 2015; Ponizovsky *et al.*, 2015] et aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans un autre ECRA [Reynaud *et al.*, 2017]. Par ailleurs, l'étude de Rigal a rapporté davantage d'effets indésirables graves possiblement liés au traitement dans le groupe traité par le baclofène (16 % versus 3 %; $p < 0,0001$) [Rigal *et al.*, 2020]. Il faut toutefois noter que cette étude est celle qui a utilisé les doses les plus élevées de baclofène parmi celles retenues (dose maximale médiane de 270 mg). Quant à la proportion d'effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement, aucun participant n'a présenté de tels effets dans 3 ECRA [Morley *et al.*, 2014; Leggio *et al.*, 2012; Addolorato *et al.*, 2007; Addolorato *et al.*, 2002] et aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe traité par le baclofène et celui qui a reçu un placebo dans 6 ECRA [Rigal *et al.*, 2020; Morley *et al.*, 2018; Reynaud *et al.*, 2017; Beraha *et al.*, 2016; Müller *et al.*, 2015; Garbutt *et al.*, 2010]. Enfin, aucune différence statistiquement significative des valeurs de laboratoire n'a été observée dans 6 ECRA, alors que les valeurs d'ALT, de bilirubine, de RNI et de GGT étaient statistiquement plus faibles et que celles de l'albumine étaient statistiquement plus élevées dans le groupe traité par le baclofène comparativement au groupe qui a reçu le placebo dans 1 ECRA [Addolorato *et al.*, 2007].

Quant aux effets indésirables spécifiques subis par les participants, la majorité des études qui ont utilisé de faibles doses de baclofène (entre 30 et 80 mg par jour) ne rapportent aucune différence statistiquement significative de fatigue, de somnolence, de vertiges ou d'étourdissements, de xérostomie, d'éruption cutanée ou de prurit et d'hyperhidrose, de céphalées et d'insomnie entre le groupe traité par le baclofène et celui traité par un placebo. Toutefois, les participants traités par le baclofène présentaient

statistiquement plus de fatigue dans 2 ECRA [Rigal *et al.*, 2020; Beraha *et al.*, 2016], de somnolence dans 4 ECRA [Rigal *et al.*, 2020; Morley *et al.*, 2018; Reynaud *et al.*, 2017; Beraha *et al.*, 2016], de vertiges ou d'étourdissements dans 3 ECRA [Rigal *et al.*, 2020; Reynaud *et al.*, 2017; Beraha *et al.*, 2016], de xérostomie dans 1 ECRA [Beraha *et al.*, 2016], d'éruption cutanée ou de prurit dans 1 ECRA [Hauser *et al.*, 2017], d'hyperhidrose dans 1 ECRA [Reynaud *et al.*, 2017]. De plus, un ECRA a montré statistiquement plus de céphalées chez les participants traités par le baclofène comparativement à ceux qui ont reçu le placebo (26,7 % versus 15 %; $p = 0,0127$) [Reynaud *et al.*, 2017], alors qu'un résultat inverse a été observé dans un autre ECRA (14,3 % versus 25 %; $p = 0,03$) [Müller *et al.*, 2015]. Un ECRA a aussi montré statistiquement moins d'insomnie chez les participants traités par le baclofène [Hauser *et al.*, 2017]. Enfin, les paresthésies, acouphènes et spasmes musculaires étaient statistiquement plus fréquents dans le groupe traité par le baclofène dans 2 ECRA [Rigal *et al.*, 2020; Reynaud *et al.*, 2017], de même que les engourdissements dans 1 ECRA [Hauser *et al.*, 2017], la dysgueusie et la douleur abdominale dans 1 ECRA [Reynaud *et al.*, 2017]. En somme, la plupart des études qui ont utilisé des doses de baclofène de 150 mg et plus [Rigal *et al.*, 2020; Reynaud *et al.*, 2017; Beraha *et al.*, 2016] montrent généralement des fréquences plus élevées d'effets indésirables spécifiques dans le groupe traité par le baclofène, à l'exception de l'étude de Müller (2015), dont la taille d'échantillon plus petite de 56 participants pourrait ne pas être adéquate pour détecter de faibles différences entre les groupes de traitement.

À la suite de la recherche systématique de la littérature, une RS dont l'objectif était entre autres d'analyser l'innocuité du baclofène comparativement à celle du placebo pour le maintien de l'abstinence à l'alcool a été retenue [Minozzi *et al.*, 2018]. Cette revue a montré que les participants traités par le baclofène ont présenté davantage de vertiges, de somnolence, de paresthésies et de spasmes ou de rigidité musculaires. Pour tous les autres effets indésirables rapportés, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le baclofène et le placebo.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du baclofène comparativement à un placebo pour la prévention des rechutes est jugé faible à modéré pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-23).

En résumé

- Selon les documents retenus pour le traitement du maintien de l'abstinence à l'alcool chez l'adulte :

- Il n'y a aucune différence statistiquement significative du taux global d'effets indésirables entre les personnes traitées par le baclofène et celles traitées par un placebo.

Niveau de preuve modéré

- Les taux d'effets indésirables graves, de participants ayant cessé leur traitement à cause d'effets indésirables et les valeurs de laboratoire sont similaires chez les personnes traitées par le baclofène et celles traitées par un placebo. À des doses de 180 mg et plus, le taux d'effets indésirables graves semble toutefois plus élevé dans le groupe traité par le baclofène comparativement à celui traité par un placebo.

Niveau de preuve modéré

- La fréquence de paresthésies ou d'engourdissements est significativement plus élevée chez les personnes traitées par le baclofène comparativement à celles traitées par un placebo. La fréquence de fatigue, de somnolence, de vertiges ou d'étourdissements, de xérostomie, d'acouphènes, de spasmes musculaires, de dysgueusie, d'hyperhidrose et de douleur abdominale est significativement plus élevée chez les personnes traitées par le baclofène à dose quotidienne de 150 mg et plus comparativement à celles traitées par un placebo.

Niveau de preuve faible

2.3.5. Baclofène comparé à l'acamprosate

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 1 ECRA [Mishra *et al.*, 2010] et 1 étude de cohorte rétrospective [Shukla *et al.*, 2015] qui ont évalué l'efficacité d'un traitement pour la prévention des rechutes par le baclofène comparativement à l'acamprosate. Au total, l'ECRA a inclus 49 participants et l'étude de cohorte, 549. Les participants présentaient tous une dépendance à l'alcool (selon la codification ICD) et, pour l'étude de cohorte rétrospective, un antécédent de sevrage compliqué préalablement traité en interne. Les personnes aux prises avec des dépendances à d'autres substances que la nicotine et l'alcool étaient exclues, tout comme les participants avec des troubles mentaux et autres problèmes médicaux graves. L'étude de cohorte rétrospective n'a inclus que des hommes et la répartition des participants selon le sexe n'a pas été mentionnée dans l'ECRA. La dose quotidienne moyenne de baclofène était de 50,76 mg dans l'étude de cohorte alors qu'elle était de

30 mg dans l'ECRA. La dose d'acamprosate était de 666,66 mg trois fois par jour dans l'ECRA alors qu'elle n'a pas été précisée dans l'autre étude. Quant à la durée du suivi, elle était de 12 semaines dans l'ECRA, mais non précisée dans l'étude de cohorte. Les deux études ont été réalisées en Inde.

Les informations extraites des études primaires retenues concernant l'efficacité et l'innocuité du baclofène comparativement à l'acamprosate pour la prévention des rechutes sont présentées à l'annexe F des annexes complémentaires à ce rapport (tableaux F-19 et F-20).

2.3.5.1. Efficacité

L'envie de consommer de l'alcool, évaluée à l'aide de l'échelle OCDS, a été rapportée dans l'ECRA retenu. Une diminution statistiquement plus grande du score OCDS total et de ses composantes d'obsession et de compulsion a été observée dans le groupe traité par le baclofène comparativement à celui traité par l'acamprosate à 4, 8 et 12 semaines après le début du traitement ($p < 0,05$) [Mishra *et al.*, 2010].

L'étude de Shukla (2015) a évalué le temps moyen jusqu'à la première consommation d'alcool. Une différence statistiquement significative a été observée entre les participants traités par le baclofène et ceux traités par l'acamprosate (moyenne : 4,44 mois versus 3,73 mois; $p = 0,01$) [Shukla *et al.*, 2015].

Le taux d'abstinence a été évalué dans l'étude de Mishra (2010). Les auteurs de cette étude rapportent qu'un nombre plus élevé de participants traités par le baclofène ont atteint et maintenu l'abstinence à l'alcool comparativement à ceux traités par le baclofène. Toutefois, aucune statistique ou valeur p associée à ce paramètre n'est présentée dans l'étude [Mishra *et al.*, 2010].

Ces études comportent plusieurs limites méthodologiques importantes. Tout d'abord, la publication de Mishra manque beaucoup de clarté et présente certaines incohérences dans les tableaux de résultats. Par exemple, le titre d'un tableau mentionne que ce sont les scores moyens d'envie de consommer qui sont présentés, alors que les résultats semblent plutôt représenter la différence de ce paramètre entre le temps de suivi et le début de l'étude (cette dernière interprétation étant celle qui a été retenue dans la présente analyse). En second lieu, dans les deux études retenues, très peu d'information est fournie quant aux caractéristiques de base des participants de chacun des groupes de traitement. Ensuite, l'ECRA a été mené avec un devis ouvert, ce qui peut introduire un risque de biais important pour ce type de traitement. De plus, dans l'étude de cohorte rétrospective, les participants qui ont arrêté leur traitement ou diminué la dose de celui-ci ont été exclus de l'analyse finale. Par ailleurs, les taux d'observance thérapeutique de chaque groupe de traitement ne sont précisés dans aucune des deux études retenues. Enfin, puisque seuls des hommes ont été inclus dans l'étude de cohorte et que les participants des deux études présentaient peu de comorbidités, la généralisabilité des résultats est limitée.

La recherche systématique de l'information a également permis de recenser une RS évaluant l'efficacité du baclofène comparativement à l'acamprosate dans la prévention des rechutes [Minozzi *et al.*, 2018]. Contrairement aux résultats obtenus dans la présente RS, Minozzi et ses collaborateurs concluent que l'envie de consommer de l'alcool est supérieure avec le baclofène comparativement à l'acamprosate. Dans cette RS, qui se basait uniquement sur l'étude de Mishra (2010) pour cette comparaison, les auteurs ont interprété les résultats d'une tout autre façon que celle présentée dans ce rapport. En effet, comme il a été souligné plus tôt, la discordance entre le texte et les résultats présentés dans les tableaux ouvre la porte à différentes interprétations des données.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du baclofène comparativement à l'acamprosate pour la prévention des rechutes est jugé faible pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-24).

En résumé

- Selon les documents retenus pour la prévention des rechutes chez les adultes :

- Le taux d'abstinence et le temps jusqu'à la première consommation d'alcool sont significativement plus élevés chez les personnes traitées par le baclofène comparativement à celles traitées par l'acamprosate.

Niveau de preuve faible

- Les envies de consommer de l'alcool sont significativement plus faibles chez les personnes traitées par le baclofène comparativement à celles traitées par l'acamprosate.

Niveau de preuve faible

2.3.5.2. Innocuité

Parmi les études retenues, seule celle de Mishra rapporte des résultats relativement à l'innocuité du baclofène comparativement à celle de l'acamprosate dans la prévention des rechutes. Dans cet ECRA, aucun effet indésirable menant à l'abandon du traitement n'a été rapporté dans les deux groupes de traitement.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du baclofène comparativement à l'acamprosate pour la prévention des rechutes est jugé faible pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-25).

En résumé

- Selon les documents retenus pour la prévention des rechutes chez les adultes :
 - Le taux d'effets indésirables menant à l'abandon du traitement est similaire chez les personnes traitées par le baclofène et celles traitées par l'acamprosate.

Niveau de preuve faible

2.3.6. Gabapentine comparée à un placebo

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 9 ECRA à double insu qui ont évalué l'efficacité d'un traitement pour la prévention des rechutes par la gabapentine comparativement à un placebo [Anton *et al.*, 2020; Falk *et al.*, 2019b; Chompookham *et al.*, 2018; Mason *et al.*, 2014; Mason *et al.*, 2009; Brower *et al.*, 2008; Trevisan *et al.*, 2008; Furieri et Nakamura-Palacios, 2007; Myrick *et al.*, 2007]. Ces études ont inclus au total 786 personnes présentant un TUA (selon les critères du DSM). Parmi les études retenues, 4 ont inclus des participants après un épisode de sevrage d'alcool d'intensité légère à modérée. De plus, deux études portaient sur des personnes avec un TUA qui ne cherchaient pas à être traitées pour réduire leur consommation d'alcool [Mason *et al.*, 2009; Myrick *et al.*, 2007]. La dose quotidienne de gabapentine utilisée variait selon les études entre 600 mg et 1800 mg. Une seule des études a utilisé la gabapentine à libération prolongée (non commercialisée au Canada) [Falk *et al.*, 2019b]. Les participants ont été suivis pour une durée allant de 1 à 26 semaines. Enfin, 3 études ont effectué un suivi qui s'est poursuivi après l'arrêt du traitement [Chompookham *et al.*, 2018; Mason *et al.*, 2014; Brower *et al.*, 2008].

Les informations extraites des études primaires retenues concernant l'efficacité et l'innocuité de la gabapentine comparativement à un placebo pour la prévention des rechutes sont présentées à l'annexe F des annexes complémentaires à ce rapport (tableaux F-21 et F-22).

2.3.6.1. Efficacité

En ce qui concerne le taux ou le nombre de participants abstinents, aucune différence statistiquement significative de ce paramètre n'a été observée entre le groupe traité par la gabapentine et celui traité par un placebo dans les 2 études qui ont utilisé de plus faibles doses de gabapentine (soit entre 600 mg et 626 mg) [Falk *et al.*, 2019b; Furieri et Nakamura-Palacios, 2007]. Par ailleurs, dans 3 ECRA, une augmentation statistiquement significative du taux d'abstinence a été observée dans le groupe traité par la gabapentine à des doses de 1200 mg (21 % versus 4 %; $p = 0,02$) [Anton *et al.*, 2020], 1500 mg (30 % versus 9,1 %; $p = 0,31$) [Brower *et al.*, 2008] et 1800 mg (17 % versus 4,1 %; rapport de cotes : 4,8; IC à 95 % : 0,9 – 35) [Mason *et al.*, 2014]. Dans l'étude d'Anton (2020), la différence à l'avantage de la gabapentine était statistiquement significative chez les participants qui ont eu des symptômes de sevrage intenses au cours des 2 dernières semaines selon un score AWSC élevé (41 % versus 4 %; $p = 0,03$), mais ne

l'était pas pour les participants avec un score AWSC faible ($p = 0,32$). Enfin, un autre ECRA n'a pas montré de différence statistiquement significative du nombre de participants abstinents entre le groupe traité par la gabapentine à 1200 mg et celui traité par un placebo [Trevisan *et al.*, 2008]. La précision de cette étude était toutefois faible puisqu'elle présentait des écarts-types généralement étendus.

La proportion de participants qui n'ont pas présenté de jours de consommation abusive d'alcool ou, à l'inverse, qui ont fait un retour à une consommation abusive d'alcool est rapportée dans 4 ECRA. Dans 3 de ces études, une différence statistiquement significative a été observée à l'avantage de la gabapentine pour des doses entre 1200 mg et 1800 mg [Anton *et al.*, 2020; Mason *et al.*, 2014; Brower *et al.*, 2008]. Dans l'étude d'Anton, ce résultat était toutefois statistiquement significatif seulement après une confirmation avec le taux de transferrine carboxy-déficiente (CDT), un marqueur de consommation excessive d'alcool (27 % versus 9 %; $p = 0,02$), ou en ne tenant compte que des participants observants qui ont complété l'étude (46 % versus 4,8 %; $p = 0,02$). Encore une fois, dans l'étude d'Anton, la différence à l'avantage de la gabapentine était statistiquement significative chez les participants qui ont eu des symptômes de sevrage intenses au cours des 2 dernières semaines selon un score AWSC élevé (46 % versus 13 %; $p = 0,02$), mais ne l'était pas pour les participants avec un score AWSC faible ($p = 0,67$) [Anton *et al.*, 2020]. D'autre part, dans un autre ECRA qui a utilisé la gabapentine à une dose équivalant à 626 mg, aucune différence statistiquement significative du taux global de participants sans jours de consommation abusive n'a été observée. Dans cette étude, certaines analyses de sous-groupes ont cependant été menées et ont montré que ce paramètre était statistiquement plus élevé dans le groupe traité par la gabapentine comparativement au groupe qui a reçu un placebo chez les participants dont le but n'est pas l'abstinence, qui ont un score inférieur à 17 sur l'échelle *Barratt Impulsivity Scale* (BIS), qui ont un score d'au moins 6 sur l'échelle *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) et chez les non-fumeurs [Falk *et al.*, 2019b]. Enfin, le temps jusqu'au premier jour de consommation abusive d'alcool était statistiquement plus long chez les participants traités par la gabapentine dans un ECRA (RR ajusté : 0,25; $p = 0,047$), et ce, même 6 semaines après l'arrêt du traitement ($p = 0,003$) [Brower *et al.*, 2008]. Toutefois, dans un autre ECRA, aucune différence statistiquement significative du nombre de jours jusqu'à une rechute n'a été observée, bien que les écarts-types observés dans cette étude soient très étendus ($4,9 \pm 11,2$ versus $9,9 \pm 24,1$; $p = 0,42$) [Trevisan *et al.*, 2008].

Pendant le traitement, une diminution statistiquement significative du nombre ou de la proportion de jours de consommation d'alcool (abusif ou non) a été observée dans 3 ECRA entre le groupe traité par la gabapentine comparativement au groupe qui a reçu le placebo [Chompookham *et al.*, 2018; Mason *et al.*, 2014; Furieri et Nakamura-Palacios, 2007]. Dans l'étude de Chompookham, le nombre de jours de consommation par semaine était statistiquement plus faible chez les participants traités par la gabapentine lorsque des équations d'estimation généralisée (GEE) pour un modèle linéaire étaient utilisées ($p = 0,024$), aucune différence statistiquement significative n'étant toutefois observée pour la comparaison statistique des proportions de jours de consommation pendant les 24 semaines de traitement ($p = 0,2$). D'autre part, 2 ECRA ne

montrent aucune différence statistiquement significative de la proportion de jours de consommation entre les groupes [Falk *et al.*, 2019b; Trevisan *et al.*, 2008]. Encore une fois, les résultats observés dans l'étude de Trevisan montrent une faible précision, comme en témoignent les grands écarts-types observés ($4,9 \pm 11,2$ versus $9,9 \pm 24,1$; $p = 0,42$).

Enfin, dans un ECRA, le temps jusqu'à la première consommation d'alcool abusive était statistiquement plus long chez les participants traités par la gabapentine comparativement à ceux qui ont reçu un placebo, tant après 6 semaines de traitement que 6 semaines après la fin du traitement [Brower *et al.*, 2008]. L'ECRA de Trevisan (2008) n'a toutefois montré aucune différence statistiquement significative du temps jusqu'à une rechute, quoique ce paramètre n'ait pas été défini dans cette étude pour permettre de savoir de quel type de consommation d'alcool il s'agit. De plus, les résultats observés montraient des écarts-types étendus ($24,8 \pm 6,7$ versus $22,9 \pm 9,5$; $p = 0,74$) [Trevisan *et al.*, 2008].

La quantité d'alcool consommée a été rapportée dans 7 des ECRA retenus et les résultats varient selon les études. Dans 5 études qui ont rapporté ce paramètre, aucune différence statistiquement significative de la quantité d'alcool consommée n'a été observée entre le groupe traité par la gabapentine (à une dose entre 600 mg et 1200 mg) et celui traité par un placebo [Anton *et al.*, 2020; Falk *et al.*, 2019b; Chompookham *et al.*, 2018; Trevisan *et al.*, 2008; Myrick *et al.*, 2007]. Une diminution statistiquement significative du nombre de consommations d'alcool par semaine a également été observée dans l'étude de Mason et ses collaborateurs (2014), mais seulement lorsqu'une dose de 1800 mg de gabapentine était comparée au placebo (différence : $-6,7$, IC à 95 % : $-9,8$ à $-3,5$; $p < 0,001$), alors qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée avec la dose de 900 mg de gabapentine [Mason *et al.*, 2014]. Une diminution statistiquement significative de la consommation d'alcool a également été observée dans le groupe traité par la gabapentine à une dose de 600 mg dans l'étude de Furieri et Nakamura-Palacios (2007).

En ce qui concerne l'envie de consommer de l'alcool, 4 études ne rapportent aucune différence statistiquement significative entre le groupe traité par la gabapentine à des doses quotidiennes entre 600 et 1200 mg et celui traité par un placebo, lorsque ce paramètre est évalué selon les échelles OCDS [Trevisan *et al.*, 2008; Furieri et Nakamura-Palacios, 2007] ou ACQ [Falk *et al.*, 2019b; Mason *et al.*, 2009]. Par contre, lorsque certains sous-ensembles d'items de l'échelle OCDS liés à l'automatisme de consommation ou à l'envie de consommation sont analysés séparément, les résultats de l'étude de Furieri et Nakamura-Palacios montrent une diminution statistiquement significative de ces scores dans le groupe traité par la gabapentine à une dose de 600 mg ($p < 0,05$ et $p < 0,026$, respectivement). Enfin, l'étude qui a utilisé la dose la plus élevée de gabapentine (1800 mg) a aussi observé des scores ACQ statistiquement plus faibles pour les participants traités par cette dose de gabapentine comparativement à ceux traités par un placebo [Mason *et al.*, 2014].

Par ailleurs, 2 études ont aussi évalué l'envie de consommer de l'alcool lors de séances de laboratoire humain pendant lesquelles différents stimuli étaient présentés aux participants [Mason *et al.*, 2009; Myrick *et al.*, 2007]. Dans l'étude de Mason (2009), une diminution statistiquement significative de l'envie de consommer mesurée par la *Visual Analog Scale* (VAS) a été observée dans le groupe traité par la gabapentine comparativement au groupe qui a reçu le placebo, et ce, pour 3 des 4 mesures de l'envie induite par la présentation d'alcool et 1 des 4 mesures de l'envie induite par des stimuli affectifs ($p < 0,05$). En revanche, aucune différence statistiquement significative de l'envie de consommer de l'alcool mesurée par l'échelle AUQ n'a été observée entre les groupes de traitement dans une autre étude [Myrick *et al.*, 2007]. Il est toutefois important de noter que, dans cette dernière étude, les participants ne désiraient pas modifier leurs habitudes de consommation d'alcool; l'envie de consommer de l'alcool à la suite d'une diminution de consommation n'y est donc possiblement pas évaluée.

Parmi les études retenues, 5 ont rapporté des résultats concernant certains symptômes psychologiques. La dépression a été mesurée à l'aide de l'échelle BDI-II [Falk *et al.*, 2019b; Mason *et al.*, 2014; Mason *et al.*, 2009] ou *Profile of Mood States* (POMS) [Falk *et al.*, 2019b; Trevisan *et al.*, 2008; Myrick *et al.*, 2007]. Le niveau d'anxiété a, quant à lui, été mesuré par l'échelle *Beck Anxiety Inventory* (BAI) dans une étude [Falk *et al.*, 2019b] ou POMS dans une autre [Trevisan *et al.*, 2008]. Aucune différence statistiquement significative du niveau d'anxiété et des scores POMS de dépression n'a été observée entre les participants traités par la gabapentine et ceux traités par un placebo [Falk *et al.*, 2019b; Trevisan *et al.*, 2008; Myrick *et al.*, 2007]. Il est toutefois à noter que les résultats observés dans l'étude de Trevisan montraient des écarts-types étendus. Par ailleurs, lorsque l'échelle BDI-II a été utilisée pour évaluer le niveau de dépression, les scores étaient statistiquement plus élevés chez les participants traités par la gabapentine à 626 mg [Falk *et al.*, 2019b] et plus faibles chez les participants traités par la gabapentine à 1800 mg ($p = 0,001$) [Mason *et al.*, 2014] comparativement à ceux traités par un placebo.

En ce qui concerne la qualité du sommeil, 4 ECRA ont évalué ce paramètre à l'aide d'un polysomnographe [Brower *et al.*, 2008], de l'échelle PSQI [Mason *et al.*, 2014; Mason *et al.*, 2009; Trevisan *et al.*, 2008] ou de paramètres subjectifs du sommeil [Brower *et al.*, 2008]. Aucune différence statistiquement significative de ce paramètre n'a été observée entre les participants traités par la gabapentine à une dose quotidienne entre 1200 mg et 1500 mg et ceux traités par un placebo dans 2 études [Brower *et al.*, 2008; Trevisan *et al.*, 2008]. Ces études présentaient toutefois de faibles tailles d'échantillon et une puissance statistique potentiellement insuffisante pour observer de petites différences entre les groupes pour ce paramètre secondaire. En revanche, les études de Mason (2009 et 2014) ont montré un score PSQI statistiquement plus faible dans le groupe traité par une dose de 1200 à 1800 mg de gabapentine comparativement à celui du groupe placebo ($p < 0,05$) [Mason *et al.*, 2014; Mason *et al.*, 2009]. En ce qui concerne le nombre moyen de critères du TUA (selon le DSM) observé en cours de traitement, une seule des études retenues a évalué ce paramètre. Dans cette étude, une augmentation statistiquement significative de ce paramètre, selon la moyenne des 4 semaines de

traitement, a été observée dans le groupe traité par la gabapentine comparativement au groupe qui a reçu le placebo (3,4 versus 2,8; $p = 0,046$) [Falk *et al.*, 2019b].

Les études retenues comportent quelques limites méthodologiques. D'une part, deux études avaient une puissance statistique potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences et présentaient des écarts-types étendus [Trevisan *et al.*, 2008; Myrick *et al.*, 2007]. De plus, une des études a utilisé une formulation de gabapentine à libération prolongée qui pourrait avoir des propriétés pharmacocinétiques différentes de celles de la formulation régulière de ce médicament [Falk *et al.*, 2019b]. Dans une autre étude, des participants ont été ajoutés au groupe placebo en cours d'étude, mais aucune information n'est fournie quant au nombre de participants ajoutés ni concernant les caractéristiques de base des participants à l'étude et leur répartition entre les groupes de traitement [Mason *et al.*, 2009]. Ensuite, le suivi très court d'une à quatre semaines dans quelques études [Mason *et al.*, 2009; Trevisan *et al.*, 2008; Furieri et Nakamura-Palacios, 2007; Myrick *et al.*, 2007] ainsi que le faible taux de rétention dans d'autres [Anton *et al.*, 2020; Chompookham *et al.*, 2018; Mason *et al.*, 2014] et les données de résultats manquantes [Mason *et al.*, 2009] constituent également des limites importantes. D'autre part, dans certaines études, l'exclusion de participants qui présentent certaines autres dépendances ou qui utilisent d'autres médicaments peut limiter la généralisabilité des résultats, tout comme l'inclusion d'hommes seulement dans l'étude de Furieri et Nakamura-Palacios [Falk *et al.*, 2019b; Chompookham *et al.*, 2018; Mason *et al.*, 2014; Trevisan *et al.*, 2008; Furieri et Nakamura-Palacios, 2007]. Finalement, dans la période qui a suivi le sevrage d'alcool dans une des études, le groupe placebo a utilisé le diazépam à une dose moyenne plus élevée que celle du groupe traité par la gabapentine, ce qui peut indiquer un certain déséquilibre dans l'intensité des symptômes de sevrage entre les groupes ou un processus de sevrage qui s'est prolongé dans le groupe placebo [Furieri et Nakamura-Palacios, 2007].

À la suite de la recherche systématique de la littérature, une RS avec méta-analyse dont l'objectif était d'analyser l'efficacité de la gabapentine dans la prévention des rechutes a été recensée. Dans cette revue, les auteurs ont montré que la seule mesure sur laquelle la gabapentine avait un effet significatif en comparaison avec le placebo était le pourcentage de jours de consommation abusive d'alcool [Kranzler *et al.*, 2019].

Le niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de la gabapentine comparativement à un placebo pour la prévention des rechutes est jugé faible à modéré pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-26).

En résumé

- Selon les documents retenus pour le traitement du maintien de l'abstinence à l'alcool chez l'adulte :

- Le taux d'abstinence à l'alcool et la proportion de participants qui n'ont pas présenté de jours de consommation abusive d'alcool sont significativement plus élevés chez les personnes traitées par la gabapentine à des doses quotidiennes de 1200 à 1800 mg comparativement à celles traitées par un placebo. Aucune différence statistiquement significative n'est toutefois observée avec des doses inférieures à 1200 mg de gabapentine.

Niveau de preuve modéré

- Le temps jusqu'au premier jour de consommation abusive d'alcool est significativement plus long chez les personnes traitées par la gabapentine comparativement à celles traitées par un placebo.

Niveau de preuve faible

- L'envie de consommer et le niveau de dépression sont significativement plus faibles et la qualité du sommeil est significativement plus élevée chez les personnes traitées par la gabapentine à une dose quotidienne de 1800 mg comparativement à celles traitées par un placebo.

Aucune différence statistiquement significative n'est toutefois observée avec des doses inférieures à 1800 mg de gabapentine.

Niveau de preuve faible

- La proportion de jours de consommation et la quantité d'alcool consommée sont similaires chez les personnes traitées par la gabapentine et celles traitées par un placebo.

Niveau de preuve modéré

- Il n'y a aucune différence statistiquement significative du niveau d'anxiété entre les personnes traitées par la gabapentine et celles traitées par un placebo.

Niveau de preuve modéré

- Le nombre moyen de critères de TUA selon le DSM pendant le traitement est significativement plus élevé chez les personnes traitées par la gabapentine à libération prolongée comparativement à celles traitées par un placebo.

Niveau de preuve faible

2.3.6.2. Innocuité

Les 9 études retenues pour évaluer l'efficacité de la gabapentine comparativement à un placebo ont aussi présenté des données d'innocuité. Dans ces études, aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant les taux d'abandon des traitements à cause d'effets indésirables ainsi que les valeurs de tests de laboratoire entre les participants qui ont été traités par la gabapentine et ceux qui ont reçu un placebo. Dans la plupart des études, aucune différence statistiquement significative du taux global d'effets indésirables n'a été observée entre les groupes, sauf pour un ECRA, où les participants ont présenté davantage d'effets indésirables dans le groupe traité par la gabapentine [Mason *et al.*, 2009]. Aucun effet indésirable grave n'est rapporté dans les études retenues. Quant aux effets indésirables spécifiques subis par les participants, la majorité des études ne rapportent aucune différence statistiquement significative entre le groupe traité par la gabapentine et celui traité par un placebo. Toutefois, les participants traités par la gabapentine avaient statistiquement moins de fatigue, d'arthralgie et d'éruptions cutanées, mais davantage de tremblements dans une étude [Falk *et al.*, 2019b] et davantage de fatigue et d'étourdissements dans une autre [Mason *et al.*, 2009]. De plus, la somnolence était statistiquement plus fréquente chez les participants traités pendant 16 à 26 semaines par la gabapentine dans 2 ECRA [Anton *et al.*, 2020; Falk *et al.*, 2019b], alors qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour un traitement de 7 jours dans un autre ECRA [Myrick *et al.*, 2007].

Le niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité de la gabapentine comparativement à un placebo pour la prévention des rechutes est jugé modéré pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-27).

En résumé

- Selon les documents retenus pour le traitement du maintien de l'abstinence à l'alcool chez l'adulte :
 - Il n'y a aucune différence statistiquement significative du taux d'effets indésirables global, du taux d'abandons dus aux effets indésirables et des valeurs de tests de laboratoire entre les personnes traitées par la gabapentine et celles traitées par un placebo. Aucun effet indésirable grave n'a été observé dans les deux groupes de traitement.
Niveau de preuve modéré
 - La somnolence est significativement plus fréquente chez les personnes traitées par la gabapentine comparativement à celles traitées par un placebo.
Niveau de preuve modéré

2.3.7. Carbamazépine comparée à un placebo

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 1 ECRA qui a évalué l'efficacité et l'innocuité d'un traitement pour la prévention des rechutes par la carbamazépine comparativement au placebo [Mueller *et al.*, 1997]. Cet ECRA à double insu d'une durée de 12 mois a inclus 29 participants avec abus ou dépendance à l'alcool (selon les critères du DSM-III-R) qui ont complété un sevrage d'alcool traité par le chlordiazépoxyde en milieu interne. Les participants inclus présentaient une dépendance à l'alcool élevée, soit en moyenne 25 à 26,1 selon l'échelle *Severity of Alcohol Dependence Data* (SADD). L'utilisation présente ou le sevrage actif des opiacés, des benzodiazépines ou des barbituriques était un critère d'exclusion à l'étude. La dose de maintien de la carbamazépine était de 600 mg par jour, administrée en 3 prises.

Les informations extraites des études primaires retenues concernant l'efficacité et l'innocuité de la carbamazépine comparativement à un placebo pour la prévention des rechutes sont présentées à l'annexe F des annexes complémentaires à ce rapport (tableaux F-23 et F-24).

2.3.7.1. Efficacité

L'étude de Mueller (1997) a évalué certains paramètres de consommation d'alcool. Un temps statistiquement plus long avant le premier épisode de consommation abusive a été observé dans le groupe traité par la carbamazépine comparativement au groupe ayant reçu le placebo lors des 120 premiers jours de traitement ($p = 0,04$); aucune différence statistiquement significative n'a toutefois été observée entre les groupes après 120 jours. De plus, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement relativement au temps avant la première consommation d'alcool ($p = 0,12$) ainsi qu'au taux de retour à toute consommation d'alcool ou à une consommation abusive. Lorsque le nombre moyen de consommations par jour de consommation ainsi que le nombre maximal de jours de consommation abusive consécutifs étaient évalués sur la période entière de l'étude (avec un point de mesure tous les 2 mois), aucune différence statistiquement significative n'a généralement été observée entre les groupes de traitement. Une diminution statistiquement significative de ces deux paramètres dans le groupe traité par la carbamazépine comparativement au groupe qui a reçu le placebo a toutefois été observée 4 mois (0 versus 7,7 consommations; $p = 0,029$) et 2 mois (0 versus 5,9 jours; $p = 0,026$), respectivement, après le début du traitement.

D'autres paramètres de résultats ont été évalués dans cette étude, dont le niveau de fonctionnement global, mesuré à l'aide de l'échelle *Global Assessment of Function* (GAF), l'état dépressif, mesuré à l'aide de l'échelle *Beck Depression Inventory* (BDI), l'anxiété, mesurée à l'aide de l'échelle *Spielberger State and Trait Anxiety Scale* (STAI) et l'humeur, mesurée à l'aide de l'échelle *Profile of Mood States Revised* (POMS-r). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les participants traités par la carbamazépine et ceux traités par le placebo relativement à ces paramètres.

Plusieurs limites méthodologiques sont présentes dans cette étude. D'abord, la taille d'échantillon était petite et potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences entre les groupes. Ensuite, les groupes n'étaient pas équilibrés quant à la distribution des genres; le groupe carbamazépine comptait 38 % d'hommes, alors que le groupe placebo en comptait 81 %. De plus, les participants qui utilisaient des opioïdes, des benzodiazépines ou des barbituriques ont été exclus de l'étude, ce qui pourrait limiter la généralisabilité des résultats à la population cible. Enfin, le taux d'observance au traitement était faible dans cette étude. En effet, après 4 mois, 54 % des participants qui recevaient la carbamazépine étaient encore sous traitement, contre 75 % dans le groupe placebo ($p = 0,23$). À 12 mois, seulement 8 % des participants qui recevaient la carbamazépine étaient encore sous traitement, contre 50 % dans le groupe placebo ($p = 0,014$).

Le niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de la carbamazépine comparativement à un placebo pour la prévention des rechutes est jugé faible pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-28).

En résumé

- Selon le document retenu pour le traitement du maintien de l'abstinence à l'alcool chez l'adulte après un sevrage d'alcool :
 - Il n'y a aucune différence statistiquement significative du temps jusqu'à la première consommation et du taux de retour à toute consommation d'alcool (abusives ou non) entre les personnes traitées par la carbamazépine et celles traitées par un placebo.
Niveau de preuve faible
 - Pour les 120 premiers jours de traitement, le temps jusqu'au premier épisode de consommation abusive est significativement plus élevé chez les personnes traitées par la carbamazépine comparativement à celles traitées par un placebo. Aucune différence statistiquement significative n'est toutefois observée après 120 jours de traitement.
Niveau de preuve faible
 - Le nombre de consommations par jour de consommation et le nombre maximal de jours consécutifs de consommation abusive sont similaires sur l'ensemble du traitement chez les personnes traitées par la carbamazépine et celles traitées par un placebo.
Niveau de preuve faible

2.3.7.2. Innocuité

Dans l'étude de Mueller (1997), aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe traité par la carbamazépine et celui qui a reçu un placebo en ce qui concerne la proportion de participants qui ont quitté l'étude à cause d'effets indésirables (15 % pour la carbamazépine versus 0 % pour le placebo, $p = 0,192$). Quant aux tests de laboratoire évalués dans cette étude, soit la proportion de participants avec un taux de globules blancs inférieur à 4000 ou un test de fonction hépatique plus de 2,5 fois supérieur à la limite supérieure normale (LSN), ils étaient similaires chez les personnes traitées par la carbamazépine et celles traitées par un placebo.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité de la carbamazépine comparativement à un placebo pour la prévention des rechutes est jugé faible pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-29).

En résumé

- Selon le document retenu pour le traitement du maintien de l'abstinence à l'alcool chez l'adulte après un sevrage d'alcool :
 - Il n'y a aucune différence statistiquement significative du taux d'abandons dus aux effets indésirables entre les personnes traitées par la carbamazépine et celles traitées par un placebo.
Niveau de preuve faible
 - La proportion de personnes avec des taux faibles de globules blancs (inférieurs à 4000) ou des valeurs élevées de tests de fonction hépatique (supérieures à 2,5 fois la LSN) est similaire chez les personnes traitées par la carbamazépine et celles traitées par un placebo.
Niveau de preuve faible

2.3.8. Prégabaline comparée à la naltrexone

La recherche systématique de l'information a permis de retenir 1 ECRA à double insu comparant l'efficacité et l'innocuité de la prégabaline à celles de la naltrexone pour la prévention des rechutes [Martinotti *et al.*, 2010b]. Cette étude, réalisée en Italie avec 59 participants, a inclus des personnes avec une dépendance à l'alcool (selon les critères du DSM) depuis au moins 3 ans et qui devaient avoir comme objectif de traitement une abstinence totale à l'alcool. Avant le début de l'étude, les participants présentaient une consommation d'alcool jugée élevée par les auteurs de l'étude (nombre moyen de consommations par jour : $8,5 \pm 3,5$). Les participants étaient inclus s'ils présentaient un score CIWA-Ar inférieur à 3 après un traitement du sevrage d'alcool par du diazépam cessé graduellement sur une période de 5 à 10 jours. Quant à la dose de

maintien quotidienne utilisée pour la prégabaline, elle était de 275,8 mg en moyenne (écart-type : 95,6 mg/jour), alors que celle de la naltrexone était de 50 mg. La durée du suivi était de 16 semaines. Les informations extraites de cette étude sont présentées à l'annexe F des annexes complémentaires à ce rapport (tableaux F-25 et F-26).

2.3.8.1. Efficacité

Plusieurs paramètres liés à l'abstinence à l'alcool ont été évalués dans cette étude. Une rechute y était définie comme une consommation d'alcool au-dessus d'un certain seuil (5 pour les hommes ou 4 pour les femmes en une occasion ou 5 jours ou plus de consommation en une semaine). Aucune différence statistiquement significative concernant le taux de rechute ($p = 0,86$) ou le nombre de jours d'abstinence ($p = 0,88$) n'a été observée entre le groupe traité par la prégabaline et celui traité par la naltrexone. Quant au taux d'abstinence, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes ($p = 0,86$). Par ailleurs, les participants traités par la prégabaline demeuraient abstinents statistiquement plus longtemps que ceux traités par la naltrexone ($p < 0,05$). De plus, chez les participants avec un trouble mental concomitant, le taux d'abstinence était statistiquement plus élevé chez les participants traités par la prégabaline comparativement à ceux traités par la naltrexone (50 % versus 15 % ; $p < 0,01$).

Concernant les envies d'alcool, mesurées par les échelles VASc et OCDS, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe traité par la prégabaline et celui traité par la naltrexone.

Les symptômes psychiatriques ont été mesurés à l'aide de l'échelle SCL-90-R. Les scores étaient similaires chez les participants traités par la prégabaline et ceux traités par la naltrexone, bien qu'aucun test statistique n'ait été présenté pour cette comparaison ($0,52 \pm 0,6$ versus $0,63 \pm 0,3$).

Dans cette étude, les symptômes de sevrage d'alcool ont été mesurés 16 semaines après le début du traitement à l'aide du score CIWA-Ar. Les scores étaient statistiquement plus faibles pour le groupe traité par la prégabaline comparativement à celui traité par la naltrexone (moyenne \pm écart-type : $2,9 \pm 4,7$ versus $8,9 \pm 4$; $p < 0,025$).

Une des limites méthodologiques de cette étude réside dans le fait que peu d'information est fournie sur les caractéristiques de base des participants et leur répartition entre les groupes de traitement. De plus, la faible taille de l'échantillon limite la généralisabilité à la population générale.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de la prégabaline comparativement à la naltrexone pour la prévention des rechutes est jugé faible pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-30).

En résumé

- Selon le document retenu pour le traitement du maintien de l'abstinence à l'alcool chez l'adulte après un sevrage d'alcool :
 - Il n'y a aucune différence statistiquement significative du taux d'abstinence, du taux de rechute et du nombre de jours d'abstinence entre les personnes traitées par la prégabaline et celles traitées par la naltrexone. Toutefois, chez les personnes avec un trouble mental concomitant, le taux d'abstinence est significativement plus élevé chez les personnes traitées par la prégabaline comparativement à celles traitées par la naltrexone.
Niveau de preuve faible
 - Le temps jusqu'à la première consommation est significativement plus long chez les personnes traitées par la prégabaline comparativement à celles traitées par la naltrexone.
Niveau de preuve faible
 - Il n'y a aucune différence statistiquement significative des envies de consommer de l'alcool entre les personnes traitées par la prégabaline et celles traitées par la naltrexone.
Niveau de preuve faible
 - Les symptômes psychiatriques sont similaires chez les personnes traitées par la prégabaline et celles traitées par la naltrexone.
Niveau de preuve faible
 - Le score CIWA-Ar à 16 semaines est significativement plus faible chez les personnes traitées par la prégabaline comparativement à celles traitées par la naltrexone.
Niveau de preuve faible

2.3.8.2. Innocuité

Dans l'étude de Martinotti (2010b), le taux global d'effets indésirables était statistiquement plus faible chez les participants traités par la prégabaline comparativement à ceux traités par la naltrexone (3,2 % versus 39,2 %; $p = 0,0007$). De plus, le groupe traité par la prégabaline a présenté statistiquement moins de nausées et de vomissements que celui traité par la naltrexone (0 % versus 21 %; $p = 0,008$). Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative n'a été observée relativement au taux d'effets indésirables qui ont mené à l'arrêt du traitement et aux valeurs obtenues

pour certains tests de laboratoire (GGT, AST, ALT), cependant une diminution statistiquement significative de la fréquence des nausées et vomissements a été observée dans le groupe traité par la prégabaline. Enfin, aucun participant de cette étude n'a présenté d'effets indésirables liés à l'arrêt du traitement.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité de la prégabaline comparativement à la naltrexone pour la prévention des rechutes est jugé faible pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-31).

En résumé

- Selon le document retenu pour le traitement du maintien de l'abstinence à l'alcool chez l'adulte après un sevrage d'alcool :
 - Le taux global d'effets indésirables, dont les nausées et vomissements, est significativement plus faible chez les personnes traitées par la prégabaline comparativement à celles traitées par la naltrexone.
Niveau de preuve faible
 - Il n'y a aucune différence statistiquement significative du taux global d'effets indésirables qui ont mené à l'arrêt du traitement de même que des valeurs de tests de fonction hépatique (GGT, AST, ALT) entre les personnes traitées par la prégabaline et celles traitées par la naltrexone.
Niveau de preuve faible

2.3.9. Acide valproïque comparé à un placebo

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 3 ECRA qui ont évalué l'efficacité et l'innocuité d'un traitement pour la prévention des rechutes par l'acide valproïque comparativement à un placebo [Trevisan *et al.*, 2008; Salloum *et al.*, 2005; Brady *et al.*, 2002]. Ces études, d'une durée qui varie entre 3 et 24 semaines, ont inclus au total 119 participants avec un TUA (selon les critères du DSM) traités par l'acide valproïque ou un placebo. Un des ECRA incluait des participants avec un épisode aigu concomitant de trouble bipolaire de type 1 [Salloum *et al.*, 2005]. Dans deux ECRA, les participants ont complété un sevrage d'alcool avant la répartition aléatoire dans les groupes de traitement [Trevisan *et al.*, 2008; Salloum *et al.*, 2005] alors que dans un autre ECRA, les participants inclus ne présentaient pas de signes ou symptômes de sevrage d'alcool sur l'échelle CIWA-Ar [Salloum *et al.*, 2005]. Dans les 3 ECRA, les participants avec des dépendances à certaines autres substances, dont les opioïdes, étaient exclus. Dans 2 ECRA, les doses de maintien utilisées étaient entre 1125 mg et 1500 mg [Trevisan *et al.*, 2008; Brady *et al.*, 2002], tandis que dans un autre ECRA, le traitement était amorcé à une dose quotidienne de 750 mg d'acide valproïque, pour être ensuite ajustée pour atteindre des concentrations sériques de 50 à 100 mcg/ml [Salloum

et al., 2005]. Enfin, dans l'ECRA de Salloum (2005), tous les participants étaient aussi traités par le lithium pour le trouble bipolaire, à des concentrations sériques moyennes de 0,66 à 0,68 mEq/l. Les 3 études ont été réalisées aux États-Unis.

Les informations extraites des études primaires retenues concernant l'efficacité et l'innocuité de l'acide valproïque comparativement à un placebo pour la prévention des rechutes sont présentées à l'annexe F des annexes complémentaires à ce rapport (tableaux F-27 et F-28).

2.3.9.1. Efficacité

Différents paramètres de consommation d'alcool ont été évalués dans les ECRA retenus. D'abord, aucune différence statistiquement significative des taux d'abstinence [Trevisan *et al.*, 2008], de rechute vers toute consommation d'alcool (abusives ou non) [Brady *et al.*, 2002] ou de participants qui ont présenté des jours de consommation abusive [Salloum *et al.*, 2005] n'a été observée entre le groupe traité par l'acide valproïque et celui qui a reçu un placebo. Aucune différence statistiquement significative n'a également été observée entre les groupes relativement à la proportion ou au nombre de jours avec consommation abusive [Trevisan *et al.*, 2008; Brady *et al.*, 2002] ou non [Brady *et al.*, 2002], de même qu'au nombre de consommations par jour de consommation [Trevisan *et al.*, 2008; Brady *et al.*, 2002] et au taux de gamma glutamyl-transpeptidase sanguin (GGT), un marqueur de la consommation d'alcool [Trevisan *et al.*, 2008]. Toutefois, l'étude de Salloum (2005) a montré une diminution statistiquement significative de la proportion de jours de consommation abusive (moyenne : 0,09 versus 0,19; $p = 0,02$), du nombre de jours cumulatifs de consommation abusive (moyenne : 11,3 versus 18,4; $p = 0,0046$) et du taux de GGT sanguin (moyenne : 66 UI/l versus 81 UI/l; $p = 0,045$) dans le groupe traité par l'acide valproïque comparativement au groupe qui a reçu le placebo. Dans cette même étude, lorsque l'observance à la médication était prise en compte dans le modèle d'analyse, les résultats mettaient en évidence une diminution statistiquement significative du nombre de consommations par jour de consommation (moyenne : 5,14 versus 8,9; $p = 0,02$) et par jour avec une consommation abusive (moyenne : 5,6 versus 10,2; $p = 0,02$) dans le groupe traité par l'acide valproïque. Enfin, dans un ECRA, les participants traités par l'acide valproïque ont présenté un temps avant une rechute (consommation abusive soutenue) statistiquement plus long comparativement aux participants traités par un placebo [Salloum *et al.*, 2005], alors qu'aucune différence statistiquement significative du nombre de jours avant une rechute n'a été observée entre les deux groupes dans l'étude de Trevisan (2008). La précision de cette dernière étude était toutefois faible puisqu'elle présentait des écarts-types généralement étendus.

En ce qui concerne les envies de consommer de l'alcool, les résultats de 2 ECRA ne montrent aucune différence statistiquement significative de ce paramètre mesuré à l'aide de l'échelle OCDS [Trevisan *et al.*, 2008; Brady *et al.*, 2002] ou sur une échelle de Likert allant de 0 à 100 [Brady *et al.*, 2002] entre le groupe traité par l'acide valproïque et le groupe placebo.

Plusieurs symptômes psychiatriques ont été analysés dans les études retenues. Le niveau d'anxiété a été mesuré dans 2 ECRA, à l'aide de l'échelle BAI [Brady *et al.*, 2002] ou POMS [Trevisan *et al.*, 2008]. Le niveau de dépression a, quant à lui, été mesuré à l'aide de l'échelle BDI dans une étude [Brady *et al.*, 2002] et POMS dans une autre [Trevisan *et al.*, 2008], alors que le taux de rémission de la dépression, soit la proportion de participants qui présentaient des scores *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD-25) de 7 ou moins, a été évalué dans un autre ECRA [Salloum *et al.*, 2005]. De plus, les symptômes psychiatriques ont été évalués dans 2 ECRA et mesurés à l'aide du score SCL-90-R [Brady *et al.*, 2002] ou du score GAF [Salloum *et al.*, 2005]. Pour tous ces paramètres, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe traité par l'acide valproïque et le groupe qui a reçu un placebo. Par ailleurs, dans 1 ECRA, l'irritabilité, mesurée par l'échelle *Anger, Irritability, and Aggression Questionnaire* (AIA), était statistiquement plus faible chez les participants traités par l'acide valproïque comparativement à ceux qui ont reçu un placebo, mais aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour ce paramètre lorsqu'il était mesuré à l'aide de l'échelle *Buss-Durkee Hostility Index* (BDHI) [Brady *et al.*, 2002] ni pour les autres items mesurés par ces échelles. Enfin, une étude a évalué la proportion de participants qui présentaient une rémission des symptômes de manie, définie comme un score de 7 ou moins sur l'échelle *Bech-Rafaelsen Mania Scale* (BRMS), et n'a trouvé aucune différence statistiquement significative entre les groupes pour ce paramètre [Salloum *et al.*, 2005].

En ce qui concerne la qualité du sommeil, mesurée dans 1 ECRA à l'aide de l'échelle PSQI, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe traité par l'acide valproïque et le groupe qui a reçu un placebo [Trevisan *et al.*, 2008].

Les études retenues comportent certaines limites méthodologiques. D'abord, 2 études présentaient des tailles d'échantillon petites, ce qui a pu limiter la possibilité d'observer de faibles différences entre les groupes [Trevisan *et al.*, 2008; Brady *et al.*, 2002]. Ensuite, dans une des études, les caractéristiques des participants n'étaient pas tout à fait bien réparties entre les groupes, puisque les participants du groupe placebo avaient une consommation d'alcool plus élevée que ceux du groupe traité par l'acide valproïque [Salloum *et al.*, 2005]. De plus, dans cette étude, une plus grande proportion de participants du groupe placebo a reçu de la trazodone (43 % versus 9 %). Quant aux doses d'acide valproïque utilisées dans l'étude de Salloum, elles ne peuvent être comparées directement à celles reçues dans les 2 autres ECRA retenus, puisqu'aucune information n'est fournie relativement aux doses moyennes en milligrammes reçues par les participants. Les 3 ECRA ont aussi exclu les participants qui présentaient des dépendances à d'autres substances ou médicaments, bien que la nature de ces dépendances ait été différente d'une étude à l'autre. Une autre limite concerne le suivi très court de 3 semaines dans 1 ECRA [Trevisan *et al.*, 2008]. Enfin, le taux de rétention dans l'étude de Salloum était faible, soit de 38 % à 24 semaines.

À la suite de la recherche systématique de la littérature, une RS dont l'objectif était d'analyser l'efficacité de différents traitements pour le maintien de l'abstinence à l'alcool a été retenue [Coles *et al.*, 2019]. Cette RS a évalué les troubles de dépendance à différentes substances (dont l'alcool) avec troubles bipolaires concomitants. Les auteurs concluent que, pour la population avec des troubles bipolaires, l'acide valproïque permet d'améliorer de façon significative la consommation de substances, y compris l'alcool [Coles *et al.*, 2019].

Le niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de l'acide valproïque comparativement à un placebo pour la prévention des rechutes est jugé faible pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-32).

En résumé

- Selon les documents retenus pour le traitement du maintien de l'abstinence à l'alcool chez l'adulte après un sevrage d'alcool ou non :
 - Il n'y a aucune différence statistiquement significative du taux d'abstinence, du nombre de jours jusqu'à une rechute, des envies et de la consommation d'alcool entre les personnes traitées par l'acide valproïque et celles traitées par un placebo.
Niveau de preuve faible
 - Chez les personnes avec un trouble bipolaire, le nombre de consommations par jour de consommation (abusives ou non), la proportion de jours de consommation abusive et le nombre de jours de consommation abusive cumulatifs sont significativement plus faibles chez les personnes traitées par l'acide valproïque comparativement à celles traitées par un placebo.
Niveau de preuve faible
 - Chez les personnes avec un trouble bipolaire, le nombre de jours avant une rechute vers une consommation abusive soutenue est significativement plus élevé chez les personnes traitées par l'acide valproïque comparativement à celles traitées par un placebo.
Niveau de preuve faible
 - Il n'y a aucune différence statistiquement significative des symptômes psychologiques, de la dépression, de l'anxiété, de la manie et de la qualité du sommeil entre

les personnes traitées par l'acide valproïque et celles traitées par un placebo. L'irritabilité est toutefois significativement diminuée chez les personnes traitées par l'acide valproïque.

Niveau de preuve faible

2.3.9.2. Innocuité

Les 3 études retenues pour évaluer l'efficacité de l'acide valproïque comparativement à un placebo ont aussi présenté des données d'innocuité. Aucune différence statistiquement significative du taux global d'effets indésirables n'a été observée dans les 3 ECRA entre les participants traités par l'acide valproïque comparativement à ceux traités par un placebo. Dans l'étude de Salloum (2005) aucune différence statistiquement significative de la proportion d'abandons du traitement à cause d'effets indésirables n'est observée entre le groupe traité par l'acide valproïque et le groupe qui a reçu un placebo. De plus, dans cette même étude, aucun effet indésirable grave n'a été observé dans les deux groupes de traitement. Les 2 autres ECRA ne fournissent pas d'informations sur ces deux derniers paramètres.

Quant aux résultats de tests de laboratoire, aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les groupes relativement aux taux de plaquettes [Brady *et al.*, 2002], d'AST et d'ALT [Salloum *et al.*, 2005].

Le niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité de l'acide valproïque comparativement à un placebo pour la prévention des rechutes est jugé faible à modéré pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-33).

En résumé

- Selon les documents retenus pour le traitement du maintien de l'abstinence à l'alcool chez l'adulte après un sevrage d'alcool ou non :
 - Il n'y a aucune différence statistiquement significative du taux global d'effets indésirables et de participants ayant cessé leur traitement à cause d'effets indésirables et des valeurs de tests de laboratoire (plaquettes, AST, ALT) entre les personnes traitées par l'acide valproïque et celles traitées par un placebo.
Niveau de preuve modéré
 - Les taux d'effets indésirables graves sont similaires chez les personnes traitées par l'acide valproïque et celles traitées par un placebo.
Niveau de preuve faible

2.3.10. Acide valproïque comparé à la naltrexone

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir un seul ECRA qui a évalué l'efficacité et l'innocuité d'un traitement pour la prévention des rechutes par l'acide valproïque comparativement à la naltrexone [Jorge *et al.*, 2019]. Cette étude s'échelonnant sur 24 semaines portait sur 62 hommes anciens combattants traités en externe pour un TUA (selon les critères du DSM-IV). Les participants inclus ont été préalablement sevrés de l'alcool et avaient une consommation d'alcool récente élevée. Plus de la moitié (59,7 %) des participants avaient des antécédents de traumatisme crânien et plus du quart (25,8 %) présentaient un syndrome de choc post-traumatique. Les doses quotidiennes de maintenance pour l'acide valproïque et la naltrexone étaient de 1000 mg et de 50 mg, respectivement. Les informations extraites de cette étude sont présentées à l'annexe F des annexes complémentaires à ce rapport (tableaux F-29 et F-30).

2.3.10.1. Efficacité

En ce qui concerne les différents paramètres de consommation d'alcool, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les participants traités par l'acide valproïque et ceux traités par la naltrexone relativement au taux de rechute vers une consommation abusive (45 % versus 29 %; $p = 0,29$), à la probabilité de ne pas faire de rechute (risque relatif instantané ajusté : 0,436; IC à 95 % : 0,180 à 1,056; $p = 0,06$), au temps jusqu'à la première consommation (risque relatif instantané non ajusté : 0,71; IC à 95 % : 0,373–1,35; $p = 0,241$) et au pourcentage de semaines avec une consommation d'alcool (risque relatif instantané non ajusté de la naltrexone comparativement à l'acide valproïque : 0,60; IC à 95 % : 0,245–1,474; $p = 0,265$).

Certaines limites méthodologiques peuvent être soulignées par rapport à cette étude. Tout d'abord, les intervalles de confiance de la majorité des résultats sont très étendus et la puissance statistique est potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences entre les groupes. Les auteurs de l'étude ont d'ailleurs calculé *a posteriori* que, selon les résultats obtenus, une taille d'échantillon de 164 aurait été nécessaire pour détecter une différence entre les groupes avec une puissance de 80 %, cette étude ne comptant que 62 participants. Enfin, seulement des hommes étaient inclus dans cette étude, ce qui pourrait limiter la généralisabilité des résultats.

Le niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de l'acide valproïque comparativement à la naltrexone pour la prévention des rechutes est jugé faible pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-34).

En résumé

- Selon le document retenu pour le traitement du maintien de l'abstinence à l'alcool chez les hommes anciens combattants après un sevrage d'alcool :
 - Il n'y a aucune différence statistiquement significative du taux de rechute vers une consommation abusive, de la probabilité de ne pas faire de rechute, du temps jusqu'à la première consommation et du pourcentage de semaines avec consommation d'alcool entre les personnes traitées par l'acide valproïque et celles traitées par la naltrexone.

Niveau de preuve faible

2.3.10.2. Innocuité

Dans l'étude de Jorge (2019), aucune différence statistiquement significative du taux global d'effets indésirables n'a été observée entre les participants traités par l'acide valproïque et ceux traités par la naltrexone. De plus, aucun effet indésirable grave n'a été observé dans les deux groupes de traitement. Toutefois, les participants traités par l'acide valproïque ont présenté statistiquement plus de somnolence comparativement à ceux traités par la naltrexone (48,4 % versus 22,6 %; $p = 0,034$).

Le niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité de l'acide valproïque comparativement à la naltrexone pour la prévention des rechutes est jugé faible pour tous les résultats rapportés (annexe G des annexes complémentaires à ce rapport, tableau G-35).

En résumé

- Selon le document retenu pour le traitement du maintien de l'abstinence à l'alcool chez les hommes anciens combattants après un sevrage d'alcool :
 - Il n'y a aucune différence statistiquement significative du taux global d'effets indésirables entre les personnes traitées par l'acide valproïque et celles traitées par la naltrexone.
Niveau de preuve faible
 - Le taux d'effets indésirables graves est similaire chez les personnes traitées par l'acide valproïque et celles traitées par la naltrexone.
Niveau de preuve faible
 - La somnolence est significativement plus fréquente chez les personnes traitées par l'acide valproïque comparativement à celles traitées par la naltrexone.
Niveau de preuve faible

DISCUSSION

Dans les revues systématiques de la littérature réalisées dans le cadre du présent projet, l'efficacité et l'innocuité des diverses options de traitement pharmacologique utilisées pour le sevrage d'alcool et la prévention des rechutes ont été évaluées. Les principaux constats qui se dégagent de l'ensemble de ces données scientifiques sont présentés ci-dessous.

Bilan des principaux constats

Sevrage d'alcool

Tout d'abord, dans les documents retenus, les résultats comparant la gabapentine à une molécule de la classe des benzodiazépines montrent, avec un niveau de preuve global jugé faible à modéré, que la gabapentine à dose quotidienne d'au moins 900 mg est généralement aussi efficace que les benzodiazépines pour le traitement d'un syndrome de sevrage d'alcool léger à modéré. Plus précisément, cette efficacité est similaire en ce qui concerne l'amélioration du score CIWA, les scores de sévérité, les durées d'hospitalisation, les taux de transfert aux soins intensifs, l'inconfort, l'envie et la probabilité de consommer de l'alcool, la qualité du sommeil (surtout chez les participants avec des antécédents de sevrages multiples), l'état dépressif et l'apparition de complications. De plus, lorsque la dose quotidienne est d'au moins 1200 mg, la gabapentine permettrait une plus grande amélioration du score CIWA que les benzodiazépines, ainsi qu'une diminution significative du niveau d'anxiété pendant et après le traitement et une plus grande amélioration de la capacité de travail après le traitement. Concernant l'innocuité, les résultats des études retenues montrent que la gabapentine et les benzodiazépines, avec un niveau de preuve global jugé modéré, possèdent des taux d'effets indésirables similaires, sauf pour la somnolence, qui était similaire ou plus faible avec la gabapentine.

Ensuite, les résultats comparant la carbamazépine à une molécule de la classe des benzodiazépines montrent, avec un niveau de preuve global jugé faible à modéré, que la carbamazépine et les benzodiazépines possèdent une efficacité similaire pour le traitement d'un syndrome de sevrage modéré à sévère, relativement à la sévérité des symptômes pendant le traitement, au taux de complications, au score de sévérité, aux symptômes psychiatriques, aux envies et à la consommation d'alcool. La carbamazépine s'est montrée plus efficace que les benzodiazépines en fin de traitement pour l'amélioration du score CIWA, en plus de montrer une consommation plus faible et retardée d'alcool, surtout chez les personnes avec de multiples sevrages antérieurs. Quant à l'innocuité, le taux global d'effets indésirables était similaire pour la carbamazépine et les benzodiazépines, avec un niveau de preuve global jugé modéré.

Concernant la prégabaline, les données étaient insuffisantes pour comparer les diminutions de score CIWA-Ar obtenues avec ce médicament avec celles obtenues avec les benzodiazépines pour le traitement d'un syndrome de sevrage modéré à sévère. Toutefois, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé faible, une plus

grande proportion de participants qui ne consomment pas pendant le traitement ainsi qu'une diminution plus grande des symptômes psychiatriques avec la prégabaline comparativement aux benzodiazépines. La prégabaline et les benzodiazépines présentent une efficacité similaire quant au temps de rétention en traitement, à l'envie de consommer en cours de traitement ou à la qualité de vie des participants. Quant à l'innocuité, les résultats montrent, toujours avec un niveau de preuve global jugé faible, des taux d'effets indésirables et d'abandons dus aux effets indésirables similaires pour la prégabaline et les benzodiazépines.

Concernant la lamotrigine et le topiramate, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé faible, une efficacité semblable de ces médicaments comparativement à celle des benzodiazépines pour le traitement d'un syndrome de sevrage modéré à sévère. Plus précisément, la lamotrigine et le topiramate montrent des symptômes de sevrage, une dépression et une envie de consommer similaires comparativement à ceux associés aux benzodiazépines. Quant à l'innocuité, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé faible, des taux d'effets indésirables plus faibles avec la lamotrigine et le topiramate comparativement aux benzodiazépines.

Concernant l'acide valproïque, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé faible, une amélioration des symptômes de sevrage et des taux d'effets indésirables similaires chez les personnes traitées par ce médicament et celles traitées par les benzodiazépines, lors du traitement d'un syndrome de sevrage modéré.

Concernant le phénobarbital, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé modéré, une efficacité similaire comparativement à celle des benzodiazépines pour le traitement d'un syndrome de sevrage léger à sévère, notamment en ce qui concerne la diminution des symptômes de sevrage, le taux de décès ou de complications liées au sevrage ainsi que le taux et la durée de séjour à l'hôpital ou aux soins intensifs. Par ailleurs, les participants traités par le phénobarbital requéraient moins de médicaments d'appoint que ceux traités par les benzodiazépines. Les données provenant des études retenues étaient toutefois insuffisantes pour comparer les traitements en ce qui a trait au taux de rechute à 48 heures ainsi qu'à l'innocuité.

Prévention des rechutes

Dans les documents retenus pour la prévention des rechutes, les résultats montrent pour le topiramate :

- une efficacité plus élevée que celle d'un placebo pour la plupart des paramètres analysés, mais une efficacité similaire des deux traitements en ce qui concerne le niveau d'anxiété, la qualité de vie et les scores globaux physiques et mentaux, avec un niveau de preuve global jugé faible à modéré;
- une efficacité plus élevée que celle de la naltrexone en ce qui concerne le taux de personnes sans rechutes, la fréquence de consommations abusives, la quantité d'alcool ingérée par jour de consommation, la qualité de vie et certains domaines de fonctionnement normalement affectés par la dépendance à l'alcool, mais une efficacité similaire des deux traitements en ce qui concerne le taux d'abstinence

complète, la durée de l'abstinence et l'envie de consommer de l'alcool, selon un niveau de preuve global jugé faible à modéré;

- une efficacité plus élevée que celle de l'acamprosate en ce qui concerne le taux de personnes sans rechutes, selon un niveau de preuve global jugé faible.

Quant à l'innocuité, les résultats des études retenues montrent, avec un niveau de preuve élevé, que le topiramate ne semble pas causer d'effets indésirables graves jusqu'à des doses quotidiennes de 300 mg. De plus, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé faible, que les taux d'effets indésirables observés chez les personnes traitées par le topiramate étaient généralement similaires comparativement à ceux observés dans les groupes traités par la naltrexone ou un placebo. Les taux d'effets indésirables globaux et d'abandon de traitement dû aux effets indésirables semblaient toutefois plus faibles chez les personnes traitées par le topiramate comparativement à celles traitées par l'acamprosate. Par ailleurs, le taux d'effets indésirables semblait être plus élevé dans les 3 premiers mois de traitement comparativement à celui de la naltrexone lorsque la mise en place du traitement se faisait sur une courte période. Enfin, les valeurs des tests de laboratoire étaient similaires chez les personnes traitées par le topiramate et celles ayant reçu la naltrexone, bien que les valeurs d'AST, d'ALT et de bicarbonates plasmatiques étaient plus faibles chez les personnes traitées par le topiramate que chez celles qui avaient reçu un placebo.

Ensuite, concernant la gabapentine, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé modéré, une efficacité plus élevée avec des doses quotidiennes de ce médicament d'au moins 1200 mg comparativement au placebo relativement au taux d'abstinence ou à la proportion de participants qui n'ont pas présenté de jours de consommation abusive d'alcool. À partir d'une dose quotidienne de 1800 mg de gabapentine, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé faible, une efficacité plus élevée que celle d'un placebo pour les paramètres d'envie de consommer de l'alcool, de dépression et de qualité du sommeil. De plus, les personnes traitées par la gabapentine (peu importe la dose) semblent rester plus longtemps sans présenter une consommation abusive d'alcool que ceux qui reçoivent un placebo. Quant à l'innocuité, les résultats des études retenues montrent, avec un niveau de preuve global jugé modéré, des taux d'effets indésirables similaires pour la gabapentine et le placebo, sauf pour la somnolence, qui semblait plus fréquente avec la gabapentine.

Concernant le baclofène, les résultats des documents retenus montrent :

- une efficacité similaire comparativement à celle du placebo pour l'ensemble des paramètres analysés, avec un niveau de preuve global jugé faible à modéré;
- une efficacité plus élevée que celle de l'acamprosate en ce qui concerne le taux d'abstinence, le temps jusqu'à la première consommation d'alcool et l'envie de consommer de l'alcool, avec un niveau de preuve global jugé faible.

Les données indiquent toutefois, avec un niveau de preuve global jugé faible, que les participants avec une cirrhose hépatique traités par le baclofène présentent un taux de rechute plus faible que ceux traités par le placebo. Les résultats montrent également, avec un niveau de preuve jugé modéré, une efficacité qui semble plus grande avec des doses quotidiennes d'au moins 180 mg de baclofène comparativement à un placebo en ce qui a trait au taux d'abstinence ou de consommation à faible risque et à la durée d'abstinence. Quant à l'innocuité, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé faible à modéré, des effets indésirables plus fréquents qu'avec le placebo lorsque le baclofène est utilisé à des doses supérieures ou égales à 150 mg, notamment en ce qui concerne la fatigue, la somnolence, les vertiges ou étourdissements, la xérostomie, les acouphènes, les spasmes musculaires, la dysgueusie, l'hyperhidrose et la douleur abdominale. Toutes doses confondues, bien que le taux global d'effets indésirables ait été similaire pour le baclofène et l'acamprosate ou le placebo, les paresthésies et les engourdissements étaient plus fréquents avec le baclofène.

Concernant la carbamazépine, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé faible, une efficacité similaire de ce médicament et du placebo en ce qui a trait au temps jusqu'à la première consommation, au taux de retour à la consommation d'alcool, à la quantité d'alcool consommée, au nombre maximal de jours consécutifs de consommation abusive. Quant au temps jusqu'au premier épisode de consommation abusive, il était statistiquement plus élevé chez les personnes traitées par la carbamazépine, mais seulement pour les 120 premiers jours de traitement. En ce qui concerne l'innocuité, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé faible, que les taux d'abandons dus aux effets indésirables et les valeurs des tests de laboratoire étaient similaires chez les personnes traitées par la carbamazépine et celles traitées par un placebo.

Concernant la prégabaline, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé faible, une efficacité similaire de ce médicament et de la naltrexone en ce qui a trait au taux d'abstinence, au taux de rechute, au nombre de jours d'abstinence, à l'envie de consommer, aux symptômes psychiatriques. La prégabaline semblait montrer une efficacité plus grande que la naltrexone concernant le temps jusqu'à la première consommation et le score CIWA-Ar à 16 semaines. De plus, chez les personnes avec un trouble mental concomitant, le taux d'abstinence était significativement plus élevé chez les personnes traitées par la prégabaline comparativement à celles traitées par la naltrexone. Quant à l'innocuité, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé faible, des taux d'effets indésirables et des valeurs de tests de fonction hépatique similaires pour la prégabaline et la naltrexone.

Concernant l'acide valproïque, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé faible, une efficacité similaire pour ce médicament et la naltrexone ou un placebo. Toutefois, chez les personnes avec un trouble bipolaire, l'acide valproïque semblait montrer une plus grande efficacité que le placebo relativement au nombre de consommations par jour de consommation, à la proportion de jours de consommation abusive, au nombre de jours de consommation abusive cumulatifs et au nombre de jours avant une rechute vers une consommation abusive soutenue. Quant à l'innocuité, les

résultats des études ont montré, avec un niveau de preuve global jugé faible, des taux d'effets indésirables et des valeurs de tests de laboratoire similaires pour l'acide valproïque et la naltrexone ou le placebo, sauf pour la somnolence, qui semblait plus fréquente avec l'acide valproïque comparativement à la naltrexone.

Forces et limites

La force principale de cette revue systématique est qu'elle repose sur une méthodologie rigoureuse et explicite, comprenant une recherche systématique de la littérature, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une présentation et une synthèse systématique des conclusions. De plus, pour appuyer les énoncés scientifiques, la qualité de la preuve scientifique a été évaluée selon des critères d'appréciation prédéfinis. Enfin, la plupart des études retenues étaient des ECRA.

Certaines limites de la présente revue systématique méritent cependant d'être soulignées. D'abord, très peu d'études ont été trouvées pour la plupart des comparaisons, particulièrement en contexte de sevrage d'alcool. Ensuite, les études montraient une grande hétérogénéité des paramètres de résultats ainsi que des échelles utilisées, ce qui a rendu l'agrégation des résultats et leur généralisation plus complexe. De plus, un large éventail de doses a été utilisé dans les études retenues.

Des différences entre les études quant aux caractéristiques des participants inclus ont aussi été notées. Par exemple, une certaine variabilité de l'intensité des symptômes de sevrage, de la sévérité de la dépendance et de la consommation ou non d'alcool au début de l'étude a été observée. Dans la plupart des études retenues concernant la prévention des rechutes, les participants qui présentaient des codépendances à d'autres substances (sauf la nicotine) ou qui présentaient des troubles psychiatriques importants étaient exclus, ce qui ne permet pas de connaître l'efficacité et l'innocuité des médicaments étudiés dans la présente revue systématique pour ces populations.

Enfin, dans les études retenues concernant la prévention des rechutes, les durées de traitement variaient généralement entre 12 et 24 semaines. Bien que ces durées permettent d'apprécier une certaine efficacité des traitements, il est possible qu'elles soient insuffisantes pour détecter des effets (bénéfiques ou indésirables) qui seraient visibles seulement à plus long terme. D'ailleurs, la faible incidence d'effets indésirables observée dans la plupart des études ne permet pas d'évaluer avec fiabilité l'innocuité des traitements.

CONCLUSION

Un total de 72 études primaires et 9 RS d'études primaires a été retenu dans le cadre du présent projet afin d'évaluer, d'une part, l'efficacité et l'innocuité des anticonvulsivants comparativement aux benzodiazépines pour le sevrage d'alcool et, d'autre part, celles des anticonvulsivants et du baclofène comparativement à la naltrexone, à l'acamprosate, ou à un placebo pour la prévention des rechutes. Le niveau de preuve global attribué aux données scientifiques a été évalué (voir l'annexe G des annexes complémentaires à ce rapport) et il permet à l'INESSS de conclure ce qui suit :

Sevrage d'alcool

- La gabapentine à dose quotidienne d'au moins 900 mg présente une efficacité et une innocuité similaires comparativement à celles des benzodiazépines pour le traitement d'un sevrage d'alcool d'intensité légère à modérée, avec un niveau de preuve global jugé faible à modéré. Cependant, la gabapentine semble causer moins de somnolence que les benzodiazépines.
- L'acide valproïque présente une efficacité et une innocuité similaires comparativement à celles des benzodiazépines pour le traitement d'un sevrage d'alcool d'intensité modérée, avec un niveau de preuve global jugé faible.
- La carbamazépine présente une efficacité et une innocuité similaires comparativement à celles des benzodiazépines pour le traitement d'un sevrage d'alcool d'intensité modérée à sévère, avec un niveau de preuve global jugé faible à modéré.
- La lamotrigine et le topiramate présentent une efficacité similaire et une meilleure innocuité comparativement aux benzodiazépines pour le traitement d'un sevrage d'alcool d'intensité modérée à sévère, avec un niveau de preuve global jugé faible.
- Les données scientifiques ne permettent pas de tirer de conclusions concernant l'efficacité de la prégabaline quant à la diminution du score CIWA-Ar comparativement aux benzodiazépines. Toutefois, la prégabaline semble présenter une plus grande efficacité relativement à la proportion de participants qui ne consomment pas et à la diminution des symptômes psychiatriques, ainsi qu'une innocuité similaire comparativement à celle des benzodiazépines pour le traitement d'un sevrage d'alcool d'intensité modérée à sévère, avec un niveau de preuve global jugé faible.
- Le phénobarbital présente une efficacité similaire comparativement à celle des benzodiazépines pour le traitement d'un sevrage d'alcool d'intensité légère à sévère, avec un niveau de preuve global jugé modéré. Les données scientifiques ne permettent pas de tirer de conclusions concernant l'innocuité du phénobarbital comparativement à celle des benzodiazépines.

Prévention des rechutes

- Le topiramate présente une efficacité généralement plus grande que le placebo, la naltrexone et l'acamprosate, avec un niveau de preuve global jugé faible à modéré. Le topiramate ne semble pas causer d'effets indésirables graves jusqu'à des doses quotidiennes de 300 mg, avec un niveau de preuve élevé. De plus, le topiramate présente une innocuité similaire comparativement à celle d'un placebo ou de la naltrexone, lorsque la mise en place du traitement est faite sur une plus longue période, mais semble présenter une plus grande innocuité que l'acamprosate, avec un niveau de preuve global jugé faible.
- La gabapentine à dose quotidienne d'au moins 1200 mg présente une efficacité plus élevée et une innocuité similaire comparativement au placebo, avec un niveau de preuve global jugé faible à modéré. Toutefois, la somnolence semblait plus fréquente avec la gabapentine.
- Le baclofène présente une efficacité et une innocuité similaires comparativement à celles du placebo, avec un niveau de preuve global jugé faible à modéré, et une efficacité plus élevée et une innocuité similaire comparativement à l'acamprosate, avec un niveau de preuve global jugé faible. Toutefois, le baclofène à dose quotidienne d'au moins 180 mg présente une plus grande efficacité, mais une plus faible innocuité que le placebo, avec un niveau de preuve global jugé faible à modéré.
- La carbamazépine, la prégabaline et l'acide valproïque présentent une efficacité et une innocuité généralement similaires comparativement à celles du placebo, avec un niveau de preuve global jugé faible. Toutefois, la somnolence semblait plus fréquente avec l'acide valproïque qu'avec la naltrexone.

La preuve scientifique présentée dans cette RS a été bonifiée à l'aide de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels pour permettre l'élaboration des recommandations formulées dans le GUO sur les traitements pharmacologiques pour le sevrage d'alcool et la prévention des rechutes, un processus présenté en détail dans le rapport en soutien au GUO sur ce sujet [INESSS, 2021b]. De plus, cette RS a également permis de souligner la grande hétérogénéité des études relativement aux participants inclus, aux outils d'évaluation, aux doses de médicaments étudiés ainsi qu'aux paramètres de résultats choisis. Ainsi, la réalisation d'études cliniques de bonne qualité méthodologique qui présenteraient une plus grande homogénéité de ces paramètres, notamment pour certains traitements pour lesquels très peu de données scientifiques ont été recensées, pourrait s'avérer utile afin de mieux évaluer l'efficacité et l'innocuité des diverses options pharmacothérapeutiques offertes.

RÉFÉRENCES

- Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Bedogni G, Caputo F, et al. Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: Secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol* 2011;46(3):312-7.
- Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: Randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370(9603):1915-22.
- Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: A preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol* 2002;37(5):504-8.
- American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the pharmacological treatment of patients with alcohol use disorder. Washington, DC : American Psychiatric Association Publishing; 2018. Disponible à : <https://psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.books.9781615371969>.
- Anthenelli RM, Heffner JL, Wong E, Tibbs J, Russell K, Isgro M, et al. A randomized trial evaluating whether topiramate aids smoking cessation and prevents alcohol relapse in recovering alcohol-dependent men. *Alcohol Clin Exp Res* 2017;41(1):197-206.
- Anton RF, Latham P, Voronin K, Book S, Hoffman M, Prisciandaro J, Bristol E. Efficacy of gabapentin for the treatment of alcohol use disorder in patients with alcohol withdrawal symptoms: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020;180(5):728-36.
- Baltieri DA, Daro FR, Ribeiro PL, de Andrade AG. Comparing topiramate with naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Addiction* 2008;103(12):2035-44.
- Batki SL, Pennington DL, Lasher B, Neylan TC, Metzler T, Waldrop A, et al. Topiramate treatment of alcohol use disorder in veterans with posttraumatic stress disorder: A randomized controlled pilot trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2014;38(8):2169-77.
- Bayard M, McIntyre J, Hill KR, Woodside J Jr. Alcohol withdrawal syndrome. *Am Fam Physician* 2004;69(6):1443-50.
- Beraha EM, Salemink E, Goudriaan AE, Bakker A, de Jong D, Smits N, et al. Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26(12):1950-9.
- Brady KT, Myrick H, Henderson S, Coffey SF. The use of divalproex in alcohol relapse prevention: A pilot study. *Drug Alcohol Depend* 2002;67(3):323-30.

- British Columbia Centre on Substance Use (BCCSU). Provincial guideline for the clinical management of high-risk drinking and alcohol use disorder. Vancouver, BC : BCCSU; 2019. Disponible à : <https://www.bccsu.ca/wp-content/uploads/2021/01/AUD-Guideline.pdf>.
- Brower KJ, Myra Kim H, Strobbe S, Karam-Hage MA, Consens F, Zucker RA. A randomized double-blind pilot trial of gabapentin versus placebo to treat alcohol dependence and comorbid insomnia. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32(8):1429-38.
- Bschor T, Henssler J, Muller M, Baethge C. Baclofen for alcohol use disorder— A systematic meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2018;138(3):232-42.
- Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances (CCDUS). Sommaire canadien sur la drogue – Alcool. Ottawa, ON : CCDUS; 2019. Disponible à : https://www.ccsa.ca/sites/default/files/2020-10/CCSA-Canadian-Drug-Summary-Alcohol-2019-fr_0.pdf.
- Chompookham P, Rukngan W, Nilaban S, Suwanmajo S, Yoosom P, Kalayasiri R. A randomized trial of low-dose gabapentin for post hospitalization relapse prevention in a Thai clinical sample of alcohol dependence. *Psychiatry Res* 2018;270:34-40.
- Chourishi A, Raichandani OP, Chandraker S, Chourishi S. A comparative study of efficacy & tolerability of lorazepam and gabapentin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2010;3(2):80-4.
- Coles AS, Sasiadek J, George TP. Pharmacotherapies for co-occurring substance use and bipolar disorders: A systematic review. *Bipolar Disord* 2019;21(7):595-610.
- Falk D, Wang XQ, Liu L, Fertig J, Mattson M, Ryan M, et al. Percentage of subjects with no heavy drinking days: Evaluation as an efficacy endpoint for alcohol clinical trials. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34(12):2022-34.
- Falk DE, O'Malley SS, Witkiewitz K, Anton RF, Litten RZ, Slater M, et al. Evaluation of drinking risk levels as outcomes in alcohol pharmacotherapy trials: A secondary analysis of 3 randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2019a;76(4):374-81.
- Falk DE, Ryan ML, Fertig JB, Devine EG, Cruz R, Brown E, et al. Gabapentin enacarbil extended-release for alcohol use disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multisite trial assessing efficacy and safety. *Alcohol Clin Exp Res* 2019b;43(1):158-69.
- Farokhnia M, Schwandt ML, Lee MR, Bollinger JW, Farinelli LA, Amodio JP, et al. Biobehavioral effects of baclofen in anxious alcohol-dependent individuals: A randomized, double-blind, placebo-controlled, laboratory study. *Transl Psychiatry* 2017;7(4):e1108.
- Florez G, Saiz PA, Garcia-Portilla P, Alvarez S, Nogueiras L, Bobes J. Topiramate for the treatment of alcohol dependence: Comparison with naltrexone. *Eur Addict Res* 2011;17(1):29-36.

- Florez G, Garcia-Portilla P, Alvarez S, Saiz PA, Nogueiras L, Bobes J. Using topiramate or naltrexone for the treatment of alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32(7):1251-9.
- Furieri FA et Nakamura-Palacios EM. Gabapentin reduces alcohol consumption and craving: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007;68(11):1691-700.
- Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34(11):1849-57.
- Haass-Koffler CL, Goodyear K, Zywiak WH, Leggio L, Kenna GA, Swift RM. Comparing and combining topiramate and aripiprazole on alcohol-related outcomes in a human laboratory study. *Alcohol Alcohol* 2018;53(3):268-76.
- Hammond DA, Rowe JM, Wong A, Wiley TL, Lee KC, Kane-Gill SL. Patient outcomes associated with phenobarbital use with or without benzodiazepines for alcohol withdrawal syndrome: A systematic review. *Hosp Pharm* 2017;52(9):607-16.
- Hauser P, Fuller B, Ho SB, Thuras P, Kern S, Dieperink E. The safety and efficacy of baclofen to reduce alcohol use in veterans with chronic hepatitis C: A randomized controlled trial. *Addiction* 2017;112(7):1173-83.
- Hauser P, Fuller B, Dieperink E, Kern S, Miranda J, Ho SB. Baclofen treatment for alcohol dependence in patients with chronic HCV liver disease: A multicenter randomized clinical trial. *Gastroenterology* 2016;150(4):S1044.
- Hendey GW, Dery RA, Barnes RL, Snowden B, Mentler P. A prospective, randomized, trial of phenobarbital versus benzodiazepines for acute alcohol withdrawal. *Am J Emerg Med* 2011;29(4):382-5.
- Heng S, Jamshidi N, Baillie A, Louie E, Dore G, Phung N, et al. Baclofen response in alcohol dependent patients concurrently receiving antidepressants: Secondary analysis from the BacALD study. *Front Psychiatr* 2018;9:576.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Sevrage d'alcool et prévention des rechutes – Annexes complémentaires. Québec, Qc : INESSS; 2021a. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Sevrage d'alcool et prévention des rechutes – Rapport en soutien au guide d'usage optimal. Québec, Qc : INESSS; 2021b. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). La gestion du sevrage dans les services de réadaptation en dépendance : regard sur les pratiques d'ici et d'ailleurs. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/ServicesSociaux/INESSS_Sevrage_PORTRAIT.pdf.

- Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: A randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298(14):1641-51.
- Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9370):1677-85.
- Jorge RE, Li R, Liu X, McGavin JK, Shorter DI, Acion L, Arndt S. Treating alcohol use disorder in U.S. veterans: The role of traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2019;31(4):319-27.
- Kampman KM, Pettinati HM, Lynch KG, Spratt K, Wierzbicki MR, O'Brien CP. A double-blind, placebo-controlled trial of topiramate for the treatment of comorbid cocaine and alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 2013;133(1):94-9.
- Knapp CM, Ciraulo DA, Sarid-Segal O, Richardson MA, Devine E, Streeter CC, et al. Zonisamide, topiramate, and levetiracetam: Efficacy and neuropsychological effects in alcohol use disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35(1):34-42.
- Kranzler HR, Feinn R, Morris P, Hartwell EE. A meta-analysis of the efficacy of gabapentin for treating alcohol use disorder. *Addiction (Abingdon, England)* 2019;114(9):1547-55.
- Kranzler HR, Covault J, Feinn R, Armeli S, Tennen H, Arias AJ, et al. Topiramate treatment for heavy drinkers: Moderation by a GRIK1 polymorphism. *Am J Psychiatry* 2014;171(4):445-52.
- Krupitskii EM, Rybakova KV, Kiselev AS, Alekseeva YV, Berntsev VA, Chekhlatyi EI, et al. Efficacy and safety of the use of baclofen in the treatment of alcohol dependent (a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study). *Neurosci Behav Physiol* 2017;47(2):153-62.
- Krupitsky EM, Rudenko AA, Burakov AM, Slavina TY, Grinenko AA, Pittman B, et al. Antiglutamatergic strategies for ethanol detoxification: Comparison with placebo and diazepam. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31(4):604-11.
- Leggio L, Zywiak WH, Edwards SM, Tidey JW, Swift RM, Kenna GA. A preliminary double-blind, placebo-controlled randomized study of baclofen effects in alcoholic smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2015;232(1):233-43.
- Leggio L, Ferrulli A, Zambon A, Caputo F, Kenna GA, Swift RM, Addolorato G. Baclofen promotes alcohol abstinence in alcohol dependent cirrhotic patients with hepatitis C virus (HCV) infection. *Addict Behav* 2012;37(4):561-4.
- Leung JG, Rakocevic DB, Allen ND, Handler EM, Perossa BA, Borreggine KL, et al. Use of a gabapentin protocol for the management of alcohol withdrawal: A preliminary experience expanding from the consultation-liaison psychiatry service. *Psychosomatics* 2018;59(5):496-505.

- Likhitsathian S, Uttawichai K, Booncharoen H, Wittayanookulluk A, Angkurawaranon C, Srisurapanont M. Topiramate treatment for alcoholic outpatients recently receiving residential treatment programs: A 12-week, randomized, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2013;133(2):440-6.
- Logge WB, Baillie AJ, Haber PS, Morley KC. Baclofen modulates cardiovascular responses to appetitive cues in treatment-seeking alcohol use disorder individuals. *Hum Psychopharmacol* 2020;35(2):e2722.
- Longo LP, Campbell T, Hubatch S. Divalproex sodium (Depakote) for alcohol withdrawal and relapse prevention. *J Addict Dis* 2002;21(2):55-64.
- Ma JZ, Ait-Daoud N, Johnson BA. Topiramate reduces the harm of excessive drinking: Implications for public health and primary care. *Addiction* 2006;101(11):1561-8.
- Malcolm R, Myrick LH, Veatch LM, Boyle E, Randall PK. Self-reported sleep, sleepiness, and repeated alcohol withdrawals: A randomized, double blind, controlled comparison of lorazepam vs gabapentin. *J Clin Sleep Med* 2007;3(1):24-32.
- Malcolm R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF, Ballenger JC. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. *J Gen Intern Med* 2002;17(5):349-55.
- Malcolm R, Roberts JS, Wang W, Myrick H, Anton RF. Multiple previous detoxifications are associated with less responsive treatment and heavier drinking during an index outpatient detoxification. *Alcohol* 2000;22(3):159-64.
- Malcolm R, Ballenger JC, Sturgis ET, Anton R. Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry* 1989;146(5):617-21.
- Martinotti G, Di Nicola M, De Vita O, Hatzigiakoumis DS, Guglielmo R, Santucci B, et al. Low-dose topiramate in alcohol dependence: a single-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34(6):709-15.
- Martinotti G, di Nicola M, Frustaci A, Romanelli R, Tedeschi D, Guglielmo R, et al. Pregabalin, tiapride and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: A multi-centre, randomized, single-blind comparison trial. *Addiction* 2010a;105(2):288-99.
- Martinotti G, Di Nicola M, Tedeschi D, Andreoli S, Reina D, Pomponi M, et al. Pregabalin versus naltrexone in alcohol dependence: A randomised, double-blind, comparison trial. *J Psychopharmacol* 2010b;24(9):1367-74.
- 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.
- Mason BJ, Light JM, Williams LD, Drobos DJ. Proof-of-concept human laboratory study for protracted abstinence in alcohol dependence: Effects of gabapentin. *Addict Biol* 2009;14(1):73-83.

- Michaelsen IH, Anderson JE, Fink-Jensen A, Allerup P, Ulrichsen J. Phenobarbital versus diazepam for delirium tremens – A retrospective study. *Dan Med Bull* 2010;57(8):A4169.
- Minozzi S, Saule R, Rosner S. Baclofen for alcohol use disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11:CD012557.
- Miranda R Jr, MacKillop J, Monti PM, Rohsenow DJ, Tidey J, Gwaltney C, et al. Effects of topiramate on urge to drink and the subjective effects of alcohol: A preliminary laboratory study. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32(3):489-97.
- Mishra S, Swain S, Shukla R, Sarkar P. A study of comparative efficacy of baclofen vs acamprostate in reducing alcohol craving and abuse. *Orissa J Psychiatry* 2010;17:48-53.
- Mo Y, Thomas MC, Karras GE Jr. Barbiturates for the treatment of alcohol withdrawal syndrome: A systematic review of clinical trials. *J Crit Care* 2016;32:101-7.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- Morley KC, Baillie A, Fraser I, Furneaux-Bate A, Dore G, Roberts M, et al. Baclofen in the treatment of alcohol dependence with or without liver disease: Multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2018;212(6):362-9.
- Morley KC, Baillie A, Leung S, Addolorato G, Leggio L, Haber PS. Baclofen for the treatment of alcohol dependence and possible role of comorbid anxiety. *Alcohol Alcohol* 2014;49(6):654-60.
- Mueller TI, Stout RL, Rudden S, Brown RA, Gordon A, Solomon DA, Recupero PR. A double-blind, placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21(1):86-92.
- Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, et al. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): A randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(8):1167-77.
- Myrick H, Malcolm R, Randall PK, Boyle E, Anton RF, Becker HC, Randall CL. A double-blind trial of gabapentin versus lorazepam in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33(9):1582-8.
- Myrick H, Anton R, Voronin K, Wang W, Henderson S. A double-blind evaluation of gabapentin on alcohol effects and drinking in a clinical laboratory paradigm. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31(2):221-7.
- Narayana PL, Gupta AK, Sharma PK. Use of anti-craving agents in soldiers with alcohol dependence syndrome. *Med J Armed Forces India*. 2008;64(4):320-4.
- Nejad S, Nisavic M, Larentzakis A, Dijkink S, Chang Y, Levine AR, et al. Phenobarbital for acute alcohol withdrawal management in surgical trauma patients— A retrospective comparison study. *Psychosomatics* 2020;61(4):327-35.

- Nelson AC, Kehoe J, Sankoff J, Mintzer D, Taub J, Kaucher KA. Benzodiazepines vs barbiturates for alcohol withdrawal: Analysis of 3 different treatment protocols. *Am J Emerg Med* 2019;37(4):733-6.
- Nisavic M, Nejad SH, Isenberg BM, Bajwa EK, Currier P, Wallace PM, et al. Use of phenobarbital in alcohol withdrawal management – A retrospective comparison study of phenobarbital and benzodiazepines for acute alcohol withdrawal management in general medical patients. *Psychosomatics* 2019;60(5):458-67.
- Palpacuer C, Duprez R, Huneau A, Locher C, Boussageon R, Laviolle B, Naudet F. Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: A systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. *Addiction* 2018;113(2):220-37.
- Pic D. Syndrome de sevrage alcoolique et délirium tremens. *Urgences* 2015 – Chapitre 53. Paris, France : Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU); 2015. Disponible à : https://www.sfmu.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2015/donnees/pdf/053.pdf.
- Pierce M, Sutterland A, Beraha EM, Morley K, van den Brink W. Efficacy, tolerability, and safety of low-dose and high-dose baclofen in the treatment of alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018;28(7):795-806.
- Ponizovsky AM, Rosca P, Aronovich E, Weizman A, Grinshpoon A. Baclofen as add-on to standard psychosocial treatment for alcohol dependence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 1 year follow-up. *J Subst Abuse Treat* 2015;52:24-30.
- Ray LA, Miranda R Jr, MacKillop J, McGeary J, Tidey JW, Rohsenow DJ, et al. A preliminary pharmacogenetic investigation of adverse events from topiramate in heavy drinkers. *Exp Clin Psychopharmacol* 2009;17(2):122-9.
- Reynaud M, Aubin HJ, Trinquet F, Zakine B, Dano C, Dematteis M, et al. A randomized, placebo-controlled study of high-dose baclofen in alcohol-dependent patients—The ALPADIR study. *Alcohol Alcohol* 2017;52(4):439-46.
- Rigal L, Sidorkiewicz S, Tréluyer JM, Perrodeau E, Le Jeune C, Porcher R, Jaury P. Titrated baclofen for high-risk alcohol consumption: A randomized placebo-controlled trial in out-patients with 1-year follow-up. *Addiction* 2020;115(7):1265-76.
- Rose AK et Jones A. Baclofen: its effectiveness in reducing harmful drinking, craving, and negative mood. A meta-analysis. *Addiction* 2018;113(8):1396-406.
- Rubio G, Martinez-Gras I, Manzanares J. Modulation of impulsivity by topiramate: Implications for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29(6):584-9.

- Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: A double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(1):37-45.
- Shukla L, Shukla T, Bokka S, Kandasamy A, Benegal V, Murthy P, Chand P. Correlates of baclofen effectiveness in alcohol dependence. *Indian J Psychol Med* 2015;37(3):370-3.
- Statistique Canada. Consommation abusive d'alcool, 2018. Feuillet d'information de la santé. Ottawa, ON : Statistique Canada; 2019. Disponible à : <https://www150.statcan.gc.ca/n1/fr/pub/82-625-x/2019001/article/00007-fra.pdf>.
- Stock CJ, Carpenter L, Ying J, Greene T. Gabapentin versus chlordiazepoxide for outpatient alcohol detoxification treatment. *Ann Pharmacother* 2013;47(7-8):961-9.
- Stuppaeck CH, Pycha R, Miller C, Whitworth AB, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Carbamazepine versus oxazepam in the treatment of alcohol withdrawal: A double-blind study. *Alcohol Alcohol* 1992;27(2):153-8.
- Tidwell WP, Thomas TL, Pouliot JD, Canonico AE, Webber AJ. Treatment of alcohol withdrawal syndrome: Phenobarbital vs CIWA-Ar protocol. *Am J Crit Care* 2018;27(6):454-60.
- Trevisan LA, Ralevski E, Keegan K, Oville A, Vuppalapati D, Gonzalez G, et al. Alcohol detoxification and relapse prevention using valproic acid versus gabapentin in alcohol-dependent patients. *Addict Disord Their Treat* 2008;7(3):119-28.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

