



## ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

16, rue Bonaparte - 75272 PARIS CEDEX 06  
Tél. : 01 42 34 57 70

Séance du 24 février 2015

### INFORMATION

#### **Quelles attentes peut-on avoir aujourd'hui de la pharmacothérapie des troubles liés à l'usage d'alcool ?**

MOTS-CLÉS : ALCOOLISME. ABSTINENCE À L'ALCOOL. TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX. BACLOFÈNE

*What can be expected today of pharmacotherapy in the Alcohol Use Disorders?*

KEY-WORDS : ALCOHOLISM. ALCOHOL ABSTINENCE. DRUG THERAPY. BACLOFEN

Jean ADÈS\*

**L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

### RÉSUMÉ

*Au cours des dernières années, de nombreuses molécules ont été proposées dans le traitement des troubles liés à l'usage d'alcool. A côté de médicaments déjà classiques, tel l'acamprosate ou la naltrexone, de nouvelles molécules (nalméfène), ou des molécules déjà anciennes mais proposées dans cette nouvelle indication (baclofène) sont disponibles, soit comme traitement de substitution de l'alcool, indiquées quand une abstinence totale est proposée au patient, soit comme traitement réducteur du « craving » facilitant le retour à une consommation contrôlée ou le maintien d'une abstinence déjà obtenue. Malgré l'engouement très médiatisé pour le baclofène, dont les effets en fonction des doses seront précisés par les résultats de deux études contrôlées en cours, les médicaments ne sont qu'un des éléments de la prise en charge du trouble complexe bio-psycho-social qu'est l'alcoolodépendance. Diverses formes de psychothérapies demeurent indispensables dont les médicaments proposés peuvent être un appoint utile.*

\* Service de Psychiatrie Addictologie, Hôpital Louis Mourier, 178 rue des Renouillers, 92700 Colombes. E-mail : jean.ades@lmr.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Jean ADÈS, même adresse

Article reçu le 20 juin 2014, accepté le 17 novembre 2014

## SUMMARY

*During the last past years, numerous drug have been proposed to treat Alcohol Use Disorders. Besides classical drugs as acomprosate or naltrexone, new compounds are developed in this new indication. They are used in substitution therapies (baclofen), either when the aim of the treatment is total abstinence from alcohol or as an aid for craving reduction facilitating a “controlled drinking”, or also for the maintaining of abstinence (nalmefene). Those drugs, available in different countries, are now marketed in France (nalmefene). As yet, baclofen may be prescribed in France by the mean of a Temporary Utilisation Recommendation, according to the settlement of the National Medicament Agency. Despite the emphasis of some spectacular effects of baclofen, highly publicised by the media and some enthousiastic practitioners, the drug dosage/frequency has to be assessed by two ongoing controlled studies. The pharmacotherapy remains, however, only one element in the treatment of alcoholism, a complex biopsychosocial disorder. Various forms of psychotherapy remain necessary, the pharmacotherapy being only one, sometimes useful, additionnal treatment.*

## INTRODUCTION

De nombreuses molécules commercialisées sont proposées dans le traitement des conduites alcooliques. Quels espoirs peut-on mettre dans ces traitements ? Comment les prescrire ? Y-a-t-il, comme le proclament certains media, et quelques praticiens, une « révolution » dans le traitement de l'alcoolisme, liée notamment à l'usage de baclofène ?

Deux points sont à souligner en introduction : - Si la gravité potentielle de l'usage régulier excessif d'alcool est indiscutable, à peine un tiers des patients, selon l'étude épidémiologique Nord-Américaine NESARC bénéficie d'un traitement, et seuls 10 % d'entre eux reçoivent un traitement médicamenteux [1]. Ces chiffres regrettablement bas, relativisent l'engouement pour le baclofène dont la perception, en cas de résultats positifs des études contrôlées en cours, ne concernera qu'un faible nombre de patients, à moins que son usage ne favorise des demandes accrues de soins.

- Les stratégies de soins, par ailleurs, ont évolué au cours de la dernière décennie. Au dogme d'une abstinence totale d'alcool, considérée comme le seul objectif possible en cas de dépendance, s'adjoint aujourd'hui la perspective souvent proposées aux patients du retour à une « consommation contrôlée ».

La définition de l'objectif, qui tient compte du choix du patient, abstinence ou consommation contrôlée, influence le choix des molécules essentiellement prescrites. Ainsi peut-on différencier des traitements pharmacologiques substitutifs de la consommation excessive d'alcool, lorsqu'une abstinence totale est recherchée, et des traitements représentant une aide à la réduction de la consommation, agissant notamment sur le « craving ». C'est ce plan que nous suivons dans cette communication, afin de clarifier les motifs de choix des produits proposés.

Il convient cependant de moduler quelque peu ces différences entre traitements de substitution et traitements de l'appétence ou favorisant le maintien du sevrage. Un médicament comme l'acamprosate, par exemple, indiqué dans « le maintien de l'abstinence chez les sujets alcoolo-dépendants » est considéré par certains comme un traitement de substitution. Le baclofène, à l'inverse, considéré comme un traitement de substitution, semble également agir sur le « craving ». La distinction faite entre ces deux types d'effets tient donc plus à la clarté de l'exposé qu'à la certitude de leurs effets différents dans l'alcoololo-dépendance.

## LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION

Répertoriés sous ce terme par J. Chick et D. Nutt [2], ces produits agissent sur la neurotransmission Gabaergique et les récepteurs GABA<sub>A</sub> et GABA<sub>B</sub>. L'alcool éthylique est lui-même un agoniste indirect des récepteurs GABA<sub>A</sub> [3, 4] et peut-être des récepteurs GABA<sub>B</sub>, action qui rend compte partiellement de ses effets sédatifs, anxiolytiques, amnésiants et désinhibiteurs. Selon les mêmes auteurs [1], certaines molécules ont pour effet de se substituer à l'alcool au niveau des récepteurs GABA, et ambitionnent donc d'agir cliniquement, à l'image de la méthadone dans l'héroïnomanie, comme des substituts de l'alcool facilitant l'abstinence.

Quels produits ?

Le seul produit actuellement disponible dans cette indication est le baclofène.

### **Le baclofène**

Agoniste des récepteurs GABA<sub>B</sub>, le baclofène a démontré ses effets antispastiques, dans le traitement de maladies neurologiques comme la sclérose en plaques ou la sclérose latérale amyotrophique.

Les premières utilisations de ce produit dans l'alcoolisme sont relativement anciennes, dues à Addolarato et al, en 2000 [12] et à Flannery et al, en 2004 [13]. Etudes pionnières, elles portent sur de petits nombre de patients. Sept patients, cependant, dans la première étude, sont restés abstinents quatre semaines, rapportant une diminution de leur envie d'alcool qui a frappé les observateurs. Dans la seconde étude, sur douze patients, peu motivés par un sevrage, la prescription de baclofène à doses modérées, pendant douze semaines, a entraîné chez six d'entre eux une réduction notable des jours de consommation, du nombre de verres les jours de consommations, et du nombre de jours de consommation massive.

Plusieurs études contrôlées ont confirmé ces impressions initiales. Addolarato publiait en 2007, dans le Lancet, une étude portant sur 84 patients traités pendant douze semaines par baclofène (30 mg/jour) versus placebo. L'efficacité du baclofène s'est avérée positive, de façon significative, sur l'installation et le maintien de l'abstinence totale chez des sujets alcoolodépendants.

Une étude négative, en 2009, semblait infirmer ces résultats mais elle s'adressait à des patients recrutés pour un sevrage et souhaitant plus un retour à une consommation contrôlée qu'une abstinence totale [15].

L'histoire du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance a pris un tour particulier, en France, avec la publication en octobre 2008 d'un livre d'O. Ameisen, destiné au grand public, « Le dernier verre » [16]. Ce médecin, lui-même gravement dépendant de l'alcool, y raconte sa « guérison » définitive, et notamment la disparition totale de toute envie de consommer de l'alcool. Ameisen s'est autoprescrit -alors qu'aucune étude antérieure ne l'avait envisagé- des doses élevées de baclofène, jusqu'à 160 mg/jour. Ce témoignage, largement médiatisé, a suscité plusieurs publications [17, 18, 19] dont celle d'O. Ameisen lui-même, études ouvertes montrant l'efficacité du baclofène à fortes doses dans la suppression totale du « craving », l'obtention de l'abstinence et la prévention des rechutes. Dans deux de ces publications, des doses élevées de baclofène sont prescrites, de 100 à 120 mg/jour, avec même une augmentation des doses de 140 à 100 mg/jour jusqu'à une prise à 270 mg/jour dans les périodes de stress.

La médiatisation, en France, du baclofène et de ses « effets miracles » sur l'alcoolisme, a pris la forme, sous l'impulsion d'Ameisen lui-même, d'une véritable « croisade ». Un courant

d'addictologues et de psychiatres n'a cessé d'affirmer son enthousiasme pour les effets de ce produit et des associations militantes, constituées de « patients guéris » ont relayé cette pression sur les pouvoirs publics. Il est exceptionnel, en médecine, que de tels « lobbies », quel que soit le bien fondé de leur revendication, fassent pression, sur le ministère et l'ANSM notamment, pour obtenir une AMM pour le naclofène dans l'indication de l'alcoolodépendance.

Parmi les études ouvertes publiées, il nous semble intéressant de citer celle de R. De Beaurepaire [20], l'un des partisans convaincus de l'intérêt majeur du baclofène dans le traitement de l'alcoolisme. Cette étude observationnelle de cent patients alcoolodépendants, résistant aux traitements habituels, évalue la consommation d'alcool et le « craving » avant traitement, et à 3, 6, 12 et 24 mois. Les résultats sont positifs et même spectaculaires : à 3 mois, 84 % des patients, tous considérés comme « à haut risque » au début de l'étude, présentaient un risque modéré ou bas à 3 mois, et 62 % encore à deux ans. L'auteur de l'étude considère comme « remarquable » le maintien de cette amélioration (baisse du ressenti de « craving », baisse de la consommation moyenne d'alcool) sur deux ans, pour des doses moyennes élevées de baclofène (147 mg/jour). Plus de 90 % des patients déclarent avoir ressenti les effets « anticraving » du produit. Les limites de la prescription sont liées, chez certains patients à l'impossibilité d'atteindre les doses maximales du fait d'effets secondaires gênants, et notamment les effets sédatifs.

Les effets latéraux gênants du baclofène prescrit à doses élevées sont fréquents. Selon J. Chick et D. Nutt [2], le baclofène à fortes doses augmente, s'il est consommé avec de l'alcool, les effets sédatifs de ce dernier. Le baclofène seul peut être responsable d'effets sédatifs importants, dose-dépendant, susceptibles de retentir gravement sur le fonctionnement quotidien.

### ***Situation actuelle et perspectives***

La prescription du baclofène, en France, comme traitement de substitution de la dépendance à l'alcool et comme traitement « anticraving », n'a cessé de croître depuis 2006, prescription hors AMM jusqu'en mars 2014. Compte tenu de la fréquence croissante de cette pratique (100 000 prescriptions en France en 2013), et des données de pharmacovigilance (sédation et risques de coma à fortes doses, syndrome de sevrage spécifique du baclofène, risques de convulsions en cas de réalcoolisation brutale...), l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a mis en place, en mars 2014, une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU). Cette mesure permet une prescription hors AMM règlementée.

La RTU implique, pour le médecin :

- l'inscription sur un site internet de prescription : *baclofenrtu.org*
- respecter les indications, échec préalable des traitements autorisés pour maintien d'abstinence ou réduction de consommations, information orale et remise de la note d'information sur la nature hors AMM du Baclofène
- respecter les contre-indications
- enregistrer les patients sur le site
- remettre au patient une attestation mensuelle stipulant notamment les effets secondaires potentiels
- entretien mensuel direct ou téléphonique tous les 15 jours en période de titration, puis tous les mois, notifié sur le site de la RTU
- nécessité, pour une posologie  $\geq 120$  mg/jour d'un deuxième avis médical

- $\geq 180$  mg/j, nécessité d'un avis collégial en CSAPA, Service d'Addictologie ou Centre Hospitalier
- 300 mg/j est la posologie maximale autorisée dans le cadre de la RTU.

L'obtention, en France, d'une AMM du baclofène dans l'indication du traitement de l'alcool-dépendance pourrait être soumise, entre autres, aux résultats de deux études contrôlées contre placebo, dont les résultats seront accessibles à la fin de 2014. Très récemment (6 juin 2014), et allant dans ce sens, une décision de remboursement par la Sécurité Sociale du baclofène prescrit dans le cadre de la RTU a été prise.

## **TRAITEMENTS FAVORISANT LE MAINTIEN DE L'ABSTINENCE**

Deux produits, l'acamprosate et la naltrexone, sont commercialisés dans l'indication du « maintien de l'abstinence chez des patients alcool-dépendants ». Le caractère relativement flou de cet intitulé laisse entière la question de l'objectif thérapeutique poursuivi, réduction de la consommation (« consommation contrôlée ») ou abstinence totale. L'expérience montre en effet que de nombreux patients, à qui sont prescrits ces produits, ressentent une réduction du craving et réduisent leur consommation d'alcool, sans atteindre nécessairement au maintien d'une abstinence totale.

- L'acamprosate, commercialisé en France depuis de nombreuses années, est très largement prescrit par les addictologues. Son action pharmacologique, mixte, implique une stimulation GABAergique et un effet antagoniste d'acides aminés excitateurs, tels le glutamate. L'AMM de ce produit indique « le maintien de l'abstinence chez des patients alcool-dépendants ». L'acamprosate, en fait, est plus prescrit pour ses effets de diminution de l'appétence pour l'alcool, du « craving » et complément des méthodes essentielles de prise en charge psychosociale. De nombreux travaux confirment, dans de larges études contrôlées contre placebo, l'efficacité significative de l'acamprosate dans le maintien de l'abstinence [21, 22].

Une vaste étude multicentrique portait en 2000 sur 664 patients traités par acamprosate versus placebo [21]. Il s'agissait de sujets alcool-dépendants, sevrés depuis cinq semaines et évalués pendant six mois. Parmi les 35 % de patients restant dans l'étude à six mois, les principaux résultats étaient les suivants : absence de différence significative dans le maintien de l'abstinence totale à six mois entre les deux groupes.

- Aucune différence entre les deux groupes dans le maintien à six mois d'une consommation contrôlée. Le seul résultat positif de l'étude met en évidence une réduction plus importante du craving pour l'alcool, mesuré sur une échelle visuelle analogique à deux et quatre semaines de traitement chez les patients sous acamprosate. Parmi d'autres études [22], une étude belge de 1997 montrait sur 90 jours l'efficacité significativement supérieure de l'acamprosate sur le nombre de jours d'abstinence.

- La naltrexone, antagoniste des récepteurs opiacés, est commercialisée en France et dans le monde depuis plusieurs années. Plusieurs travaux, des études contrôlées, montrent l'efficacité de la naltrexone, comparée au placebo, et associée ou non à des thérapies cognitivo-comportementales, dans le maintien de l'abstinence chez des sujets préalablement sevrés [23, 24, 25]. Une de ces études [25], multicentrique, portait sur le traitement de 202 patients alcool-dépendants par naltrexone ou placebo.

Elle montrait une différence significative du taux de rechute à 12 semaines entre les patients sous placebo (18,8 %) et les patients sous naltrexone (7,9 %).

Les critères de choix, pour le praticien, entre acamprosate et naltrexone ne peuvent être standardisés. Les habitudes de prescription sont ici plus en cause que des preuves établies d'effets différents entre les deux produits. Une récente méta-analyse, de mai 2014, incluant plus de 120 études, ne montre aucune différence entre acamprosate et naltrexone, tant en ce qui concerne leurs effets positifs sur la réduction de la consommation d'alcool que sur le retour, chez un patient abstinent, à une consommation modérée ou massive [26].

## **TRAITEMENTS REDUCTEURS DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL**

Il ne s'agit pour l'instant, en France, que du nalméfène, composé récent, qui a obtenu l'AMM en 2014 dans l'indication particulière d'une réduction de la consommation d'alcool (« consommation contrôlée ») chez des patients adultes présentant une dépendance à l'alcool avec consommation à risque élevé. Il est depuis peu commercialisé en France. Le nalméfène est un modulateur des systèmes opioïdes agissant sur les récepteurs  $\mu$ ,  $\delta$ , et  $\kappa$ .

Trois études contrôlées mettent en évidence l'efficacité du produit sur la réduction de la consommation d'alcool. Selon Mann et coll., en 2013 [27], après six mois de traitement (nalméfène vs placebo), le nalméfène réduit significativement le nombre de jours de consommation élevée et la consommation totale d'alcool.

Deux études conduites par Van Brink et al. [27, 28] confirment l'efficacité significative du nalméfène versus placebo dans la réduction du nombre de jours de consommation élevée et dans celle de la consommation d'alcool.

L'action du nalméfène est ainsi clairement orientée vers la réduction de la consommation d'alcool et non vers l'abstinence totale. Ce produit est le seul, en France, qui a obtenu une AMM dans cette indication. Une des particularités de la prescription du nalméfène est qu'il peut être pris par le sujet uniquement les jours où il ressent un besoin de consommer de l'alcool, ou bien ceux où il risque de se retrouver dans une situation à risques. Ceci favorise un auto-contrôle de la consommation et donc une plus grande responsabilité du patient dans la gestion de son consommation d'alcool.

## **CONCLUSIONS**

La pharmacothérapie est l'un des éléments de la prise en charge des Troubles liés à l'Usage d'Alcool, qui doit s'intégrer dans une stratégie multidisciplinaire où les traitements psychologiques ont une place essentielle : psychothérapies individuelles motivationnelles, thérapies de groupe, thérapies familiales, psychothérapies cognitives et comportementales.

Certains médicaments (acamprosate, naltrexone, nalméfène) ont un rôle « anticraving », diminuant l'appétence pour l'alcool. Ils peuvent être prescrits quel que soit l'objectif thérapeutique envisagé avec le patient (abstinence totale ou consommation contrôlée) mais sont plus utilisés, en association avec la prise en charge psychosociale, pour faciliter le retour du patient à une consommation contrôlée d'alcool. Ils peuvent faciliter le maintien du sevrage total lorsque celui-ci est obtenu, mais n'ont pas d'effets de « substitution » à l'alcool.

D'autres produits s'offrent, chez l'alcoolodépendant, comme des traitements de substitution, du fait de leurs actions sur les récepteurs GABAergiques, analogues à celles de l'alcool éthylique. Il s'agit actuellement du baclofène, dont nous avons envisagé les limites médicales et légales d'emploi (tableau 1).

Le praticien, sur un plan pratique, a ainsi le choix chez l'alcoolodépendant, entre une prescription classique favorisant le maintien de l'abstinence (acamprosate ou naltrexone), ou celle d'un nouveau produit (nalméfène) dans le but d'une réduction de la consommation. Le baclofène est proposé comme un traitement de substitution dont la prescription, actuellement réglementée par une RTU, n'est possible qu'en cas « d'échec préalable des traitements autorisés pour maintien de l'abstinence ou réduction de la consommation ». L'enthousiasme suscité par ce produit, soutenu par des études de cas spectaculaires et un véritable « lobby » de patients, sera ou non tempéré par les résultats des deux études contrôlées françaises en cours.

## RÉFÉRENCES

- [1] Hasin DS, Stinton FS, Ogburn E, Grand BF. Prevalence, correlates disability and comorbidity of DSM IV alcohol abuse and dependence in the United States, results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(7):830-842.
- [2] Chick J, Nutt DJ. Substitution therapy for alcoholism : time for a reappraisal ? *J of Psychopharmacology*. 2011;0(0):1-8.
- [3] Korbi ER. Role of GABA<sub>A</sub> receptors in the actions of alcohol and in alcoholism. *Alcohol Alcoholism*. 1994;29:115-129.
- [4] Nutt D. Alcohol and the brain. Pharmacological insights for psychiatrists. *Br J Psychiatry*. 1999;175:114-119.
- [5] Poulos CX, Zack M. Low dose diazepam primes motivation for alcohol and alcohol-related semantic networks in problem drinkers. *Behav Pharmacology*. 2004;15:503-512.
- [6] Zack M, Poulos CX, Woodford TM. Diazepam dose-dependently increases or decreases implicit priming of alcohol association in problem drinkers. *Alcohol Alcoholism*. 2006;41:604-610.
- [7] Malcolm R, Myrick A, Roberts J, Wang W, Anton RF, Ballanger JC. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial *J Gen Intern Med*. 2002;17:349-355.
- [8] Gallimberti L, Ferri M, Ferrara SD, Fadda F, Gessa GL. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence : a double-blind study. *Alcohol Clin Exp Res*. 1992;16:673-676.
- [9] Addolorato G, Cibirin M, Caprista E, Beghè F, Gessa GL, Stefanini GF et al. Maintaining abstinence from alcohol with gamma-hydroxybutyric acid. *Lancet*. 1998;351:38.
- [10] Caputo F, Addolorato G, Lorenzini F, Domenicali M, Greco G, del RE et al. Gamma-hydroxybutyric acid versus naltrexone in maintaining alcohol abstinence : an open randomized comparative study. *Drug Alcohol Depend*. 1998;70:85-91.
- [11] Caputo F, Addolorato G, Stoppo M, Francini S, Vignoli T, Lorenzini F et al. Comparing and combining gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and naltrexone in maintaining abstinence from alcohol : an open randomized comparative study. *Eur Neuropsychopharmacology*. 2007;17:781-789.

- [12] Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake : II. Preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000;24:67-71.
- [13] Flannery BA, Garbutt JC, Cody MW, Renn W, Grace K, Osborne M et al. Baclofen for alcohol dependence : a preliminary open-label study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28:1517-1523.
- [14] 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 : randomized, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007;370:1915-1922.
- [15] Garbutt JC. The state of pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat*. 2009;36:S15-S25.
- [16] Ameisen O. *Le dernier verre*. Paris : Denoël. 2008.
- [17] Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen : a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol*. 2005;40:147-150.
- [18] Bucknam W. Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. *Alcohol Alcohol*. 2007;42:158-160.
- [19] Agabio R, Marras P, Addolorato G, Carpiniello B, Gessa GL. Baclofen suppresses alcohol intake and craving for alcohol in a schizophrenic alcohol-dependent patient : a case report. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:319-320.
- [20] Beaufrepaire (de) R. Suppression of alcohol dependence using baclofen : a 2 year observational study of 100 patients. *Front Psychiatry*. 2012 Dec. 3;3:103.
- [21] Chick J, Howlett H, Morgan MY, Ritson B. United Kingdom Multicenter Acamprosate Study (UKMAS) : a 6 month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol Alcohol*. 2000;35(2):176-187.
- [22] Pelc I, Verbanck P, Le Bon O, Gavrilovic M, Lion L, Lehert P. Efficacy and safety of acamprosate in the treatment of detoxified alcohol-dependant patients : a 90 days placebo controlled dose-finding study. *Br J Psychiatry*. 1997;171:73-77.
- [23] Anton RF, Moak DH, Waid LR, Latham PK, Malcolm RJ, Dias JK. Naltrexone and cognitive interventional behavioural therapy for the treatment of outpatient alcoholics : results of a placebo controlled trial. *Am J Psychiatry*. 1999;156(11):1758-1764.
- [24] Baldin J, Berglind M, Bord S et al. A 6-month controlled naltrexone study : combined effect with cognitive behavioural therapy in outpatient treatment of alcohol-dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27(7):1142-1149.
- [25] Guardia J, Caso C, Arias F et al. A double blind placebo controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependance disorder : results from a multicenter clinical trial. *Alcohol Clin Ext Res*. 2002;26(9):1381-1387.



[26] Jonas D, Halle R, Feltner C, Babaskev G, Thomas K, Wines R, Kim MH, Shohenen E, Gass E, Rowe C, Garbutt JC. Pharmacotherapy for adults with Alcohol Use Disorders in outpatient settings. A systematic review and meta-analysis. *Jama*. May 2014;vol.311,n°18:1889-1900.

[27] Mann K, Bladström A, Torup L et al. Extending the treatment options in alcohol-dependence : a randomized controlled study of as needed nalmefene. *Biol Psychiatry*. 2013;73:706-713.

[28] Van den Brink W, Aubin HJ, Bladström et al. Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol dependent patients with a least a high drinking risk level : results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6 month studies. *Alcohol Alcohol*. 2013;48:570-578.

[29] Van den Brink W, SØrensen P, Torup L, Mann K, Gual A and for the SENSE study Group. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence : a 1 year randomized controlled study. *J Psychopharmacol*. Mars 2014, published on-line.

**Tableau 1**  
**LES MÉDICAMENTS COMMERCIALISÉS**

<b>Traitements de substitution</b>	<b>Effets</b>	<b>Modes d'action</b>	<b>Etudes principales</b>
Baclofène	- Maintien de l'abstinence - Substitution	Agoniste Gaba A	Ouvertes : Ameisen 2005 Addolorato et al. 2007 Garbutt et al. 2009 Beaurepaire 2012
<b>Maintien de l'abstinence</b>			
Acamprosate	- Maintien de l'abstinence - Anticraving.	Agoniste Gaba	Contrôlées : Pelc et al. 1997 Chick et al. 2000
Naltrexone	- Maintien de l'abstinence - Anticraving.	Antagoniste récepteurs opiacés	Contrôlées : Anton et al.1999 Guardia et al. 2002 Jonas et al. 2014
<b>Réduction de la consommation</b>			
Nalméfène	- Réduction de la consommation - Anticraving	Antagoniste récepteurs opiacés $\mu \delta \kappa$	Contrôlées : Mann et al. 2013 Van Brink et al. 2014 Van Brink et al. 2014

