

L'ALCOOLO-DÉPENDANCE : UNE PRISE EN CHARGE EFFICACE EST RÉELLEMENT POSSIBLE

PINTO E (1)

RÉSUMÉ : L'alcoolo-dépendance est une maladie chronique et polyfactorielle, exposant à un risque élevé de rechute. Des outils thérapeutiques, psychothérapeutiques et pharmacologiques efficaces permettent de proposer des accompagnements personnalisés et d'améliorer le pronostic d'une maladie encore trop fréquemment stigmatisante.

MOTS-CLÉS : *Alcoolo-dépendance - Traitement - Pharmacologie - Psychothérapie - Sevrage*

ALCOHOL DEPENDENCE : AN EFFICACIOUS MANAGEMENT IS REALLY POSSIBLE

SUMMARY : Alcohol dependence is a chronic and multifactorial disease with well-identified neurobiological substrates and a high relapse rate. Personalized psychological and pharmacological therapeutic interventions may improve its prognosis, although stigmatization of the disease may contribute to a deep treatment gap.

KEYWORDS : *Alcohol dependence - Alcoholic withdrawal - Treatment - Pharmacology - Psychotherapy*

INTRODUCTION

Dans un autre article de ce numéro (1), nous avons résumé l'état des connaissances concernant les mécanismes neurobiologiques et génétiques impliqués dans l'installation et la persistance de l'alcoolo-dépendance. Dans le présent article, nous détaillerons les différents axes de prise en charge psychothérapeutique et pharmacologique de cette pathologie chronique. Par souci de clarté, nous nous focaliserons sur la dépendance en elle-même et renvoyons le lecteur à l'article de Dor et coll. (2) pour tout ce qui relève du repérage et de l'accompagnement en médecine générale des patients présentant un trouble d'utilisation d'alcool au sens plus large.

PRISE EN CHARGE PSYCHOTHÉRAPEUTIQUE DE L'ALCOOLO-DÉPENDANCE

Un suivi psychothérapeutique devrait être systématiquement proposé aux personnes alcoolo-dépendantes. Il en existe différentes formes, mais, pour diverses raisons méthodologiques, toutes n'ont pu faire l'objet d'une évaluation rigoureuse. Trois types d'approches psychothérapeutiques font, cependant, consensus et sont plus particulièrement recommandées dans la prise en charge des troubles d'utilisation de

l'alcool. La psychothérapie motivationnelle, ou «entretien motivationnel» est à proposer précocement afin de permettre aux patients de s'engager dans les soins. La thérapie comportementale et cognitive trouve, habituellement, sa place dans le décours du sevrage et le maintien de l'abstinence. Enfin, la prise en charge du couple et/ou de la famille peut s'avérer très utile lorsque les patients souffrent également de dysfonctionnements relationnels, pouvant jouer un rôle dans le maintien de la consommation (3).

L'ENTRETIEN MOTIVATIONNEL

La motivation au changement est un déterminant majeur de la réussite d'un traitement pour les patients souffrant d'un problème d'alcool. Plusieurs études ont, en effet, montré qu'une forte motivation avant le traitement est un facteur prédictif d'une évolution positive pendant le sevrage ainsi que plusieurs années après celui-ci (4). Dans des études ayant évalué quels types d'interventions pouvaient renforcer la motivation des patients, on a pu observer qu'il existait une sensibilité particulière à la nature de la relation proposée, particulièrement chez ceux présentant une faible motivation à entamer un processus de soins. L'entretien motivationnel est une relation d'aide centrée sur le patient. Il met l'accent sur l'importance de la relation entre le sujet et le thérapeute, et la qualité de celle-ci, est considérée comme le facteur principal d'amélioration. Le thérapeute adopte une approche non jugeante, empathique et collaborative (2). Il souligne les valeurs et les ressources personnelles du patient, ses opinions et arguments en faveur du changement. L'intérêt et l'efficacité de ce type d'entretien sont maintenant bien documentés dans des situations où le

(1) Docteur en Médecine, Docteur en Sciences cliniques, chargé de cours adjoint, Faculté de Médecine, ULiège. Chef du Département d'Addictologie, Intercommunale de Soins Spécialisés de Liège, Belgique.

patient est ambivalent par rapport à l'arrêt ou la diminution de la consommation.

PSYCHOTHÉRAPIES COMPORTEMENTALES ET COGNITIVES

Dans les thérapies comportementales et cognitives, le patient apprend à comprendre le rôle de la consommation d'alcool dans son fonctionnement quotidien. L'alcool peut, par exemple, être consommé dans le but de faciliter les relations interpersonnelles en réduisant l'anxiété sociale. Il peut, aussi, permettre d'éviter des affects négatifs ou, au contraire, être utilisé pour générer des affects positifs. De façon générale, l'alcool a fréquemment une fonction d'aide à la régulation émotionnelle et le diagnostic d'abus ou de dépendance à l'alcool est souvent associé à un autre problème psychologique (5). Dans le cadre de la psychothérapie, le patient apprend à comprendre la fonction de sa consommation et à reconnaître les situations à risque de consommation. Il apprend, également, à gérer ses émotions autrement que par la prise d'alcool. La thérapie a, par ailleurs, pour objectif d'augmenter le sentiment d'auto-efficacité du patient, ce qui constitue un facteur déterminant dans le processus de changement de comportements (6).

Il est, cependant, important de souligner que les patients alcoolo-dépendants font fréquemment l'expérience d'une altération, moyenne à sévère, de divers processus de traitement de l'information, comme l'attention, la mémoire ou le raisonnement abstrait. Même si ces difficultés s'améliorent souvent significativement après l'arrêt de la consommation, il apparaît que ces problèmes cognitifs peuvent interférer avec l'efficacité du traitement. Il semble, en effet, évident que des problèmes de mémoire, d'habileté de compréhension et de communication, des difficultés à traiter plusieurs informations en même temps peuvent constituer des obstacles au bon déroulement et à l'efficacité d'un traitement psychothérapeutique. De plus, il a pu être démontré que, comparés à des patients sans problèmes cognitifs, les patients présentant des difficultés de cet ordre pouvaient être perçus par le personnel soignant comme étant moins attentifs, moins motivés et présentant plus de déni, ce qui réduisait l'efficacité du traitement de maintien de l'abstinence (3).

EFFICACITÉ DES PSYCHOTHÉRAPIES CONJUGALES ET FAMILIALES

L'alcoolo-dépendance perturbe fréquemment les relations conjugales et familiales. Les liens entre problèmes d'alcool et détérioration de

ces relations sont circulaires (7): d'une part, la consommation d'alcool contribue à la détresse maritale et familiale à travers les stressseurs qu'elle induit (problèmes de communication, problèmes financiers, problèmes au travail, incidents embarrassants, abus verbaux et physiques, problèmes dans le fait d'assumer son rôle parental); d'autre part, la détresse conjugale et familiale contribue à la consommation excessive d'alcool et précipite la rechute chez les patients abstinents (8). Une intervention auprès du partenaire ou un suivi psychothérapeutique du couple permet, souvent, de renforcer l'adhésion au traitement et améliore le pronostic de la maladie alcoolique.

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE L'ALCOOLO-DÉPENDANCE

Comme nous venons de le voir, le suivi psychothérapeutique du patient alcoolo-dépendant est essentiel et montre une réelle utilité dans le traitement de l'alcoolisme. Cependant, comme dans de nombreuses pathologies psychiatriques, la combinaison d'une approche psychologique et d'un traitement pharmacologique permet, souvent, d'augmenter l'efficacité de la prise en charge. A cet égard, selon la phase de la maladie dans laquelle le patient se trouve et en fonction de sa motivation, il convient de préciser quels objectifs thérapeutiques sont poursuivis afin de proposer le traitement pharmacologique le plus approprié. On peut, ainsi, identifier trois phases dans la prise en charge du patient alcoolo-dépendant : premièrement, le patient doit s'engager dans un processus de soins destiné à initier et créer les conditions du changement; dans un deuxième temps, le sevrage sera réalisé; enfin, la troisième phase concerne le maintien de l'abstinence.

1) ACCOMPAGNER LE CHANGEMENT, RÉDUIRE LES RISQUES

Jusque très récemment, cette première phase du traitement du patient alcoolo-dépendant reposait, essentiellement, sur une approche psycho-sociale dont l'objectif principal était de créer les conditions optimales au sevrage. Pendant cette période, le patient, toujours consommateur, ne bénéficiait, théoriquement, que rarement d'un traitement pharmacologique, sauf en cas de comorbidité psychiatrique majeure. L'arrêt à brève échéance de toute consommation était l'objectif médical principal de la prise en charge. On considère, désormais, qu'une approche moins radicale, visant à une réduction

tion de la consommation plutôt qu'à une abstinence absolue, pourrait être bénéfique pour certains patients (9). Ceux-ci pourraient, ainsi, cheminer à leur rythme vers une décision de sevrage, tout en limitant l'impact somatique et psychologique d'une consommation élevée d'alcool (2). Nombre de patients alcoolo-dépendants ne sont, en effet, pas d'emblée motivés à entrer dans une totale abstinence et demeurent longtemps ambivalents quant à un réel désir de changement (10), avant de, finalement, faire le choix du sevrage au terme d'un travail motivationnel (11).

Dans cette perspective, un certain nombre de traitements pharmacologiques visant à réduire la consommation d'alcool sont désormais disponibles (12). La seule molécule à avoir reçu une autorisation de mise sur le marché est le nalméfène (Selincro®), modulateur du système opioïdérique via un antagonisme des récepteurs μ et δ et une action agoniste partielle sur les récepteurs κ . Cette double action aurait pour effet de réduire la libération de dopamine de l'aire tegmentale ventrale vers le *nucleus accumbens* lors de la consommation d'alcool et de diminuer ainsi la sensation de récompense (1). Différentes études randomisées, placebo contrôlées, ont pu mettre en évidence qu'en dépit d'effets secondaires, de type nausées ou vertiges, le nalméfène, pris à raison d'un comprimé à la demande pendant 6 mois, permettait de réduire le nombre de jours de forte consommation ainsi que la consommation globale chez des sujets alcoolo-dépendants bénéficiant, par ailleurs, d'un suivi psycho-social (13, 14).

L'agoniste GABA-B liorésal (Baclofène®) est un médicament initialement proposé dans les phénomènes de spasticité musculaire d'origine neurologique. Il a été prescrit, hors indication officielle, sur base de quelques études partielles objectivant une réduction de la consommation quotidienne d'alcool (15). Son mécanisme d'action permettrait, également, d'obtenir une modulation de l'activité dopaminergique dans le système méso-cortico-limbique de récompense (1). L'appétence à boire en serait ainsi diminuée, tant lors de la poursuite de l'alcoolisation qu'après sevrage, ce qu'un certain nombre d'observations cliniques semblent confirmer (16, 17). Cependant, des résultats contradictoires (18), la survenue fréquente de manifestations indésirables et une mortalité apparemment augmentée chez les patients sous liorésal (19) viennent tempérer les espoirs placés dans cette molécule dont la prescription, désormais tolérée dans l'alcoolo-dépendance, reste très encadrée dans plusieurs pays européens. Ce traitement demeure réservé à la seconde ligne et doit être

prescrit à posologie croissante de 5 mg tous les trois jours à partir d'une dose initiale de 15 mg par jour. La recommandation actuelle de l'Agence Française du Médicament est de ne pas dépasser 80 mg/jour et, lorsque son arrêt est décidé, de le réduire progressivement afin de limiter les risques d'un syndrome de sevrage.

2) LE SEVRAGE

L'objectif d'un sevrage thérapeutique est l'entrée dans un processus d'abstention complète et durable d'alcool. Une fois que l'indication de sevrage a été posée, toutes les conditions de confort et de sécurité, visant à prévenir ou traiter le syndrome de sevrage, doivent être réunies. En effet, le processus de sevrage doit, constituer, pour le patient, une expérience positive et valorisante sur les plans personnel, familial et professionnel. Le choix du lieu du sevrage est, par conséquent, crucial, sachant que l'intervention concertée de différents acteurs est souvent indispensable. Si la réalisation du sevrage en ambulatoire au domicile du patient est le plus souvent indiquée, la prise en charge de problèmes médicaux ou psychiatriques collatéraux interviendra dans le choix du cadre dans lequel se déroulera l'arrêt de la consommation d'alcool. Le respect de certaines contre-indications permet d'orienter vers une structure spécialisée car une minorité de patients ne répondent pas aux critères d'une prise en charge extra-hospitalière. Ainsi, les sujets présentant une dépendance physique sévère, ayant des antécédents de *delirium tremens* ou de crise convulsive généralisée, seront orientés vers une structure hospitalière. De même, les patients alcooliques porteurs d'une affection somatique sévère, d'un syndrome dépressif ou de toute autre pathologie psychiatrique, et en particulier la dépendance associée à d'autres produits psycho-actifs, devront bénéficier d'une prise en charge institutionnelle.

La prévention médicamenteuse du syndrome de sevrage doit être systématique. Celui-ci est défini comme l'ensemble des troubles apparaissant lors de l'arrêt de la consommation d'une substance. Les symptômes du sevrage alcoolique surviennent habituellement 4 à 12 heures après l'interruption ou la réduction de la consommation et, en l'absence de traitement, atteignent un pic en 24 à 48 heures. Outre une activation noradrénergique à l'origine des symptômes neurovégétatifs classiquement observés, le syndrome de sevrage alcoolique est lié au freinage brutal des voies GABAergiques, à l'activation des voies dopaminergiques, de l'axe hypothalamo-hypophysaire et des récep-

teurs NMDA (1, 20). Sur le plan clinique, l'arrêt de l'alcool peut être asymptomatique, mais on observe fréquemment des tremblements musculaires distaux. La symptomatologie peut s'avérer plus importante et s'accompagner de nausées, de vomissements ou d'insomnie, mais également d'agitation, d'anxiété et d'irritabilité. L'hyperthermie, des anomalies tensionnelles et de la fréquence cardiaque sont des signes de gravité et des complications sévères peuvent survenir (*delirium tremens*, hallucinations, crises comitiales, décès).

L'un des objectifs principaux du sevrage thérapeutique réside, donc, dans le traitement des phénomènes liés à l'interruption de la consommation d'alcool et dans la prévention ou dans la prise en charge des complications. De nombreuses molécules ont, depuis longtemps, été évaluées dans le traitement pharmacologique du sevrage éthylique (21), mais ce sont les benzodiazépines qui se sont révélées les plus sûres et les plus efficaces. Une méta-analyse des différents protocoles pharmacologiques disponibles a démontré que les benzodiazépines réduisaient l'incidence des crises comitiales et du *delirium tremens* (22). Le choix se portera, donc, en première intention, sur des benzodiazépines à longue demi-vie (diazépam - Valium®) qui permettent un sevrage plus doux et préviennent plus efficacement les crises convulsives. Les molécules à demi-vie brève comme l'oxazépam, qui présentent un potentiel d'abus plus élevé, seront réservées aux patients présentant une insuffisance hépatique (22). La voie orale doit être privilégiée, étant entendu que, sauf indication particulière, la prescription de benzodiazépines ne devra pas excéder sept jours. L'utilisation d'autres psychotropes ne se justifie pas en dehors de cas particuliers. Ainsi, les barbituriques, qui exposent aux risques de dépression respiratoire, et le clométhiazole (Distraneurine®), d'utilisation moins sûre que les benzodiazépines, sont à proscrire. Les neuroleptiques, et en particulier le tiapride (Tiapridal®), ont une activité moindre que les benzodiazépines, une tolérance moins bonne et sont potentiellement épileptogènes. Outre l'hydratation, qui doit être suffisante et proposée oralement chez tout malade conscient, la prescription de thiamine (vitamine B1) est indispensable. La carence en thiamine peut, en effet, être à l'origine de troubles cardiaques ou neurologiques graves dont le sevrage favorise l'apparition, en particulier en cas d'apport glucosé associé (23). L'administration de vitamine B1 (500 mg par jour) doit se faire oralement, sauf lorsque des signes de carence sont relevés ou qu'il existe une suspicion d'encéphalopathie de Gayet-

Wernicke, conditions qui requièrent une administration par voie parentérale. A distance du sevrage, la vitaminothérapie se poursuivra en fonction de l'évolution clinique. L'utilisation de pyridoxine (vitamine B6) peut se justifier, pendant une semaine au maximum, afin de prévenir une éventuelle crise convulsive favorisée par une carence en cette vitamine. Les bêta-bloquants et la clonidine (Catapressan®) diminuent les signes d'hyperactivité adrénergique, mais ne doivent pas être utilisés seuls en raison de leur inefficacité dans la prévention des crises comitiales.

3) MAINTIEN DE L'ABSTINENCE

Une fois le sevrage réalisé, l'enjeu primordial du traitement du patient alcoolo-dépendant sera de réunir les conditions propres au maintien de l'abstinence. A cet égard, la prise en charge psycho-sociale et, en particulier, la poursuite d'un travail psychothérapeutique motivationnel est essentielle, dans la continuité des mesures prises avant et pendant le sevrage. Pendant longtemps, l'aide pharmacologique au maintien de l'abstinence a été limitée (24). Cependant, les traitements médicamenteux apparaissent, désormais, comme un complément utile à l'indispensable approche psycho-sociale. L'efficacité des différentes molécules utilisées dans la prévention de la rechute a fait l'objet de nombreuses études contrôlées qui permettent de dégager certaines recommandations. La plupart de ces travaux mesurent l'efficacité de la prise en charge au long cours d'un patient alcoolo-dépendant au travers de la durée de l'abstinence ou de la réduction de la quantité et de la fréquence de consommation.

Molécule historique, le disulfiram (Antabuse®) est un inhibiteur de l'aldéhyde déshydrogénase responsable d'une accumulation d'acétaldéhyde dans l'organisme, à l'origine de nausées, voire de vomissements, d'une tachycardie, d'une dyspnée et d'un flush lors de l'ingestion d'alcool. Administré par voie orale à raison de 250 mg par jour, l'Antabuse® n'a montré une efficacité relative que chez des patients à haut niveau socio-culturel, motivés et non impulsifs, ou lorsque la prise du médicament était contrôlée par le médecin (25). Des effets secondaires importants ont, par ailleurs, été rapportés (infarctus du myocarde, douleurs précordiales, troubles du rythme cardiaque, crises comitiales, insuffisance hépatique et insuffisance respiratoire), rendant son utilisation potentiellement dangereuse. En conséquence, il est recommandé de ne proposer ce traitement qu'à des

patients soigneusement choisis et informés des effets néfastes potentiels du médicament.

D'autres molécules sont, cependant, désormais disponibles dans la prévention de la rechute chez le patient alcoolo-dépendant abstinents. Elles tendent, toutes, à réduire le craving (désir irrésistible) et à limiter ainsi le risque de reprise de la consommation. La première d'entre elles est l'acamprosate (Campral®). Par son activité agoniste des récepteurs GABAergiques et inhibitrice des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) (1), cet agent pharmacologique tendrait à diminuer l'excitation glutamatergique survenant au cours du sevrage alcoolique et persistant durant les premiers temps de l'abstinence. Cet effet pourrait contribuer à réduire le craving que l'on observe au cours de ces phases du traitement de la dépendance alcoolique. Des études multicentriques réalisées en Europe ont montré que les patients sous acamprosate restant abstinents pour des périodes de traitement allant de trois mois à un an étaient environ deux fois plus nombreux que ceux qui avaient reçu un placebo (26).

Différentes études animales et humaines ont, par ailleurs, suggéré l'implication des récepteurs opiacés μ dans la survenue des effets agréables de la consommation d'alcool et dans les phénomènes de craving. La naltrexone (Nalorex®) est un antagoniste des récepteurs aux opiacés dont l'efficacité dans le maintien de l'abstinence a fait l'objet de plusieurs travaux très sérieux sur le plan méthodologique. Il a ainsi été démontré que cette molécule constituait un adjuvant efficace pour les patients bénéficiant d'un soutien psycho-social actif (27), et qu'à la dose de 50 mg par jour, elle était supérieure au placebo en termes de réduction du taux de rechute. Il a, par la suite, été confirmé par différentes équipes (28) que son utilisation réduisait significativement le risque de reprise de consommation massive d'alcool, en particulier chez les sujets porteurs d'un polymorphisme fonctionnel du gène codant pour les récepteurs opiacés μ (29), argument supplémentaire pour un rôle de la génétique dans l'alcoolo-dépendance, comme discuté par ailleurs (1).

CONCLUSION

Le traitement de la dépendance alcoolique nécessite la conjonction de différents éléments qui, tous, tendent au rétablissement d'une qualité de vie et de fonctionnement correcte pour le patient éthylique. Outre l'indispensable accompagnement psycho-social et les différentes

formes de psychothérapie, il apparaît, désormais, que la pharmacothérapie peut améliorer le pronostic de cette pathologie et contribuer à réduire la morbidité et la mortalité liées à la consommation chronique d'alcool. Si le traitement du sevrage alcoolique est bien codifié et a fait l'objet d'un large consensus, demeurent en suspens des questions relatives à la posologie optimale des traitements contribuant au maintien de l'abstinence, leur durée, leur coordination au traitement psycho-social et leurs indications précises (30).

Il demeure, cependant, important de prendre en compte un certain nombre de justes critiques relativisant la portée d'une vision «toute médicale» de la dépendance. En particulier, la nécessaire dé-stigmatisation ne doit pas occulter les aspects de responsabilité personnelle, en particulier en ce qui concerne l'implication dans une démarche de soins. Médicaliser l'alcoolisme ne semble pas, en effet, avoir significativement amélioré le pronostic individuel, peut-être en raison de l'hétérogénéité des tableaux cliniques des troubles d'utilisation d'alcool. Seule la dépendance avérée pourrait correspondre à un modèle de «maladie» classique, tandis que d'autres utilisations abusives, mais également dommageables, relèveraient plus de troubles comportementaux ou seraient secondaires à des difficultés psychologiques, relationnelles ou sociales, sans pour autant être sous-tendues par des mécanismes physiopathologiques aussi clairs.

Il revient donc aux soignants d'accompagner chaque patient dans un processus de soins global et individualisé, tenant compte de ses particularités cliniques et personnelles, avec l'objectif majeur d'accroître sa motivation et son efficacité propres.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pinto E.— Mécanismes neurobiologiques de l'alcoolo-dépendance. *Rev Med Liege*, 2019, **74**, 274-280.
2. Dor B, Orban T, Schmets A, Dubois AF.— Prise en charge du mésusage de l'alcool avec dépendance par le médecin généraliste. *Rev Med Liege*, 2019, **74**, 287-293.
3. Blairy S, Pinto E.— Il n'existe aucun traitement efficace de l'alcoolisme ? L'alcool en questions. Mardaga, Wavre, 2015, 129-141.
4. Dundon WD, Pettinati HM, Lynch KG, et al.— The therapeutic alliance in medical-based interventions impacts outcome in treating alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*, 2008, **95**, 230-236.

5. Kessler RC, Crum RM, Warner LA, et al.— Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 1997, **54**, 313-321.
6. Witkiewitz K, van der Maas HL, Hufford MR, et al.— Nonnormality and divergence in posttreatment alcohol use: reexamining the Project MATCH data «another way». *J Abnorm Psychol*, 2007, **116**, 378-394.
7. Halford WK, Bouma R, Kelly A, et al.— Individual psychopathology and marital distress. Analyzing the association and implications for therapy. *Behav Modif*, 1999, **23**, 179-216.
8. Humphreys K, Moos RH, Cohen C.— Social and community resources and long-term recovery from treated and untreated alcoholism. *J Stud Alcohol*, 1997, **58**, 231-238.
9. Heather N, Adamson SJ, Raistrick D, et al.— Initial preference for drinking goal in the treatment of alcohol problems: i. baseline differences between abstinence and non-abstinence groups. *Alcohol Alcohol*, 2010, **45**, 128-135.
10. Aubin HJ, Daeppen JB.— Emerging pharmacotherapies for alcohol dependence: a systematic review focusing on reduction in consumption. *Drug Alcohol Depend*, 2013, **133**, 15-29.
11. Hodgins DC, Leigh G, Milne R, et al.— Drinking goal selection in behavioral self-management treatment of chronic alcoholics. *Addict Behav*, 1997, **22**, 247-255.
12. Muller CA, Geisel O, Banas R, et al.— Current pharmacological treatment approaches for alcohol dependence. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, **15**, 471-481.
13. Mann K, Bladstrom 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.
14. van den Brink W, Aubin HJ, Bladstrom A, et al.— Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. *Alcohol Alcohol*, 2013, **48**, 570-578.
15. Brennan JL, Leung JG, Gagliardi JP, et al.— Clinical effectiveness of baclofen for the treatment of alcohol dependence: a review. *Clin Pharmacol*, 2013, **5**, 99-107.
16. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, 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**, 312-317.
17. Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, et al.— Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res*, 2010, **34**, 1849-1857.
18. Naudet F, Braillon A.— Baclofen and alcohol in France. *Lancet Psychiatry*, 2018, **5**, 961-962.
19. Chaignot C, Zureik M, Rey G, et al.— Risk of hospitalisation and death related to baclofen for alcohol use disorders: comparison with nalmefene, acamprosate, and naltrexone in a cohort study of 165 334 patients between 2009 and 2015 in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2018, **27**, 1239-1248.
20. De Witte P, Pinto E, Anseau M, et al.— Alcohol and withdrawal: from animal research to clinical issues. *Neurosci Biobehav Rev*, 2003, **27**, 189-197.
21. Williams D, McBride AJ.— The drug treatment of alcohol withdrawal symptoms: a systematic review. *Alcohol Alcohol*, 1998, **33**, 103-115.
22. Pinto E, Anseau M.— Recommandations dans le traitement de l'alcoolisme. *Rev Med Liege*, 2000, **55**, 395-399.
23. De Flines J, Paquot N.— Complications métaboliques et carences nutritionnelles liées à une consommation excessive d'alcool. *Rev Med Liege*, 2019, **74**, 304-309.
24. Garbutt JC, West SL, Carey TS, et al.— Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. *JAMA*, 1999, **281**, 1318-1325.
25. Jorgensen CH, Pedersen B, Tonnesen H.— The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res*, 2011, **35**, 1749-1758.
26. Mann K, Kiefer F, Spanagel R, et al.— Acamprosate: recent findings and future research directions. *Alcohol Clin Exp Res*, 2008, **32**, 1105-1110.
27. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, et al.— Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*, 1992, **49**, 876-880.
28. Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, et al.— Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, CD001867.
29. Oslin DW, Berrettini W, Kranzler HR, et al.— A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology*, 2003, **28**, 1546-1452.
30. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, et al.— Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006, **295**, 2003-2017.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr E. Pinto, Département d'Addictologie, Intercommunale de Soins Spécialisés de Liège, Belgique.
Email : epinto@uliege.be