

# Le disulfirame, un traitement? Soyons logiques

## 2<sup>e</sup> partie: Le disulfirame peut-il être considéré un traitement psychologique?<sup>1</sup>

Gabriel Thorens, Rita Manghi, Riaz Khan, Alexandre Wullschleger, Yasser Khazaal, Daniele Fabio Zullino

Service d'addictologie, Département de Psychiatrie, Hôpitaux Universitaires de Genève

### Quintessence

- On distingue deux formes de conditionnement: le *conditionnement classique* et le *conditionnement opérant*. Ces deux formes, appliquées au disulfirame, supposeraient une expérience répétée de l'effet disulfirame-alcool. Ce conditionnement devrait par la suite motiver le patient à éviter la consommation. Or, le traitement de disulfirame n'est jamais prescrit dans cette optique. Un conditionnement ne peut de ce fait logiquement pas avoir lieu.
- Dans le *modèle de la dissuasion*, l'idée est que le disulfirame agisse par un effet de dissuasion psychologique. Il repose d'abord et avant tout sur le principe de rationalité des acteurs: l'individu sur lequel la dissuasion devrait agir est capable d'évaluer les coûts et les avantages de ses choix. Cependant l'incapacité à agir selon une telle évaluation coûts/bénéfices est justement l'élément central de la définition d'une addiction.
- Le rituel de la prise de disulfirame pourrait être un déclencheur potentiel de processus cognitifs conscients (effet post-it). Le «rituel» lui-même pourrait donc revêtir une fonction thérapeutique, en promouvant une «conscientisation» des décisions de consommation ou d'abstinence. D'autres méthodes d'intervention peuvent cependant jouer ce rôle sans les risques et les problèmes associés au disulfirame.

Après avoir constaté dans l'article précédent le manque d'arguments soutenant l'hypothèse d'un effet pharmacologique direct du disulfirame, nous nous proposons d'examiner la pertinence de cette prescription à travers différents modèles théoriques supposant un effet «psychologique» attribuable au disulfirame.

### Effet de conditionnement

Un des arguments souvent avancés en faveur d'une prescription de disulfirame est celui de l'effet aversif. Les théories du conditionnement sont le support conceptuel à considérer dans ce contexte.

On distingue deux formes principales de conditionnement: le *conditionnement classique* et le *conditionnement opérant*. Dans le cas du conditionnement classique, le stimulus à conditionner est un *événement extérieur* tandis que dans le cas du conditionnement opérant, il s'agit d'une *action de l'individu lui-même*.

#### Conditionnement classique

Il s'agit ici d'une forme d'apprentissage associatif qui consiste à apprendre qu'un événement en suit un autre. Il provient de l'association entre des stimuli et les réac-

tions automatiques de l'organisme. Un stimulus *inconditionné* déclenche une *réponse inconditionnée*, qui se manifeste de façon automatique sous forme d'émotions ou de réflexes. Une association entre stimulus inconditionné et stimulus neutre se fait en les présentant ensemble de manière répétée et rapprochée. Le stimulus inconditionné (par ex. nausée et vomissement, etc.) doit être fortement corrélé dans le temps avec le stimulus conditionné (par ex. goût d'alcool).

Une fois que le conditionnement s'est mis en place, la réponse conditionnée sera générée par la seule présence du stimulus conditionné. Le sujet *anticipe* (pas nécessairement de façon consciente) désormais la présentation imminente du stimulus inconditionné grâce au stimulus conditionné (exemple: chien de Pavlov).

#### Conditionnement classique et disulfirame

Si on veut conceptualiser un traitement par disulfirame selon le modèle du conditionnement classique, cela supposerait que le disulfirame soit utilisé comme stimulus inconditionné. L'intervention consisterait à associer l'effet disulfirame-éthanol (la nausée, etc.) aux stimuli alcool-seul, et ceci de façon répétée. L'objectif serait donc de conditionner la nausée à la présence de l'alcool, de telle façon que la simple perception d'alcool (c'est-à-dire aussi en l'absence de disulfirame) induise la nausée. Le stimulus inconditionné (nausée et vomissement, etc.) doit être fortement corrélé dans le temps avec le stimulus conditionné (la consommation d'alcool). Cette réaction conditionnée devrait par la suite motiver le patient à éviter la consommation.

Or, le traitement de disulfirame n'est jamais prescrit dans cette optique, les protocoles de traitement exigeant une abstinence totale durant toute la période de prise de disulfirame. Un conditionnement ne peut de ce fait logiquement pas avoir lieu. En conclusion, la prescription de disulfirame ne s'inscrit pas dans ce modèle d'apprentissage. Ce serait comme sonner la cloche au chien de Pavlov sans jamais lui présenter à manger et s'attendre à ce qu'il bave tout de même au son de la cloche.

#### Conditionnement opérant

Le conditionnement opérant réalise *l'association entre une action du sujet et un stimulus inconditionné*. C'est l'action du sujet qui «provoque» la survenue d'un stimulus inconditionné, ce dernier servant comme renforçateur. La répétition de la séquence «comporte-

<sup>1</sup> La 1<sup>re</sup> partie a été publiée dans le numéro 34 de Forum Médical Suisse.

ment suivi des mêmes événements» modifie la probabilité d'apparition ultérieure de ce comportement en des circonstances similaires.

L'apprentissage par conditionnement opérant repose soit sur une récompense soit une punition. Selon ce modèle, une récompense est la conséquence d'un comportement qui rend plus probable la réactivation future de ce comportement. Une punition, en contrepartie, est la conséquence d'un comportement qui rend moins probable la réactivation future de ce comportement. On peut parler à ce moment-là d'*aversion*. Celle-ci se définit comme un sentiment de répugnance et un désir de s'éloigner de quelque chose ou de l'éviter.

Une récompense ou une punition peut être positive par l'ajout d'un stimulus agissant sur l'organisme, ou négative par le retrait d'un stimulus agissant sur l'organisme (tab. 1 ↻).

La principale différence entre le conditionnement classique et le conditionnement opérant consiste donc dans la réponse attendue. Dans le conditionnement classique, il s'agit d'un réflexe, alors que dans le conditionnement opérant, il s'agit d'un comportement.

La présentation du stimulus inconditionnel dans le conditionnement classique dépend de l'expérimentateur; elle dépend de la réponse du sujet dans le conditionnement opérant. En d'autres termes, une réponse de type classique est contrôlée par les événements qui la précèdent tandis qu'une réponse de type opérant est contrôlée par ses conséquences.

Si le comportement appris dans le cadre du conditionnement classique n'amène pas le sujet à modifier son environnement (qu'on ressent des nausées suite à une consommation d'alcool ne change rien à l'environnement), l'apprentissage par conditionnement opérant permet au sujet d'être plus sensible à la structure causale des événements. Cette forme d'apprentissage permet donc au sujet d'intervenir sur cette structure causale. Cette forme de conditionnement peut générer des comportements qui modifient certaines réalités du milieu du sujet.

Les renforcements des conduites peuvent varier largement en fonction des situations ou des comportements ciblés. Les modes de renforcement peuvent être catégorisés en fonction du nombre de réponses manifestées par l'organisme ou du temps écoulé entre chaque réponse. C'est ainsi que le renforcement continu, c'est-à-dire une procédure durant laquelle la réponse est renforcée à chaque fois, est d'habitude le plus efficace pour l'apprentissage rapide d'un nouveau comportement.

A l'inverse, les programmes de renforcement intermittent sont des programmes de renforcement dans les-

quels un comportement donné n'est pas toujours récompensé ou puni. Lorsqu'un comportement est appris par cette procédure, l'apprentissage peut être plus lent qu'avec le renforcement continu, mais il sera moins susceptible de s'estomper après l'arrêt du renforcement.

#### Conditionnement opérant et disulfirame

Parmi les quatre types de conditionnement opérant concevables (tab. 1), l'application de disulfirame pourrait donc avoir sa place dans le cadre de procédures de punition positive. C'est par ailleurs ce que l'Information professionnelle du Compendium Suisse des Médicaments propose comme mécanisme d'action: «La réaction apparaît en général dans les 5–10 minutes après la prise d'alcool et dure jusqu'à ce que l'acétaldéhyde ait été excrété (jusqu'à plusieurs heures). Après avoir présenté un tel épisode, le patient est réticent à consommer de l'alcool à nouveau (réaction d'aversion).»

Par cette «thérapie par aversion», le patient serait donc exposé aux stimuli habituels de l'alcool tout en faisant une nouvelle expérience désagréable. Le but est l'association par le patient de la consommation d'alcool avec les sensations déplaisantes.

Pour un effet optimal de l'apprentissage par conditionnement opérant, il faudrait en théorie avoir été exposé de manière répétée et si possible prolongée aux effets disulfirame-alcool. Pour le maintien de cet effet, cette réaction devrait pouvoir être provoquée de façon intermittente ultérieurement.

Il a été un certain temps de pratique courante d'inclure au début du traitement par disulfirame une séance de test dans un environnement médical (technique abandonnée en raison d'effets secondaires graves observés). Pour ce faire, le patient était invité à boire de l'alcool après avoir reçu du disulfirame. Si l'hypothèse de base de cette manœuvre était principalement celle de la dissuasion (pour la théorie de dissuasion, voir le paragraphe suivant), on pourrait (au moins théoriquement) invoquer un effet de conditionnement aversif. Cependant, comme déjà mentionné, cette méthode ne s'applique plus.

En conclusion, la prescription de disulfirame ne peut raisonnablement pas s'inscrire dans une logique de traitement par conditionnement opérant.

#### Les humains moins protégés que les chiens?

L'article 76 de l'ordonnance fédérale sur la protection des animaux (OPAn) interdit d'utiliser tous moyens dans l'interaction avec des chiens qui puissent faire subir à l'animal des blessures, des douleurs importantes ou de fortes irritations, ou bien qui puissent le mettre dans un état de grave anxiété. Le collier à pointes est cité comme exemple. Selon le 2<sup>e</sup> alinéa, il est en plus clairement interdit d'utiliser des appareils électrisants, émettant des signaux sonores ou agissant à l'aide de substances chimiques (aussi bien pour l'usage privé, que lors du dressage, de l'éducation ou du traitement de troubles comportementaux). Si une autorité cantonale peut autoriser sur demande une personne à utiliser exceptionnellement de tels appareils à des fins thérapeutiques, celui qui en fait usage doit toutefois en documenter chaque utilisation.

Tableau 1. Les 4 relations de contingence du conditionnement opérant.

	Stimulus	
	Ajout	Retrait
↑ fréquence comportement	Renforcement positif	Renforcement négatif
↓ fréquence comportement	Punition positive	Punition négative

L'utilisation de moyens chimiques aversifs à des fins de dressage (c'est-à-dire de conditionnement opérant) chez les chiens est donc proscrite par la loi. Il n'en est cependant pas de même pour l'utilisation chez l'homme!

### Effet de dissuasion

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe sur le conditionnement aversif, il est peu probable qu'une exposition à l'effet disulfirame-éthanol suffise à conditionner de façon efficace un comportement d'abstinence. Dans le *modèle de la dissuasion*, l'idée est que le disulfirame agisse par un effet de dissuasion psychologique. Sachant qu'après la consommation d'alcool un état désagréable s'installerait, le patient prendrait la décision de ne pas boire.

Ainsi, le *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Substance Use Disorders, Second Edition* de l'*American Psychiatric Association* [1]: «The purpose of disulfirame is not to make the patient ill but to prevent the patient from drinking impulsively because he or she knows the symptoms that will result from drinking while taking disulfirame.» Et dans les *Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders* de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, on lit: «The rationale for using the medication is to deter the patient from drinking alcohol again.»

Le principe de dissuasion consiste à prévenir un acte en persuadant l'acteur concerné que les coûts d'une telle action excèdent ses bénéfices. Ces coûts peuvent être directs (dissuasion par interdiction, «ne fais pas!») ou indirects (dissuasion par représailles, «si tu fais ça, tu en subiras les conséquences!»). Dans le cas du disulfirame prescrit aux fins de dissuasion, il s'agirait donc d'une forme de dissuasion par représailles.

### Les facteurs influençant l'efficacité d'une dissuasion

Il est évoqué que l'efficacité d'une dissuasion dépend de trois facteurs: la certitude, la célérité et la sévérité.

La célérité implique la vitesse et la latence avec lesquelles la punition est appliquée; selon cette conception, la punition devrait avoir lieu le plus tôt possible après la consommation. S'il y a une réaction alcool-disulfirame, elle peut apparaître 5 minutes seulement après prise d'alcool. Pour ce qui concerne le facteur de célérité, le disulfirame serait donc un excellent moyen de dissuasion. Pour ce qui est de la sévérité, l'intensité du désagrément possible ferait du disulfirame un bon moyen de dissuasion.

Le facteur le plus important est cependant celui de la certitude de la punition. Ceci a par ailleurs été validé pour ce qui concerne l'effet dissuasif des mesures disciplinaires pour conduite en état d'ébriété chez des adolescents [2]. La certitude décrit le concept selon lequel le sujet devrait être certain qu'une punition aura lieu en cas de consommation d'alcool. Pour le disulfirame, cette certitude (d'avoir un effet disulfirame-alcool) ne peut cependant pas être affirmée. A des doses de 200 à 300 mg/j (200 mg est la dose recommandée par le *Compendium!*), l'effet se produit de façon significative

chez la moitié des patients seulement [3, 4]. Des études animales ont par ailleurs trouvé qu'une application répétée d'éthanol pouvait induire une tolérance à la réaction disulfirame-alcool [5]!

### Les choix rationnels d'un patient addict?

Une méthode de dissuasion (donc aussi celle utilisant le disulfirame) repose d'abord et avant tout sur le principe de rationalité des acteurs, et plus précisément sur la *théorie des choix rationnels*. Elle présuppose que l'individu sur lequel la dissuasion devrait agir est capable d'évaluer les coûts et les avantages de ses choix, et qu'il est enclin à maximiser ses bénéfices.

Les personnes souffrant d'une addiction à l'alcool devraient donc être capables de calculer les coûts et les bénéfices face à la décision de consommer et seraient par conséquent capables, sur la base des conséquences négatives, de modifier de façon consciente leur comportement.

Pourtant l'incapacité à agir selon une telle évaluation coûts/bénéfices est l'élément central de la définition d'une addiction. Si le patient était capable de faire des choix rationnels concernant sa consommation d'alcool, on pourrait s'attendre à une modération de la consommation dès que le bilan coûts/bénéfices devient désavantageux. S'il en était capable, par définition il ne souffrirait plus d'addiction! L'effet dissuasif ne marcherait donc que chez les personnes qui sont déjà en situation d'agir en fonction de leur propre bilan des conséquences. Ceux qui en théorie auraient besoin du disulfirame ne peuvent pas y répondre. Ceux qui en théorie pourraient y répondre n'en ont pas besoin!

### En contradiction avec les psychothérapies actuelles?

Les traitements actuellement prouvés comme efficaces en addictologie, comme l'entretien motivationnel [6], sont justement issus du constat qu'une approche confrontationnelle n'est pas efficace chez les patients addicts. L'entretien motivationnel par ex. insiste sur l'ambivalence des sujets, leur résistance au changement et la complexité d'un processus de décision face à un comportement addictif où les réflexions du sujet oscillent constamment entre son idéal et sa réalité. L'entretien motivationnel est donc en opposition avec la vision simpliste de l'effet dissuasif du disulfirame décrit précédemment.

### L'effet d'amorce

Le rituel de la prise de disulfirame peut être considéré comme un déclencheur potentiel («trigger») de processus cognitifs conscients. C'est un peu l'effet que peut avoir un message fixé sur la porte du frigo (par ex. quel est ton poids cible?). En prenant le comprimé de disulfirame, le patient serait ainsi amené à prendre une décision raisonnée: «Aujourd'hui, je ne veux pas boire, donc je prends mon disulfirame» ou bien «Aujourd'hui, je veux (éventuellement) boire, donc je ne prends pas mon disulfirame». Si les «effets désagréables» ne peuvent pas rendre thérapeutique le disulfirame (cf. les trois paragraphes précédents), le «rituel» lui-même

pourrait donc revêtir une fonction thérapeutique, en promouvant une «conscientisation» des décisions de consommation ou d'abstinence.

Cependant, la question qui se pose à ce point est de savoir s'il est indispensable d'appliquer une substance toxique (aussi minime que soit cette toxicité) pour obtenir cet effet. En réalité, il existe une importante littérature scientifique soutenant le modèle dit du «behavioral contracting», c'est-à-dire de l'établissement de contrats comportementaux. Le *behavioral contracting* consiste dans la rédaction et la signature d'un contrat entre un patient et son thérapeute, stipulant notamment l'observation d'un comportement à modifier. Cette activité d'observation est censée canaliser l'attention (et si possible la réflexion) sur le comportement à modifier. Ceci, combiné à la «pression sociale» et au «soutien social» exercés par le contrat, est censé encourager des changements comportementaux. Le *behavioral contracting* a largement montré son intérêt en addictologie [7–9]. Nous pouvons donc conclure que «l'effet de rappel» de la prise de disulfirame pourrait éventuellement être thérapeutique. D'autres méthodes d'intervention peuvent cependant jouer ce rôle sans les risques et les problèmes associés au disulfirame.

## Conclusions

Si le disulfirame reste encore enregistré par Swissmedic, prescrit et même admis comme option possible par de multiples guidelines, son usage ne peut logiquement pas reposer sur les théories d'explication des effets thérapeutiques habituellement avancées. Compte tenu des données scientifiques défavorables et du manque d'argument rationnel en sa faveur, on peut fortement dou-

ter du fait que le disulfirame pourrait aujourd'hui obtenir une autorisation de mise sur le marché. Au vu de cette discussion, ne devrions-nous pas tous, prescripteurs et décideurs, nous poser la question de la poursuite de son utilisation?

---

### Correspondance:

Dr Daniele Zullino, CC  
Service d'addictologie  
Département de Psychiatrie  
Hôpitaux Universitaires de Genève  
Rue verte 2  
CH-1205 Genève  
[daniele.dullino@hcuge.ch](mailto:daniele.dullino@hcuge.ch)

---

### Références

- 1 American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Substance Use Disorders, Second Edition; 2006.
- 2 Grosvenor D, Toomey TL, Wagenaar AC. Deterrence and the Adolescent Drinking Driver. *Journal of Safety Research*. 1999;30:187–91.
- 3 Brewer C. How effective is the standard dose of disulfirame? A review of the alcohol-disulfirame reaction in practice. *Br J Psychiatry*. 1984; 144:200–2.
- 4 Christensen JK, Moller IW, Ronsted P, Angelo HR, Johansson B. Dose-effect relationship of disulfirame in human volunteers. I: Clinical studies. *Pharmacol Toxicol*. 1991;68(3):163–5.
- 5 Lutske T, María Elena Q, Yedy I. Tolerance to Disulfirame Induced by Chronic Alcohol Intake in the Rat. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2008;32(6):937–41.
- 6 Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2005;55(513):305–12.
- 7 Singh J, Howden-Chapman P. Evaluation of effectiveness of aftercare in alcoholism treatment. *N Z Med J*. 1987;100(832):596–8.
- 8 Higgins ST, Budney AJ, Hughes JR, Bickel WK, Lynn M, Mortensen A. Influence of cocaine use on cigarette smoking. *JAMA*. 1994;272(22): 1724.
- 9 Calsyn DA, Wells EA, Saxon AJ, Jackson TR, Wrede AF, Stanton V, et al. Contingency management of urinalysis results and intensity of counseling services have an interactive impact on methadone maintenance treatment outcome. *J Addict Dis*. 1994;13(3):47–63.