



# Le topiramate est-il efficace dans le traitement de la dépendance à l'alcool?

---

Julie Robillard, R1

UMF de la Baie-des-Chaleurs

# Mise en contexte

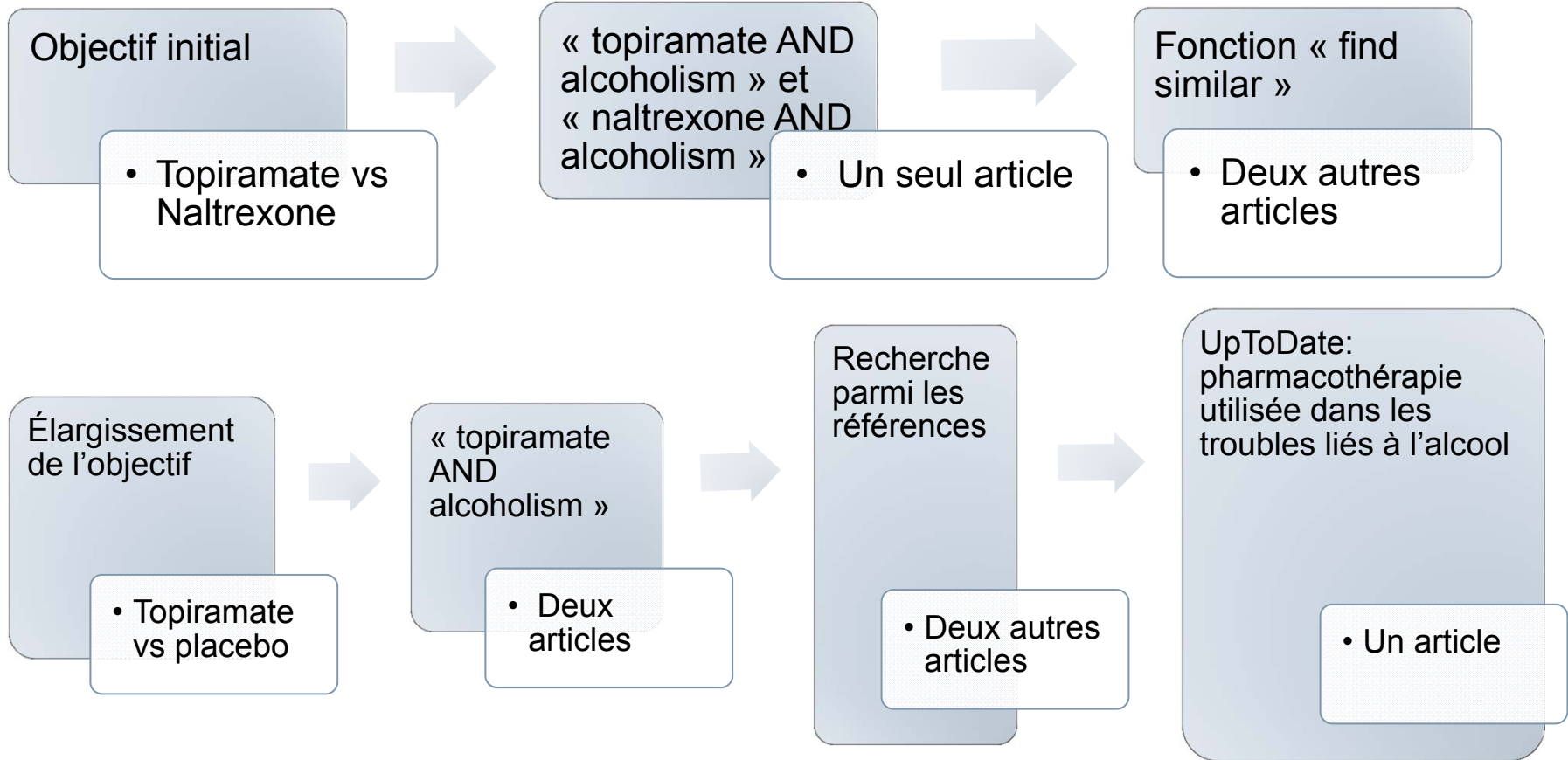
- «Connais-tu ça le Revia?»
- Pourquoi prescrit-on aussi peu de médication pour le traitement de la dépendance à l'alcool?
- Résultats mitigés avec les multiples molécules tentées
- Nouvelle tendance: variantes génétiques
  - Variabilité de la réponse inter-individuelle
  - Essais de nouvelles molécules
- Anticonvulsivants
  - Topiramate
    - ↓ activité dopaminergique du système mésocorticolimbique
    - Inhibition des effets gratifiant de l'alcool

# Objectif

- Évaluer l'efficacité du topiramate dans le traitement de la dépendance à l'alcool?

# Méthode

- MEDLINE à partir de la base de données EMBASE comprenant les articles publiés entre 1996 et la 14<sup>e</sup> semaine de 2014
- Limites:
  - articles parus dans les cinq dernières années
  - études sur les humains
  - adultes de 18-65 ans



- Huit articles au total
- Ont été rejetés:
  - Centre de réadaptation fermé
  - Résultats similaires d'un même groupe de chercheurs
  - Issue principale est l'abstinence sans données pertinentes additionnelles
- Cinq études analysées
  - trois essais cliniques randomisés à double insu
  - deux essais ouverts
  - Un essai ouvert compare le topiramate au naltrexone, alors que toutes les autres études comparent le topiramate à un placebo.

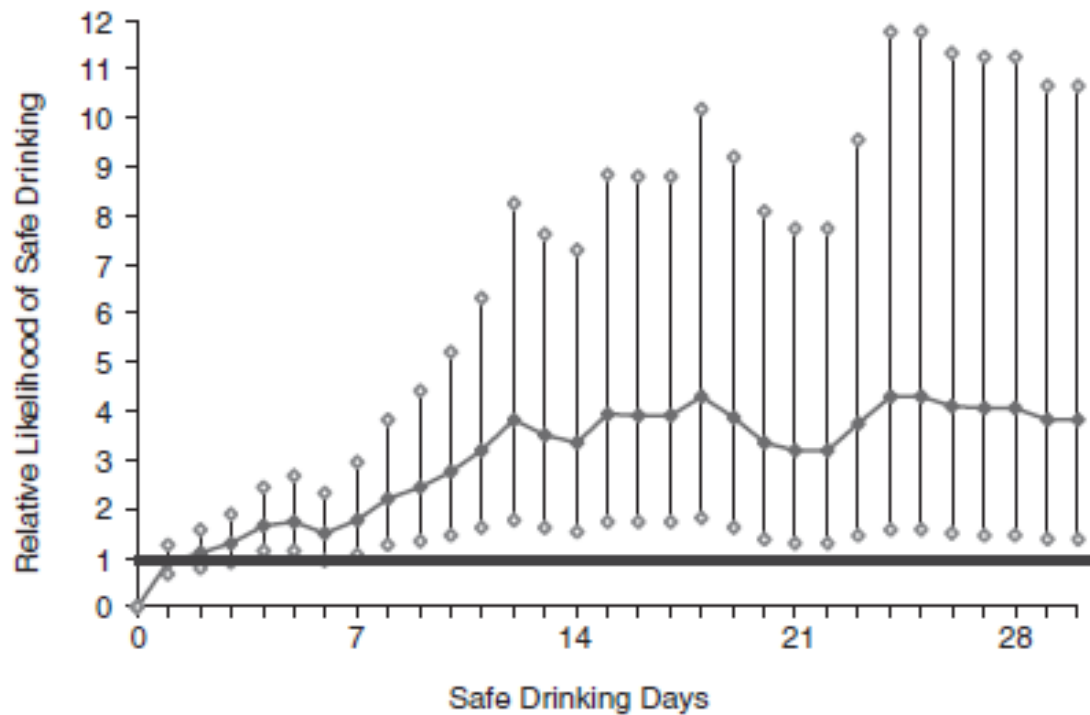


# Résultats

---

# Consommation sécuritaire

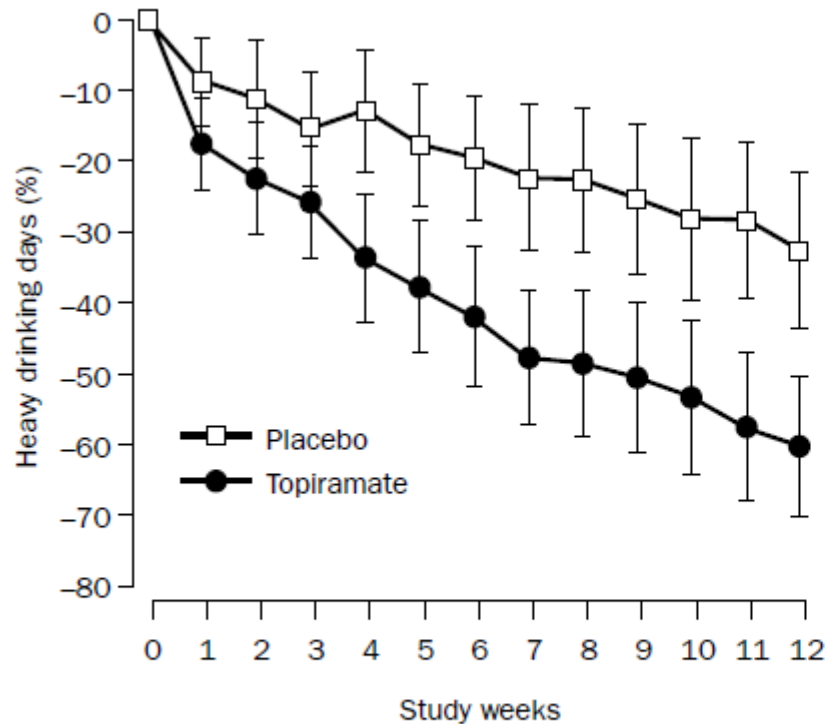
Topiramate vs placebo



Tiré de Ma et al., Topiramate Reduces the Harm of Excessive Drinking: Implications for Public Health and Primary Care, *Addiction*, 101 (2006), 1561-8.

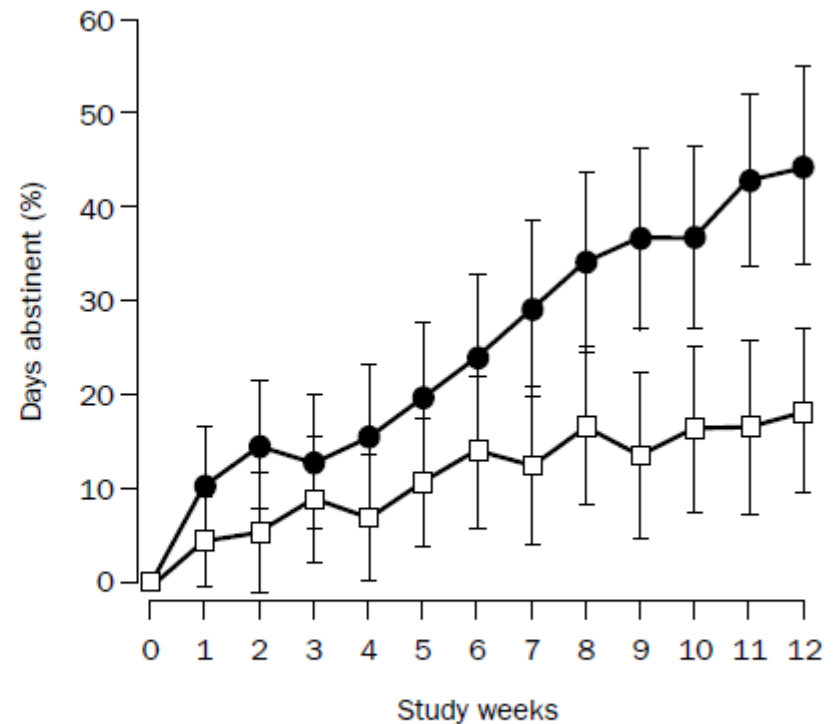


# Changements dans la consommation d'alcool



## Number of participants

Topiramate	75	75	71	69	65	65	65	62	59	58	56	55
Placebo	75	75	71	69	62	60	54	52	52	48	49	48



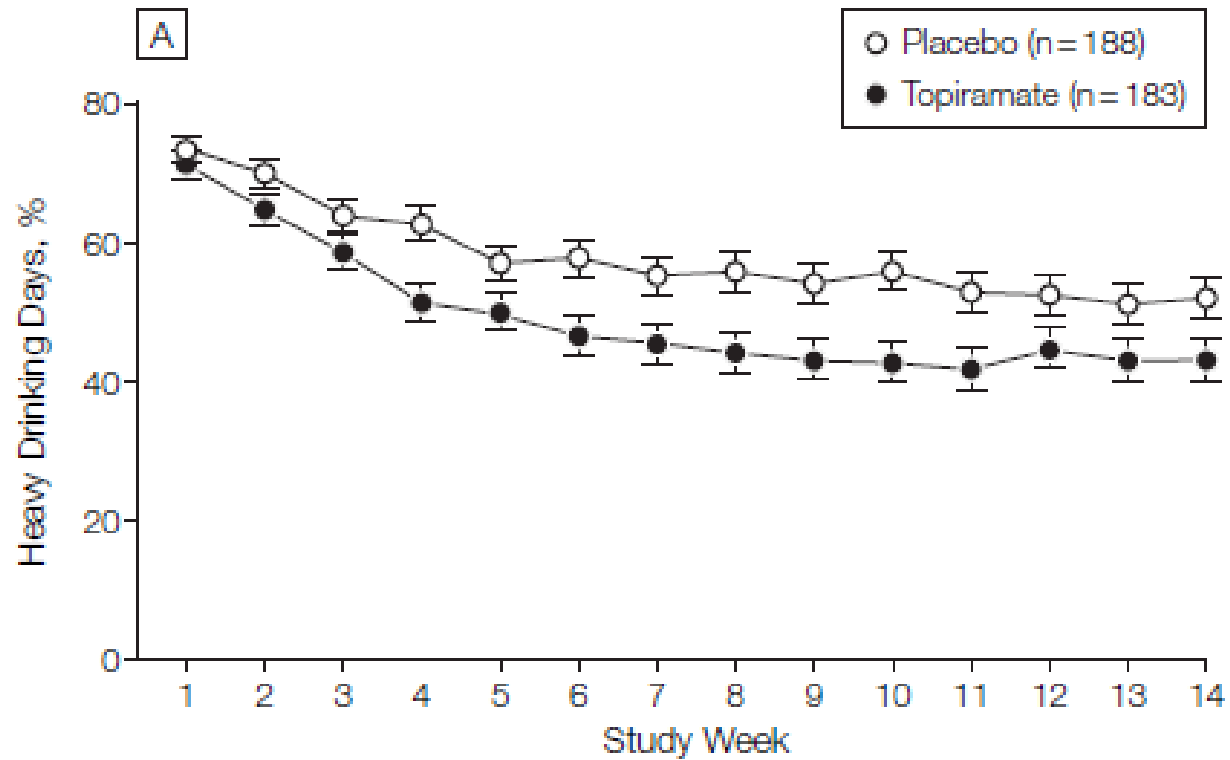
## Number of participants

Topiramate	75	75	71	69	65	65	65	62	59	58	56	55
Placebo	75	75	71	69	62	60	54	52	52	48	49	48

Tiré de Johnson et al., Oral Topiramate for Treatment of Alcohol Dependence: A Randomised Controlled Trial, *Lancet*, 361 (2003), 1677-85.

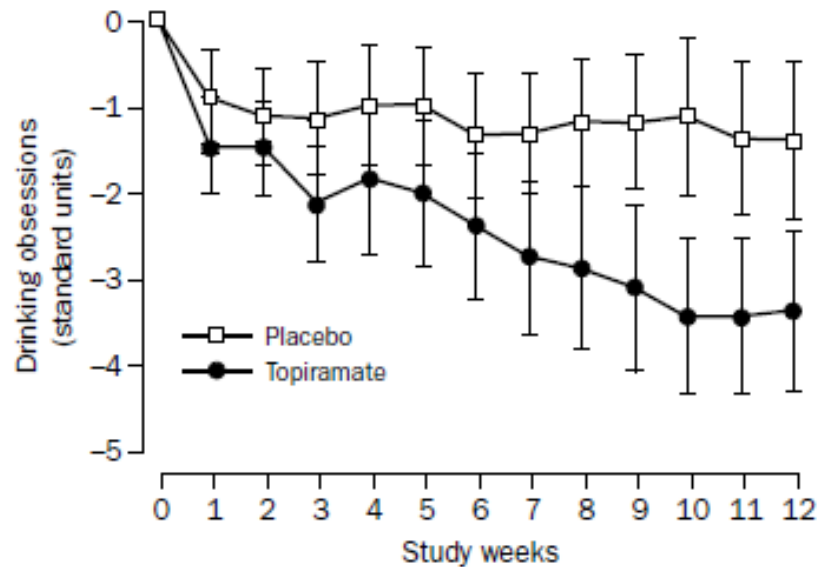
# Consommation abusive

## Topiramate vs placebo

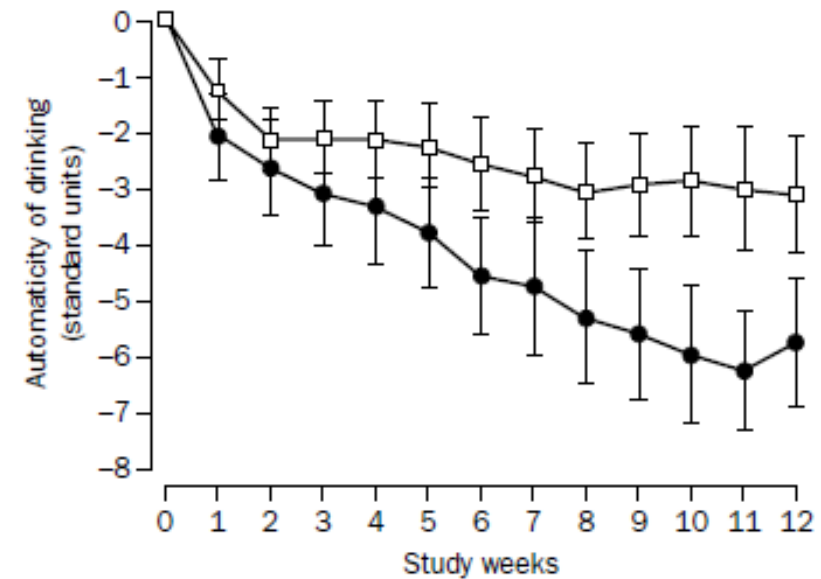


Tiré de Johnson et al., Topiramate for Treating Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Trial, *JAMA*, 298 (2007), 1641-51.

# Comportements obsessifs-compulsifs



Topiramate	75	74	67	66	63	61	62	59	56	56	53	52	48
Placebo	75	72	71	68	59	57	52	51	50	47	45	46	43

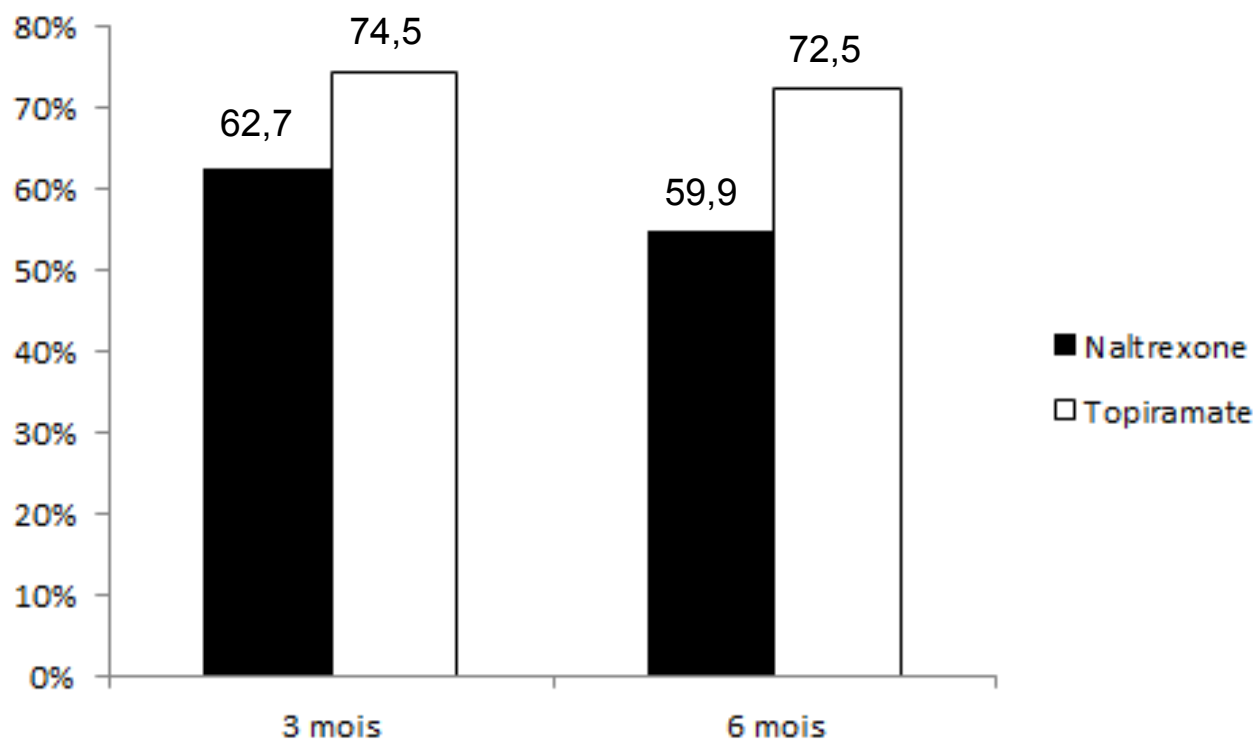


Topiramate	75	74	67	66	63	61	62	59	56	56	53	52	48
Placebo	75	72	71	68	59	57	52	51	50	47	45	46	43

Tiré de Johnson et al., Oral Topiramate for Treatment of Alcohol Dependence: A Randomised Controlled Trial, *Lancet*, 361 (2003), 1677-85.

# Maintien d'une consommation modérée ou abstinence

## Topiramate vs naltrexone



Adapté de Florez et al., Using Topiramate or Naltrexone for the Treatment of Alcohol-Dependent Patients, *Alcohol Clin Exp Res*, 32 (2008), 1251-9.

# Mesures psychopathologiques

<b>Variables</b> (échelle utilisée)	<b>Groupe</b>	<b>Évaluation</b> (moyenne ± écart-type)
Dépression (HDRS)	Contrôle	8,1 ± 6,6
	Topiramate	4,9 ± 3,1 *
Anxiété (HARS)	Contrôle	7,1 ± 6,2
	Topiramate	4,3 ± 3,8 *
Fonctionnement global (GAS)	Contrôle	85,4 ± 8,5
	Topiramate	84,3 ± 5,6
Comportements obsessionnels- compulsifs (OCDS)	Contrôle	13,3 ± 2,8
	Topiramate	10,3 ± 3,1 **

HDRS: Hamilton Depression Rating Scale

HARS: Hamilton Anxiety Rating Scale

GAS: Global Assessment Scale

OCDS: Obsessive-Compulsive Drinking Scale

\* Différence significative entre le groupe contrôle et le groupe topiramate ( $P < 0,05$ )

\*\* Différence significative entre le groupe contrôle et le groupe topiramate ( $P < 0,01$ )

Adapté de Paparrigopoulos et al., Treatment of Alcohol Dependence with Low-Dose Topiramate: An Open-Label Controlled Study, *BMC Psychiatry*, 11 (2011), 41.

# Effets secondaires du topiramate

**Table 4.** Adverse Events During Treatment Occurring in 10% or More of Participants<sup>a</sup>

	No. (%) of Participants With Adverse Events		<i>P</i> Value <sup>b</sup>
	Topiramate (n = 183)	Placebo (n = 188)	
Paresthesia	93 (50.8)	20 (10.6)	<.001
Headache	44 (24.0)	60 (31.9)	.09
Taste perversion	42 (23.0)	9 (4.8)	<.001
Fatigue	41 (22.4)	33 (17.6)	.24
Anorexia	36 (19.7)	13 (6.9)	<.001
Insomnia	35 (19.1)	30 (16.0)	.42
Difficulty with concentration/attention	27 (14.8)	6 (3.2)	<.001
Nervousness	26 (14.2)	14 (7.5)	.04
Difficulty with memory	23 (12.6)	13 (6.9)	.07
Somnolence	22 (12.0)	19 (10.1)	.56
Diarrhea	22 (12.0)	16 (8.5)	.27
Dizziness	21 (11.5)	10 (5.3)	.03
Pruritus	19 (10.4)	2 (1.1)	<.001

Tiré de Johnson et al., Topiramate for Treating Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Trial, *JAMA*, 298 (2007), 1641-51.



# Discussion

---

# Efficacité du topiramate

- Topiramate semble permettre une réduction de la consommation d'alcool
- Absence d'avantage par rapport au naltrexone sur 6 mois (Florez et al. 2008)
- Avantages du topiramate
  - Contrôle des comportements obsessionnels-compulsifs (Florez et al. 2008; Johnson et al. 2003; Paparrigopoulos et al. 2011)
    - Poly-toxicomanie
    - Consommation nicotine inférieure dans le groupe topiramate (Florez et al. 2008)
  - Perte de poids (Florez et al. 2008; Johnson et al. 2003)
    - Ne se confirme pas à long terme (Florez et al. 2003)



# Validité externe

- Biais de sélection favorisant l'exclusion des cas sévères
  - Problèmes de santé
  - Patients présentant sx de sevrage
    - Deux essais ouverts ont inclus les pts nécessitant sevrage pharmacologique (Florez et al. 2008, Paparrigopoulos et al. 2011)
    - Conclusions concordantes avec les études randomisées
  - Troubles psychiatriques de l'axe I

# Effets secondaires du topiramate

- Effets secondaires du topiramate
  - Agravés par
    - Dose élevée (Paparrigopoulos et al. 2011)
    - Titrage rapide de la dose (Johnson et al. 2003; Johnson et al. 2007)
  - S'estompent avec le temps (Florez et al. 2008)
- Cause d'abandon (Johnson et al. 2007)

# Conclusions

- Efficacité du topiramate vs placebo probable
- Non supériorité du topiramate par rapport au naltrexone
- Profil d'effets secondaires défavorable à la compliance
- Manque d'information sur la dose optimale, la durée optimale de traitement, la méthode de sevrage, etc.
- Contrôle des comportements obsessionnels-compulsifs semble être une piste à explorer pour faire valoir les avantages du topiramate



# Merci

---

Questions?

# Références

- G. Florez, P. Garcia-Portilla, S. Alvarez, P. A. Saiz, L. Nogueiras, and J. Bobes, 'Using Topiramate or Naltrexone for the Treatment of Alcohol-Dependent Patients', *Alcohol Clin Exp Res*, 32 (2008), 1251-9.
- B. A. Johnson, N. Ait-Daoud, C. L. Bowden, C. C. DiClemente, J. D. Roache, K. Lawson, M. A. Javors, and J. Z. Ma, 'Oral Topiramate for Treatment of Alcohol Dependence: A Randomised Controlled Trial', *Lancet*, 361 (2003), 1677-85.
- B. A. Johnson, N. Rosenthal, J. A. Capece, F. Wiegand, L. Mao, K. Beyers, A. McKay, N. Ait-Daoud, R. F. Anton, D. A. Ciraulo, H. R. Kranzler, K. Mann, S. S. O'Malley, and R. M. Swift, 'Topiramate for Treating Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Trial', *Jama*, 298 (2007), 1641-51.
- J. Z. Ma, N. Ait-Daoud, and B. A. Johnson, 'Topiramate Reduces the Harm of Excessive Drinking: Implications for Public Health and Primary Care', *Addiction*, 101 (2006), 1561-8.
- T. Paparrigopoulos, E. Tzavellas, D. Karaiskos, G. Kourlaba, and I. Liappas, 'Treatment of Alcohol Dependence with Low-Dose Topiramate: An Open-Label Controlled Study', *BMC Psychiatry*, 11 (2011), 41.