

14

Traitements de l'alcoolodépendance

Le modèle morbide de l'alcoolodépendance peut être assimilé à un trouble comportemental multifactoriel acquis, se développant dans un délai variable, à la faveur de facteurs de vulnérabilité en cours d'identification. L'évolution, généralement chronique, de ce trouble adaptatif sur la vie entière est marquée par une alternance de périodes d'activité et de rémissions. Les stratégies thérapeutiques visent à promouvoir la mise en place et le maintien de séquences d'extinction du processus d'alcoolisation pathologique sur des durées prolongées. L'authentification, dans la biographie de sujets alcoolodépendants, de rémissions qualifiées de « spontanées » car non consécutives à une intervention spécifique, a introduit la notion de « guérison naturelle » dont la confirmation, par des études longitudinales, de la stabilité à long terme est toujours en attente. Les performances, généralement jugées médiocres, des interventions thérapeutiques visant à modifier le cours de l'alcoolodépendance doivent être confrontées non seulement à l'absence d'interventions (c'est le cas dans les essais randomisés) mais également à la fréquence d'involutions spontanées du processus morbide.

Évolution « spontanée » de l'alcoolodépendance

L'évaluation de l'histoire naturelle d'un processus d'alcoolodépendance pose de nombreuses difficultés méthodologiques (Sobell et coll., 2000), au premier rang desquelles on retrouve la définition de la rémission « naturelle » et la procédure de recrutement des sujets susceptibles d'en avoir bénéficié.

Définition de la rémission naturelle

Les dysfonctionnements sociaux, familiaux et conjugaux liés aux troubles de l'alcoolisation conduisent bien souvent l'entourage des patients à « intervenir » auprès d'eux pour tenter de les aider à prendre conscience de leur problème et de les convaincre de cesser leurs comportements. Ces interférences peuvent influencer positivement le cours de la maladie alcoolique dans

un délai plus ou moins variable. Pour être considéré en rémission « naturelle », un alcoolodépendant ne doit plus présenter de critères DSM-IV d'alcoolodépendance depuis plus d'un an (*American psychiatric association*, 1994). Le caractère « naturel » ou « spontané » de la rémission est déterminé par l'absence de toute intervention thérapeutique spécifique – généralement l'implication dans un programme de soins ambulatoire ou résidentiel ou toute aide psychothérapique avec un professionnel. La participation à un groupe d'entraide est reconnue par certains auteurs comme un traitement à part entière et par d'autres comme une absence de traitement.

Recrutement

L'observation du cours de la maladie suppose théoriquement de constituer une cohorte de sujets ayant un âge antérieur à celui des premiers signes d'apparition de la maladie (en général, la fin de la deuxième décennie), et de la suivre avec des évaluations récurrentes tous les cinq à dix ans. Le coût élevé de telles études est un facteur limitant majeur à leur développement. Cette difficulté est souvent contournée en évaluant le parcours de sujets alcoolodépendants de deux manières.

La première méthode est prospective et consiste à isoler un échantillon d'alcoolodépendants au cours d'une large enquête épidémiologique en population générale. Pour chaque patient, on vérifie qu'aucun recours à une aide formalisée n'est effectué au cours du suivi. La faible proportion (moins de 10 %) de sujets alcoolodépendants identifiés comme ayant requis un soin dans l'année précédente (Grant, 1997) facilite ce recrutement. Cependant, leur simple repérage aux moyens d'instruments diagnostiques valides (en général un entretien semi-standardisé générant des critères diagnostiques) peut être considéré comme une intervention ultra-brève et minimale, susceptible de faire prendre conscience au sujet de sa maladie et de l'inciter ainsi à s'arrêter de boire sans autre recours à une aide. De plus, la participation à un mouvement d'anciens buveurs n'est pas reconnue par certains auteurs comme une intervention thérapeutique alors qu'elle est considérée par d'autres comme un traitement standardisé. Le risque est de surestimer, par ces biais, l'incidence des « rémissions spontanées ».

Le recrutement médiatique et rétrospectif de sujets en rémission d'une alcoolodépendance a été le mode le plus utilisé (Rumpf et coll., 2000). Il s'applique à des sujets socialement plus insérés, plus sévèrement atteints (consommation d'alcool plus élevée, durée plus longue de la maladie, conséquences plus sévères, dépendance physique et alcoolopathies plus fréquentes) mais ayant atteint un stade motivationnel plus élevé dans le processus d'abstinence que les sujets recrutés en population générale. La diffusion plus large des informations concernant la maladie des sujets auprès de leur entourage offre plus souvent la possibilité d'une confirmation des déclarations au moyen d'un entretien avec un collatéral.

Prévalence de l'abstinence « spontanée »

La prévalence des rémissions spontanées à dix ans de suivi de sujets alcoolodépendants repérés en population générale varie de 4 % (Vaillant, 1996) à 59 %. Des fréquences très variables ont été retrouvées (Leung et coll., 1993 ; Hyman, 1995 ; Cunningham et coll., 2000). selon la population étudiée. Deux enquêtes prospectives canadiennes (Sobell et coll., 1992 et 1996) affirment que la rémission « spontanée » est le mode de rémission le plus fréquent. On estime ainsi que le taux d'incidence de rémissions qualifiées de « spontanées » est de l'ordre de 4 % par an (Humphreys et coll., 1992). Les facteurs prédictifs principalement associés à une amélioration significative (abstinence) sont : la sévérité du trouble (Vaillant, 1996), une bonne insertion sociale, des événements de vie marquants. Chez les femmes, les rémissions spontanées sont plus souvent liées que chez les hommes à l'absence de pression sociale et à la crainte de dégâts somatiques. Dans 15 % à 25 % des cas, une amélioration qualifiée de partielle permet un retour à une consommation contrôlée dont les facteurs prédictifs principaux sont l'existence d'une forme modérée d'alcoolisation pathologique (Vaillant et Milofsky, 1982) et un bon niveau de fonctionnement social.

Mortalité

La mortalité à long terme observée chez des sujets alcoolodépendants repérés dans des cohortes en population générale est trois à cinq fois supérieure à celle calculée théoriquement chez des sujets contrôles non alcoolodépendants. Bien que la cause du décès soit rarement renseignée, les cancers, les maladies cardiovasculaires et les accidents sont les trois pathologies les plus souvent retrouvées.

Évolution de l'alcoolodépendance traitée

Le recours à une aide thérapeutique est rare et tardif chez les alcoolodépendants. Moins de 20 % d'entre eux consultent un professionnel (Sobell et coll., 1992) dans un délai moyen de dix ans après les premiers symptômes (Schuckit et coll., 1995). La décision d'intégrer un programme de soins et l'inscription sur une liste d'attente peuvent, à elles seules, provoquer une abstinence stable dans 11 % des cas (Emrick, 1975), validant ainsi l'efficacité d'un facteur motivationnel difficilement évaluable (Fillmore, 1987). Bien que la plupart des projets thérapeutiques offerts aux alcoolodépendants proposent un accompagnement à long terme (plusieurs mois), le taux de rétention dans les programmes de soins reste faible, rendant souvent difficile l'évaluation de leur efficacité au-delà de six mois. Plusieurs études, dont une en France (Favre et Gillet, 1997), portant sur le suivi longitudinal de patients alcoolodépendants à long terme (≥ 5 ans) au décours d'un sevrage (principalement hospitalier)

retrouvent une amélioration de critères de consommation généralement classés en trois niveaux : l'abstinence totale, l'amélioration partielle (consommation sans dommages) et la rechute. Les enquêtes de suivi à long terme (10 ans) de patients alcoolodépendants traités rapportent des prévalences de périodes d'abstinence qualifiées de « significatives » (> 3 mois) de 30 % à 70 % (Ludwig, 1972 ; Finney et Moos, 1991 ; Taylor, 1995 ; Schuckit et coll., 1997 ; Powell et coll., 1998). Les facteurs associés avec l'incidence d'une ou plusieurs périodes d'abstinence sont l'âge (la fréquence augmente significativement), le sexe (femmes plus fréquent que les hommes), la précocité d'un usage régulier d'alcool et des signes d'alcoolodépendance, le statut marital (les célibataires sont moins abstinentes), l'absence de comorbidité psychiatrique et la présence d'une autre dépendance à une substance psychoactive en dehors du tabac (tableau 14.I). L'abstinence « continue » (> 5 ans) est en général stable et peut être considérée comme quasi définitive car moins de 5 % de ces sujets abstinents reprennent une consommation dans les cinq ans qui suivent. Le taux de ces rémissions stables augmente avec l'âge et reste plus élevé chez des malades présentant, avant le traitement, des facteurs de sévérité de l'alcoolodépendance.

Mortalité

Le taux de mortalité de sujets alcoolodépendants traités observé dans trois études de suivi à dix ans était respectivement de 31 %, 26 % et 16 % (Smith et coll., 1983 ; Shaw et coll., 1997 ; Liskow et coll., 2000). L'existence d'une dépendance physique était un facteur de mort prématurée.

Comparaison avec et sans traitement

De rares travaux prospectifs ont comparé l'évolution de sujets alcoolodépendants selon qu'ils aient été traités ou non (Emrick, 1975 ; Dawson, 1996a ; Schuckit et coll., 1997). Dans une enquête américaine incluant 4 585 sujets en population générale présentant les critères de mésusage (abus ou dépendance) du DSM-IV (tableau 14.II), les patients ayant reçu un traitement sont deux fois plus souvent abstinentes et deux fois moins consommateurs sans diagnostic de mésusage que ceux qui n'ont pas été traités.

En revanche, la persistance des critères de mésusage est plus élevée parmi les patients traités, suggérant une maladie plus sévère. Tous les types de traitement améliorent cependant le pronostic d'abstinence (Schuckit et coll., 1997), avec une particulière efficacité pour les groupes d'anciens buveurs (Schuckit et coll., 1997).

Si la chronicité de l'alcoolodépendance a été établie par des études de suivi démontrant que le processus d'alcoolisation pathologique est spontanément stable, engendrant une surmortalité (Finney et Moos, 1991 ; Gual et coll.,

Tableau 14.I : Comparaison des données sociodémographiques et des variables concernant la consommation d'alcool et de drogues chez des sujets alcoolodépendants, avec ou sans périodes d'abstinence (d'après Schuckit et coll., 1997)

	Au moins une période d'abstinence de 3 mois ou plus		
	Non (n = 823)	Oui (n = 1 030)	Test statistique ¹
Variables continues (moyennes ± sd)			
Âge à l'entretien (années)	36,1 ± 12,17	37,8 ± 11,78	-3,02 ²
Âge lors de la première occasion de boire (années)	17,9 ± 5,11	17,1 ± 4,95	3,16 ²
Âge de l'apparition de la dépendance	25,9 ± 9,45	23,8 ± 8,21	5,11 ³
Durée de la dépendance (années)	10,2 ± 9,27	14,0 ± 8,92	-8,99 ³
Nombre de critères DSM-III-R	5,4 ± 2,04	6,4 ± 2,08	-10,35 ³
Sexe			
% d'hommes	71,1	66,0	5,41 ⁴
Situation Familiale			
			23,37 ³
Marié	39,4	40,9	
Séparé/divorcé	19,4	26,3	
Veuf	1,0	1,8	
Jamais marié	40,2	30,9	
Diagnostic psychiatrique primaire			
Dépendance à l'alcool	57,7	55,1	9,23 ⁴
Traitement			
Présence aux réunions AA	32,3	59,5	135,68 ³
Hospitalisation	33,2	55,1	62,28 ³
Quel que soit le traitement	41,1	64,3	99,14 ³
Usage de substance (vie entière)⁵			
Marijuana	52,6	55,3	1,37
Amphétamines	36,7	48,3	24,91 ³
Cocaïne	53,2	59,2	6,71 ²
Opiacés	26,1	36,1	21,11 ³
Hypnotiques, sédatifs	32,4	42,2	18,64 ³

¹ : le test statistique utilisé pour la comparaison des moyennes est le test de Student et pour celle des pourcentages, le *chi*² ; ² : le test statistique est significatif à $p < 0,01$ ou mieux ; ³ : le test statistique est significatif à $p < 0,001$ ou mieux ; ⁴ : le test statistique est significatif à $p < 0,05$ ou mieux ; ⁵ : basé sur l'utilisation d'une substance 11 fois ou plus au cours d'une année, sur la vie entière (21 fois ou plus pour la marijuana)

Tableau 14.II : Devenir à cinq ans de 4 585 adultes présentant les critères de mésusage (abus ou dépendance) du DSM-IV, en fonction de l'existence ou pas d'un traitement (d'après Dawson, 1996a)

	Traités (%)	Non traités (%)	Total (%)
Abstinentes	38,8	16,4	22,3
Consommateurs sans diagnostic DSM-IV	28	57,8	49,9
Diagnostic DSM-IV d'abus ou dépendance	33,2	25,8	27,8

1999), il est inexact de considérer le pronostic des sujets qui en sont porteurs comme globalement défavorable. Des rémissions spontanées assimilables à une extinction des processus d'alcoolisation pathologique (mise en place d'une abstinence continue ou retour à une consommation contrôlée) sont possibles sans recours à une aide thérapeutique des patients généralement peu sévères. Chez les patients les plus gravement atteints, les traitements quels qu'ils soient améliorent parfois à long terme (> 10 ans) l'évolution spontanée en diminuant la mortalité (Finney et Moos, 1991).

Facteurs prédictifs d'échec d'un traitement

La multifactorialité étiologique de l'alcoolodépendance engendre une hétérogénéité des tableaux cliniques. Cette dernière est elle-même responsable d'une variabilité dans les réponses à des stratégies thérapeutiques uniformément appliquées à une population de patients. Les études de suivi post-traitement tentent de mettre en évidence des facteurs de réussite et d'échec, en tenant compte de la gravité de la maladie dont on postule, souvent à tort, qu'elle est un élément pronostic défavorable.

Facteurs sociodémographiques

Des enquêtes prospectives (Duckert, 1993 ; Schneider et coll., 1995 ; Dawson, 1996b ; Allsop et coll., 2000 ; Alterman et coll., 2000 ; Bischof et coll., 2000) ont mis en évidence une différence entre hommes et femmes dans le pronostic d'abstinence après traitement. Leurs résultats contradictoires en analyse univariée persistent rarement après correction avec d'autres facteurs identifiés de mauvais pronostic (par exemple, la comorbidité dépressive). Il apparaît que les déterminants de l'abstinence ou de la rechute sont divergents selon le sexe. Les hommes semblent plus sensibles, par exemple, au maintien d'une vie conjugale pour rester abstinents, alors que les femmes sont beaucoup plus motivées par des préoccupations sur les complications somatiques de la maladie alcoolique pour éviter de boire à nouveau. Le statut marital préalable au traitement apparaît globalement comme un facteur de bon pronostic, alors que le niveau socio-éducatif n'influence que variablement le pronostic dans des études aux résultats disparates. Un faible niveau éducatif ne peut donc être retenu comme facteur prédictif d'échec. L'âge élevé est un facteur prédictif d'abstinence à condition que la durée de l'alcoolodépendance active (avant sevrage) sans recours à un traitement soit prolongée (supérieure à dix ans). Le chômage est un facteur de rechute, surtout s'il survient dans la période de post-sevrage. Toutefois, la réunion de ces facteurs sociodémographiques dans un modèle combinant un âge élevé, un sexe masculin, un emploi stable et l'absence d'hospitalisation préalable ne prédit pas la réussite du traitement à six mois.

Prédispositions au changement

Des prédispositions cognitives comme le sentiment d'auto-efficacité, les attentes faibles d'effets positifs de l'alcoolisation ou l'affirmation de soi sont des facteurs prédictifs validés dans plusieurs études (Greenfield et coll., 2000) ; ces dimensions psychiques se renforcent généralement au cours de l'abstinence en favorisant son maintien.

Comorbidité

La présence de troubles comorbides, quel qu'en soit le lien causal avec l'alcoolodépendance, joue souvent un rôle péjoratif sur son évolution après sevrage (McLellan et coll., 1983 ; Bachmann et coll., 1997). Elle perturbe en effet le bon déroulement du traitement ou l'oriente vers des stratégies qui ne mettent pas au premier plan la modification du comportement d'alcoolisation pathologique *per se*. Si les troubles psychiatriques fréquemment associés (anxiété et dépression) fragilisent le maintien de l'abstinence, ils semblent néanmoins influencer plus souvent négativement le pronostic des femmes que celui des hommes. La présence d'un trouble de la personnalité de type antisocial est un facteur de rechute retrouvé dans la plupart des études (Powell et coll., 1998 ; Pettinati et coll., 1999). L'existence de complications juridiques (sanctions pénales), qui y sont souvent associées, favoriserait le maintien de l'abstinence. La présence d'une alcoolopathie sévère, une pancréatite, une cirrhose ou une polynévrite des membres inférieurs, influence variablement le pronostic. Le sous-groupe des patients porteurs d'une cirrhose alcoolique sévère ayant bénéficié d'une transplantation hépatique orthotopique présente toutefois des taux d'abstinence à long terme particulièrement élevés, associés à une amélioration rapide et importante de leur qualité de vie qui peut jouer à elle seule un rôle motivationnel dans le maintien de l'abstinence. Enfin, la présence d'une autre dépendance à une substance psychoactive est un facteur prédictif péjoratif de l'évolution par une diminution de la compliance aux traitements. La dépendance nicotinique, très fréquente chez les alcoolodépendants, ne peut être considérée comme un facteur de rechute, tant les rares études visant à comparer le pronostic d'abstinence offrent des résultats contradictoires.

Facteurs environnementaux

Les rapports d'un sujet avec son environnement familial, social ou professionnel ont été peu étudiés, afin d'identifier des facteurs influençant le pronostic. La sensibilisation du sujet à ces aspects inter-relationnels a été démontrée prédictive (Longabaugh et coll., 1995) de l'abstinence à trois mois, dans un essai randomisé au cours duquel le patient est entraîné à solliciter l'aide des membres d'un entourage potentiellement compétent pour le soutenir dans son projet d'abstinence. Plus généralement, l'investissement dans des activités sociales est un bon facteur pronostic qui résiste parfois à la confrontation avec d'autres facteurs personnels dans les analyses de régression

logistique. Par effet inverse, l'isolement est un facteur favorisant l'échec précoce et l'intensité élevée des rechutes, en retardant le retour vers un soignant. Le soutien du partenaire ou d'un ou plusieurs membres de l'entourage au cours d'un travail psychothérapique effectué concomitamment à la prise en charge du patient est un facteur limitant le risque de rechute. Toutefois, une méta-analyse des travaux évaluant l'influence des relations sociales sur le pronostic d'abstinence conclut à un effet faible et inconstant.

Facteurs biologiques et génétiques

Le déterminisme biologique de l'alcoolodépendance conditionne la sensibilité des systèmes neuro-aminergiques à la mobilisation, par l'alcool, des équilibres entre les systèmes aminés excitateurs et modulateurs. Cette vulnérabilité au déterminisme génétique probable serait responsable des effets d'envie de boire de fréquence et d'intensité très variables dans des populations d'alcoolodépendants. Le niveau élevé d'envie de boire avant le traitement est un facteur de mauvais pronostic chez les malades non traités par réducteurs de l'appétence. L'intensité des effets neuropsychiques de l'alcoolisation et l'investissement fantasmatique que les patients en ont dans des fonctions facilitantes (par exemple désinhibition, anxiolyse, potentialisation du désir sexuel) sont des facteurs de rechute importants. Elle pourrait être médiée par une sensibilité spécifique de l'axe hypothalamo-hypophysaire, du système opioïde et du relargage dopaminergique dans le système limbique. Deux études prospectives (Cloninger, 1987 ; Babor et coll., 1992) montrent que l'alcoolodépendance précoce à forte composante génétique (type II de Cloninger – Cloninger, 1987) paraît présenter un pronostic moins favorable que l'alcoolodépendance liée à l'environnement (type I de Cloninger). Néanmoins, la fréquence plus élevée d'une personnalité antisociale, d'une dépendance aux opiacés et d'indices de sévérité plus élevés sont trois facteurs confondants qui ne permettent pas d'identifier ce sous-type comme un facteur d'échec. Des travaux (Finckh et coll., 1996 et 1997) ont recherché des associations entre certains polymorphismes du gène DRD2 et la sévérité de l'alcoolisme. Par ailleurs, Berggren et coll. (2000 et 2002) ont constaté que des personnes dépendantes à l'alcool présentaient une hyposensibilité des récepteurs alpha-2 adrénergiques post-synaptiques du locus coeruleus même plusieurs mois après sevrage. Les auteurs spéculent que ces personnes sont plus à risque de rechute, prenant de l'alcool pour compenser cette hypoactivité.

Données sur l'évaluation des thérapeutiques médicamenteuses

324 L'efficacité de nombreux médicaments issus de différentes familles de psychotropes a été initialement testée pour maintenir l'abstinence de sujets alcoolodépendants après sevrage. Les rares résultats positifs sont restreints à des

populations ne présentant pas de troubles psychiatriques comorbides. Les stratégies médicamenteuses aversives postulant sur la mise en place d'un schème comportemental négatif vis-à-vis de l'alcoolisation ont montré leurs limites d'utilisation. Le développement des connaissances dans la compréhension des mécanismes neurobiologiques de l'alcoolodépendance a permis de démontrer, chez l'animal puis chez l'homme, l'efficacité de certaines molécules agissant plus spécifiquement sur les systèmes neuro-aminergiques impliqués. Les critères de jugement le plus souvent utilisés sont : la consommation d'alcool, le taux de sujets restés abstinents tout au long de l'étude, le taux de rechute ou le délai écoulé avant celle-ci. Les résultats disponibles des essais randomisés comparant ces molécules contre leur placebo (Garbutt et coll., 1999) ont pu être colligés dans des méta-analyses (tableau 14.III). Ces résultats sont en faveur de deux molécules : l'acamprosate et la naltrexone. Les études de comparaison ou d'association des molécules entre elles sont en cours.

Tableau 14.III : Essais randomisés contre placebo de durée supérieure à trois mois (d'après Garbutt et coll., 1999)

	Disulf*-oral	Disulf*-implant	Lithium	Sérotonin**	Naltrexone	Acamprosate
Nb total d'études	4	3	3	2	9	16
Études positives	2	1	0	0	6	14
Sujets inclus	1 207	197	58	158	1 530	4 509

* disulfirame ; ** sérotoninergiques

Traitements à visée dissuasive (antabuse)

La crainte d'une réaction physiologique désagréable lors de l'absorption de boissons alcooliques pourrait s'avérer dissuasive chez certains sujets alcoolodépendants. L'utilisation de produits inhibiteurs de l'acétaldéhyde-déhydrogénase (disulfirame, calcium carbamide, métronidazole...) élève la concentration sanguine d'acétaldéhyde et provoque, lors de la consommation d'alcool, des symptômes désagréables comme : flush, nausée, sensation de vertige, tachypnée, tachycardie, vomissements, hypotension orthostatique décrits sous le terme « d'effet antabuse ». L'efficacité d'un tel dispositif préventif repose sur la capacité du sujet à se conditionner négativement à la crainte de l'effet antabuse et reste habituellement limitée par la faible observance de ces médicaments. Des essais randomisés ont testé l'efficacité du disulfirame (*per os* ou en implant) contre un placebo (Wilson et coll., 1978, 1980 et 1984 ; Fuller et coll., 1986). Le groupe des patients sélectionnés pour rentrer dans ces travaux est très hétérogène (SDF, condamnés pour un délit en état d'ivresse, patients volontaires...). Le renforcement a parfois été obtenu par la coercition d'un tiers : conjoint, employeur, ami, contrôleur de justice, travailleur social. Chez des patients traités pendant six mois, le nombre de

jours d'alcoolisation est inférieur dans le groupe des malades recevant 250 mg de disulfirame que dans celui recevant 1 mg ou 0 mg. Le pourcentage d'amélioration à un an des patients traités par disulfirame n'est toutefois pas significativement supérieur à celui des patients du groupe contrôle. La médiocre compliance au traitement par disulfirame peut être contournée lorsque sa délivrance est gérée par un proche (en général le conjoint). Cette méthode permet d'améliorer sensiblement l'efficacité du traitement mais nécessite la prise en charge et le conseil du couple. Responsable d'un effet antabuse comparable au disulfirame, le calcium carbamide présenterait l'avantage d'un délai d'action plus court (60 minutes). Cette rapidité opérationnelle a conduit à proposer de l'associer à un apprentissage comportemental consistant à prendre un comprimé dans des situations à haut risque d'alcoolisation préalablement identifiées.

Acamprosate

Ce dérivé calcique de synthèse de l'homotaurine est une molécule proche de la taurine, un agoniste de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Le GABA est impliqué, avec d'autres neuro-amines, dans la physiopathologie de l'alcoolodépendance au niveau du système nerveux central et son rôle est apparemment modulateur et inhibiteur des voies catécholaminergiques. Le mécanisme d'action de l'acamprosate est complexe et, malgré le développement de travaux récents, ne semble pas complètement élucidé. Son activité réductrice de la consommation d'alcool s'exercerait, par l'inhibition de l'hyperexcitabilité neuronale, sur les acides aminés excitateurs (notamment le glutamate), sur les récepteurs NMDA ou en diminuant la fonctionnalité des canaux calciques. Les essais préliminaires ont démontré une diminution de la consommation d'alcool chez les rats alcoolopréférants et ont débouché sur de nombreux essais cliniques chez l'homme. Les premières études randomisées ont montré, après trois mois de traitement, un effet positif en faveur de l'acamprosate jugé sur le taux d'abstinence et sur la diminution de la gamma-glutamyltransférase. Dans une étude multicentrique randomisée portant sur 538 patients suivis pendant un an (Lhuintre et coll., 1990), l'acamprosate augmente la durée et le taux d'abstinence à un an et diminue l'appétence à l'alcool. Un effet-dose a été mis en évidence pour certains critères de jugement comme la consommation d'alcool. Ces résultats positifs ont été confirmés, en combinaison avec le disulfirame, sur des périodes de traitement et de suivi longues (≥ 1 an) et dans de nombreux pays européens (tableau 14.IV). Les effets secondaires (modérés et transitoires) sont principalement gastro-intestinaux (diarrhée dose dépendante, douleur abdominale, nausée). Il semble pertinent de recommander l'acamprosate dans le traitement de l'alcoolodépendance psychologique selon les recommandations de l'AMM : posologie adaptée au poids (4 comprimés par jour pour les patients pesant moins de 60 kg et 6 comprimés par jour pour les patients pesant plus de 60 kg) pour une durée d'un an. Des données récentes (Dahchour et de Witte, 2000 ;

Tableau 14.IV : Efficacité de l'acamprosate dans le traitement de l'alcoolodépendance ; résumé des essais randomisés (d'après Mason et Ownby, 2000)

Références, pays	Sujets inclus, (hommes, en %)	Durée (mois)	Taux d'abstinence	
			Acamprosate	Placebo
Lhuintre et coll., 1985, France	85 (nr)	3	60	32
Lhuintre et coll., 1990, France	569 (82)	3	nr	nr
Pelc et coll., 1992, Belgique	102 (69)	6	24	4
Ladewig et coll., 1993, Suisse	61 (78)	6	38	17
Rousseaux et coll., 1996, Belgique	127 (70)	6	29	33
Sass et coll., 1996, Allemagne	272 (78)	12	45	25
Whitworth et coll., 1996, Autriche	448 (79)	12	18	7
Geerlings et coll., 1997, Bénélux	262 (76)	6	20	10
Barrias et coll., 1997, Portugal	302 (82)	12	39	26
Poldrugo, 1997, Italie	246 (73)	6	43	30
Tempesta et coll., 2000, Italie	330 (83)	6	58	45
Chick et coll., 2000b, Royaume-Uni	581 (84)	6	34	39
Gual et Leher, 2001, Espagne	288 (83)	6	35	26
Paille et coll., 1995, France*	538 (80)	12	2 g : 19,1 1,3 g : 18,1	11,3
Pelc et coll., 1997, Belgique/France*	188 (nr)	3	2 g : 51 1,3 g : 44	26
Besson et coll., 1998, Suisse**	110 (80)	12	A : 25 A + D : nr	5 + D : nr

* : étude *dose ranging* ; ** : combinaison acamprosate (A) et disulfirame (D) ; nr : non renseigné

Koob et coll., 2002) suggèrent que la neuroprotection de la molécule durant la période de sevrage inviterait à démarrer le traitement avant même l'arrêt de la consommation. Enfin, la compilation des résultats des différentes études montre que sur dix patients traités, quatre à six tirent bénéfice du traitement en termes de maintien de l'abstinence. Les caractéristiques du sous-groupe des patients répondeurs ne sont, à ce jour, pas identifiées.

Naltrexone

La consommation d'alcool entraîne en cascade la sécrétion d'opio-peptides endogènes qui facilitent le relargage de dopamine dans le noyau accumbens, et sensibilise le système limbique aux effets positifs de l'alcoolisation (phénomène d'exaltation neuronale décrit sous le terme de « renforcement »). La naltrexone, antagoniste spécifique des récepteurs opioïdes, réduit, chez l'animal, les comportements d'alcoolopréférence. Initialement, deux études randomisées contre placebo ont démontré une efficacité de ce produit en termes d'amélioration du taux d'abstinence à douze semaines de suivi, et en diminuant par deux le taux de rechute chez les sujets qui avaient consommé à

nouveau au moins un verre (O'Malley et coll., 1992 ; Volpicelli et coll., 1992) (tableau 14.V). En cas de reprise de la consommation d'alcool, les patients traités ressentent une réduction des effets positifs de l'envie de boire (*craving* positif) qui limite le risque de retour vers une consommation excessive. Cette réduction de l'euphorie liée à l'alcool semble plus importante chez les patients alcoolodépendants dont le niveau d'envie de boire initial est élevé. La naltrexone semble également réduire l'effet d'attente des sensations positives de l'alcoolisation décrites comme facteur prédictif de rechute. Une méta-analyse des essais randomisés démontre un effet globalement positif, avec une hétérogénéité acceptable pour le critère de la diminution du taux de rechute (Kranzler et Van Kirk, 2001 ; Streeton et Whelan, 2001). Les résultats sont moins favorables pour le critère de la consommation d'alcool exprimé en jour d'alcoolisation (Chick, 2001). La qualité de la compliance au traitement est discutée, d'autant qu'elle paraît conditionner son efficacité. La rareté des études confirmant l'efficacité de la molécule sur des durées plus longues (= 6 mois) a limité à ce jour l'AMM en France à trois mois et ne permet pas encore de déterminer la durée optimale théorique du traitement. La posologie recommandée est de 50 mg/j (1 cp). L'effet secondaire le plus souvent rapporté (5 % à 15 % selon les études) est une nausée à l'initiation du traitement, liée à un métabolite inactif ; elle serait plus fréquente chez les femmes, les sujets jeunes et ceux consommant de faibles quantités d'alcool (Croop et coll., 1997).

Tableau 14.V : Essais randomisés publiés utilisant la naltrexone

Références, pays	Sujets inclus	Durée (mois)	Critères de jugement
O'Malley et coll., 1992-1996, États-Unis	94	3/6	tr/ta
Oslin, États-Unis	97	3	tr/ta
Oslin et coll., 1997, États-Unis	44	3	tr/ta
Anton et coll., 1999, États-Unis	132	9	tr/ta
Kranzler et coll., 2000, États-Unis	129	6	tr/ta
Chick et coll., 2000a, Royaume-Uni	175	3	tr
Morris et coll., 2001, Australie	111	3	tr/ta
Krystal et coll., 2001, États-Unis	627	12	tr/ta
Heinala et coll., 2001, Finlande	121	8	tr

tr : taux de rechute ; ta : taux d'abstinence

Molécules prometteuses

L'acide gamma hydroxybutyrique dont les caractéristiques sont proches d'un neurotransmetteur, diminue par divers mécanismes la prise volontaire d'alcool ainsi que la symptomatologie de sevrage physique chez le rat comme chez l'homme. Bien que des travaux récents (Addolorato et coll., 2000 ; Gallimberti et coll., 2000 ; Gessa et coll., 2000) suggèrent son efficacité dans

le maintien de l'abstinence et sa tolérance dans le traitement des alcoolodépendants, son usage comme « drogue de rue » est particulièrement préoccupant et limite son développement. L'ondansetron est un antagoniste sérotoninergique des récepteurs 5-HT₃ utilisé comme anti-émétique lors des cures de chimiothérapie anticancéreuse. Des travaux initiaux chez le rat suggéraient sa capacité à réduire l'envie de boire. Trois études randomisées chez l'homme (Sellers et coll., 1994 ; Johnson et coll., 2000 ; Ait Daoud et coll., 2001) sont en faveur d'une efficacité à court (six semaines) et moyen termes (douze semaines). L'intérêt de cette molécule dans cette indication reste à démontrer.

Données sur l'évaluation des psychothérapies

L'approche psychosociale est considérée comme l'axe thérapeutique principal de l'alcoolodépendance et de nombreuses techniques psychothérapiques ont été proposées. Peu d'entre elles sont assez modélisables pour se prêter à une démarche d'évaluation dans le cadre d'essais randomisés. Les psychothérapies de soutien, les thérapies motivationnelles, les thérapies comportementales et cognitives et les mouvements d'anciens buveurs ont été évalués.

Thérapie motivationnelle

Cette thérapie a pour but d'accompagner le patient alcoolodépendant dans son processus de modification de comportement en le faisant intégrer et progresser dans les stades de changement, tels qu'ils ont été proposés dans le modèle de Prochaska et DiClemente (1983) (tableau 14.VI). Selon ce modèle une personne franchit généralement cinq étapes pour réussir à changer un comportement : la *pré-contemplation*, personne qui n'est pas prête à changer son comportement ; la *contemplation*, personne qui est consciente de l'existence d'un problème mais n'est pas prête à changer réellement son comportement ; la *préparation*, personne prête à changer son comportement ; l'*action*, personne qui adopte des comportements différents ; le *maintien*, personne qui maintient ce changement de comportement. Dans une étude randomisée comparant ce type d'approche à un cycle de groupes d'entraide et un cycle de thérapies cognitives et comportementales, la thérapie motivationnelle était aussi efficace que les deux autres pour maintenir l'abstinence à un coût bien inférieur (Holder et coll., 2000). Les patients très résistants et en état d'opposition par rapport au programme de soins avaient un meilleur pronostic.

Thérapies cognitives et comportementales (TCC)

Parmi les nombreux types de TCC proposés aux alcoolodépendants pour modifier leurs conduites par des procédures de désensibilisation et de renforcement positif, le modèle de prévention de la rechute établi par Monti

Tableau 14.VI : Processus de changement dans le modèle transthéorique (Prochaska et DiClemente, 1983)

Précontemplation	Contemplation	Préparation	Action	Maintien
	Prise de conscience			
		Auto-évaluation		
		Auto-libération		
		Relation d'aide		
		Renforcement		
			Contre-conditionnement ou parade	
			Contrôle du stimulus	

(Rohsenow et coll., 1990-1991) est le plus utilisé. Le patient apprend, au cours d'un cycle de sessions collectives, à reconnaître les principales situations à risque de rechute et à les déjouer à l'aide d'acquisition, par des jeux de rôle, de schèmes de réponse comportementale adaptée évitant la réalcoolisation. L'évaluation individuelle de ces méthodes est compliquée par l'utilisation simultanée de plusieurs techniques, au sein de protocoles complexes. Il semble toutefois que leur efficacité soit meilleure chez les usagers à consommation nocive que chez les alcoolodépendants. Enfin, une analyse récente de vingt-six études (Moyer et coll., 2002) suggère que l'efficacité serait meilleure chez les patients peu sévères engagés dans un programme de traitement structuré. Cependant, toutes ces études relatent un rapport coût-bénéfice acceptable.

Thérapies conjugales et familiales

L'alcoolodépendance met souvent à mal les relations conjugales et une intervention auprès du partenaire ou une prise en charge du couple pourrait permettre d'améliorer la compliance au traitement. Sur le plan familial, les interrelations entre l'alcoolique et ses proches sont en général complexes. Les sentiments ambivalents et souvent contradictoires de l'entourage peuvent être exprimés au cours de thérapies familiales dont l'efficacité pour favoriser le maintien de l'abstinence a été démontrée (O'Farrell 1989 ; Lipps 1999).

Groupes d'entraide

En France, une dizaine d'associations de « buveurs guéris » coexistent avec les Alcooliques anonymes, créateurs d'un modèle thérapeutique en douze étapes. Des tentatives d'évaluation de cette thérapie se sont heurtées à deux difficultés méthodologiques majeures : trouver un véritable groupe contrôle et mesurer l'assiduité compte tenu du caractère « anonyme » des réunions. Dans une grande étude nord-américaine (Anonyme, 1998) comparant ce type d'approche avec des thérapies minimales (motivationnelles) ou comportementales, des sessions inspirées du programme des Alcooliques anonymes ont

été jugées comparables en efficacité aux psychothérapies comportementales chez des sujets dont le niveau d'opposition et de résistance était faible. En attendant l'identification d'un sous-groupe de malades plus réceptifs à ce type de prise en charge, les associations doivent être proposées à tout alcoolodépendant (remise systématique des coordonnées), même en l'absence de données précises sur leur efficacité.

Perspectives pour mieux adapter le traitement à la cible étiologique

Les déterminants étiologiques de l'alcoolodépendance d'un individu donné sont répartis parmi trois groupes de facteurs : culturels et environnementaux, biologiques et génétiques, psychiques et psychopathologiques. La pondération de chacun de ces groupes de facteurs est variable d'un sujet à l'autre et détermine le type, l'expression et l'évolution très disparates de la maladie alcoolique. L'application d'un « traitement standard » à un groupe hétérogène de patients dont la maladie provient d'origines diverses, expose à un déficit global en termes d'efficacité, par un défaut d'attente de la cible prépondérante. Le concept du « croisement adapté » tente d'apparier un trait étiologique à une stratégie spécifique pour en augmenter l'efficacité. Quelques tentatives ouvrent des voies de recherche intéressantes.

Pharmacogénétique des médicaments de l'alcoolodépendance

L'inconstance des réponses individuelles aux traitements médicamenteux de l'envie de boire suggère l'existence de facteurs génétiques prédisposant à leur efficacité, par une sensibilité de la cible neurobiologique (Finckh et coll., 1997). Ainsi Lawford et coll. (1995) ont montré que les malades porteurs de l'allèle A1 du DRD2 étaient plus sensibles à l'efficacité d'un agoniste dopaminergique (la bromocriptine) que les patients homozygotes pour l'allèle A2, chez qui le traitement était globalement inefficace. L'identification d'une relation entre la diversité des réponses à la naltrexone et des sous-types de récepteurs opioïdes conduirait à affiner l'indication de cette molécule.

En conclusion, les interventions thérapeutiques sur des populations hétérogènes d'alcoolodépendants ont un effet globalement positif, bien que considéré comme faible. Les études prospectives recherchant des facteurs prédictifs d'échec n'ont pas permis de dégager de facteurs personnels, environnementaux ou biologiques stables permettant de construire un modèle valide de « mauvais répondeurs » aux stratégies thérapeutiques repérables sur quelques critères. Cependant, les facteurs retrouvés, sans constante, sont souvent des facteurs de gravité de la maladie ou un déficit dans les facteurs associés au succès, comme l'absence d'environnement favorable ou de prédisposition au

changement (motivation). Il convient par conséquent de ne jamais renoncer à proposer un projet thérapeutique à des malades graves qui peuvent en tirer bénéfice.

Parmi les nombreuses molécules testées dans le maintien de l'abstinence après sevrage, deux ont fait aujourd'hui la preuve de leur efficacité : l'acamprosate dont l'aide au maintien de l'abstinence est démontrée sans que soit réellement élucidé son mécanisme d'action, et la naltrexone qui diminue significativement le taux de rechute en cas de réalcoolisation. La comparaison de l'efficacité de ces molécules entre elles et l'intérêt de leur association sont en cours d'évaluation, ainsi que le recommandait la conférence de consensus « Modalités de l'accompagnement du sujet alcoolodépendant après un sevrage » (Anaes, 2001).

Les psychothérapies sont utiles aux patients alcoolodépendants. Les thérapies motivationnelles sont à appliquer précocement pour permettre au patient de s'engager dans le soin. La prise en charge de la famille peut s'avérer utile en cas de dysfonctionnement. Les thérapies cognitives et comportementales trouvent une place légitime et démontrée au décours du sevrage.

BIBLIOGRAPHIE

ADDOLORATO G, CAPUTO F, CAPRISTO E, STEFANINI GF, GASBARRINI G. Gamma-hydroxybutyric acid efficacy, potential abuse, and dependence in the treatment of alcohol addiction. *Alcohol* 2000, **20** : 217-222

AIT-DAOUD N, JOHNSON BA, JAVORS M, ROACHE JD, ZANCA NA. Combining ondansetron and naltrexone treats biological alcoholics : corroboration of self-reported drinking by serum carbohydrate deficient transferrin, a biomarker. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 847-849

ALLSOP S, SAUNDERS B, PHILLIPS M. The process of relapse in severely dependent male problem drinkers. *Addiction* 2000, **95** : 95-106

ALTERMAN AI, RANDALL M, MCLELLAN AT. Comparison of outcomes by gender and for fee-for-service versus managed care : a study of nine community programs. *J Subst Abuse Treat* 2000, **19** : 127-134

ANAE (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé). Conférence de consensus : Modalités de l'accompagnement du sujet alcoolodépendant après un sevrage. Paris 2001. <http://www.anaes.fr/ANAES/SiteWeb.nsf/wRubriquesID/APEH-3YTEQY>

ANONYME. Matching alcoholism treatments to client heterogeneity : treatment main effects and matching effects on drinking during treatment. Project Match Research Group. *J Stud Alcohol* 1998, **59** : 631-639

ANTON RF, MOAK DH, WAID LR, LATHAM PK, MALCOLM RJ, DIAS JK. Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics : results of a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999, **15** : 1758-1764

- BABOR TF, HOFMANN M, DELBOCA FK, HESSELBROCK V, MEYER RE et coll. Types of alcoholics, I. Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. *Arch Gen Psychiatr* 1992, **49** : 599-608
- BACHMANN KM, MOGGI F, HIRSBRUNNER HP, DONATI R, BRODBECK J. An integrated treatment program for dually diagnosed patients. *Psychiatric Services* 1997, **48** : 314-316
- BARRIAS JA, CHABAC S, FERREIRA L, FONTE A, POTGIETER AS, TEIXEIRA DE SOUSA E. Acamprosate : multicenter Portuguese efficacy and tolerance evaluation study. *Psiquiatria Clinica* 1997, **18** : 149-160
- BERGGREN U, FAHLKE C, NORRBY A, ZACHRISSON O, BALLDIN J. Subsensitive alpha-2-adrenoceptor function in male alcohol-dependent individuals during 6 months of abstinence. *Drug Alcohol Depend* 2000, **57** : 255-260
- BERGGREN U, ERIKSSON M, FAHLKE C, SUNDKLER A, BALLDIN J. Extremely long recovery time for the sedative effect of clonidine in male type 1 alcohol-dependent subjects in full sustained remission. *Alcohol* 2002, **28** : 181-7
- BESSON J, AEBY F, KASAS A, LEHERT P, POTGIETER A. Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism : a controlled study. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 573-579
- BISCHOF G, RUMPF HJ, HAPKE U, MEYER C, JOHN U. Gender differences in natural recovery from alcohol dependence. *J Stud Alcohol* 2000, **61** : 783-6
- CHICK J. Naltrexone for drinking problems : useful further evidence on efficacy. *Addiction* 2001, **96** : 1856
- CHICK J, ANTON R, CHECINSKI K, CROOP R, DRUMMOND DC et coll. A Multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol Alcohol* 2000a, **35** : 587-593
- CHICK J, HOWLETT H, MORGAN MY, RITSON B. United Kingdom multicentre acamprosate study (UKMAS) : a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol Alcohol* 2000b, **35** : 176-187
- CLONINGER C. Neurogenic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987, **236** : 410-416
- CROOP RS, FAULKNER EB, LABRIOLA DF. The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism. Results from a multicenter usage study. The Naltrexone Usage Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 1130-1135
- CUNNINGHAM JA, LIN E, ROSS HE, WALSH GW. Factors associated with untreated remissions from alcohol abuse or dependence. *Addict Behav* 2000, **25** : 317-321
- DAHCHOUR A, DE WITTE P. Ethanol and amino acids in the central nervous system : assessment of the pharmacological actions of acamprosate. *Prog Neurobiol* 2000, **60** : 343-362
- DAWSON DA. Correlates of past-year status among treated and untreated persons with former alcohol dependence : United States, 1992. *Alcohol Clin Exp Res* 1996a, **20** : 771-779
- DAWSON DA. Gender differences in the probability of alcohol treatment. *J Subst Abuse* 1996b, **8** : 211-225

- DUCKERT F. Predictive factors for outcome of treatment for alcohol problems. *J Subst Abuse* 1993, **5** : 31-44
- EDWARDS G, ORFORD J. A Plain treatment for alcoholism. *Proc R Soc Med* 1977, **70** : 344-348
- EMRICK CD. A Review of psychologically oriented treatment of alcoholism. II. The relative effectiveness of different treatment approaches and the effectiveness of treatment versus no treatment. *J Stud Alcohol* 1975, **36** : 88-108
- FAVRE JD, GILLET C. Devenir de patients alcoolodépendants. Résultats à cinq ans et facteurs pronostiques. *Alcoolologie* 1997, **19** (n° 3 suppl.) : 313-330
- FILLMORE K. Prevalence, incidence and chronicity of drinking patterns and problems among men as a function of age : a longitudinal and cohort analysis. *Br J Addict* 1987, **82** : 77-83
- FINCKH U, VON WIDDERN O, GIRALDO-VELASQUEZ M, PODSCHUS J, DUFEU P et coll. No association of the structural dopamine D2 receptor (DRD2) variant 311Cys with alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 528-32
- FINCKH U, ROMMELSPACHER H, KUHN S, DUFEU P, OTTO G et coll. Influence of the dopamine D2 receptor (DRD2) genotype on neuroadaptive effects of alcohol and the clinical outcome of alcoholism. *Pharmacogenetics* 1997, **7** : 271-281
- FINNEY JW, MOOS RH. The Long-term course of treated alcoholism : I. Mortality, relapse and remission rates and comparisons with community controls. *J Stud Alcohol* 1991, **52** : 44-54
- FULLER RK, BRANCHEY L, BRIGHTWELL DR, DERMAN RM, EMRICK CD et coll. Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration cooperative study. *JAMA* 1986, **256** : 1449-1455
- GALLIMBERTI L, SPELLA MR, SONCINI CA, GESSA GL. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol and heroin dependence. *Alcohol* 2000, **20** : 257-262
- GARBUTT JC, WEST SL, CAREY TS, LOHR KN, CREWS FT. Pharmacological treatment of alcohol dependence : a review of the evidence [see comments]. *Jama* 1999, **281** : 1318-1325
- GEERLINGS PJ, ANSOMS C, VAN DEN BRINK W. Acamprosate and prevention of relapse in alcoholics. *European Addiction Research* 1997, **3** : 129-137
- GESSA G, AGABIO R, CARAI M, LOBINA C, PANI M et coll. Mechanism of antialcohol effect of gamma-hydroxybutyric acid. *Alcohol* 2000, **20** : 271-276
- GRANT B. Barriers to alcoholism treatment : reasons for not seeking treatment in a general population sample. *J Stud Alcohol* 1997, **58** : 365-371
- GREENFIELD SF, HUFFORD MR, VAGGE LM, MUENZ LR, COSTELLO ME, WEISS RD. The relationship of self-efficacy expectancies to relapse among alcohol dependent men and women : a prospective study. *J Stud Alcohol* 2000, **61** : 345-351
- GUAL A, LLIGONA A, COLOM J. Five-year outcome in alcohol dependence. A naturalistic study of 850 patients in Catalonia. *Alcohol Alcohol* 1999, **34** : 183-192
- GUAL A, LEHERT P. Acamprosate during and after acute alcohol withdrawal : a double-blind placebo-controlled study in Spain. *Alcohol Alcohol* 2001, **36** : 413-418

HEINALA P, ALHO H, KIIANMAA K, LONNQVIST J, KUOPPASALMI K, SINCLAIR JD. Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence : a factorial double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2001, **21** : 287-92

HOLDER HD, CISLER RA, LONGABAUGH R, STOUT RL, TRENO AJ, ZWEBEN A. Alcoholism treatment and medical care costs from Project MATCH. *Addiction* 2000, **95** : 999-1013

HUMPHREYS K, MOOS R, COHEN C. Social and community resources and long-term recovery from treated and untreated alcoholism. *J Stud Alcohol* 1997, **58** : 231-238

HYMAN SE. Current treatment for alcohol withdrawal. *J Gen Intern Med* 1995, **10** : 523-524 (Publication Types : Editorial Erratum in : *J Gen Intern Med* 1995, **10** : 704)

JOHNSON BA, ROACHE J, JAVORS M, DICLEMENTE C, CLONINGER C, PRIHODA T et coll. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients. A randomized controlled trial. *J Am Med Ass* 2000, **284** : 963-971

KOOB GF, MASON BJ, DE WITTE P, LITTLETON J, SIGGINS GR. Potential neuroprotective effects of acamprosate. *Alcohol Clin Exp Res* 2002, **26** : 586-592

KRANZLER HR, MODESTO-LOWE V, VAN KIRK J. Naltrexone vs. nefazodone for treatment of alcohol dependence. A placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2000, **22** : 493-503

KRANZLER HR, VAN KIRK J. Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment : a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 1335-1341

KRYSTAL JH, CRAMER JA, KROL WF, KIRK GF, ROSENHECK RA. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *N Engl J Med* 2001, **345** : 1734-1739

LADEWIG D, KNECHT T, LEHER P, FENDL A. Acamprosate - a stabilizing factor in long-term withdrawal of alcoholic patients [Article in German]. *Ther Umsch* 1993, **50** : 182-188

LAWFORD B, YOUNG R, ROWELL J, QUALICHEFSKI J, FLETCHER B, SYNDULKO K et coll. Bromocriptine in the treatment of alcoholics with the D2 dopamine receptor A1 allele. *Nature Med* 1995, **1** : 337-341

LEUNG PK, KINZIE JD, BOEHNLEIN JK, SHORE JH. A Prospective study of the natural course of alcoholism in a Native American village. *J Stud Alcohol* 1993, **54** : 733-738

LHUINTRE JP, DAOUST M, MOORE ND, CHRETIEN P, SALIGAUT C, TRAN G et coll. Ability of calcium bis acetyl homotaurine, a GABA agonist, to prevent relapse in weaned alcoholics. *Lancet* 1985, **1** : 1014-1016

LHUINTRE JP, MOORE N, TRAN G, STERU L, LANGRENON S, DAOUST M et coll. Acamprosate appears to decrease alcohol intake in weaned alcoholics. *Alcohol Alcohol* 1990, **25** : 613-622

LIPPS AJ. Family therapy in the treatment of alcohol related problems : A review of behavioral family therapy, family systems therapy and treatment matching research. *Alcohol Treat Q* 1999, **17** : 13-23

LISKOW BI, POWELL BJ, PENICK EC, NICKEL EJ, WALLACE D et coll. Mortality in male alcoholics after ten to fourteen years. *J Stud Alcohol* 2000, **61** : 853-61

- LONGABAUGH R, WIRTZ PW, BEATTIE MC, NOEL N, STOUT R. Matching treatment focus to patient social investment and support : 18-month follow-up results. *J Consult Clin Psychol* 1995, **63** : 296-307
- LUDWIG AM. On and off the wagon. Reasons for drinking and abstaining by alcoholics. *Q J Stud Alcohol* 1972, **33** : 91-6
- MASON BJ, OWNBY RL. Acamprosate for the treatment of alcohol dependence : a review of double-blind, placebo-controlled trials. *Cns Spectrums* 2000, **5** : 58-69
- MCLELLAN AT, LUBORSKY L, WOODY GE, O'BRIEN CP, DRULEY KA. Predicting response to alcohol and drug abuse treatments. Role of psychiatric severity. *Arch Gen Psychiatry* 1983, **40** : 620-625
- MORRIS PL, HOPWOOD M, WHELAN G, GARDINER J, DRUMMOND E. Naltrexone for alcohol dependence : a randomized controlled trial [see comments]. *Addiction* 2001, **96** : 1565-1573
- MOYER A, FINNEY JW, SWEARINGEN CE, VERGUN P. Brief interventions for alcohol problems : a meta-analytic review of controlled investigations in treatment-seeking and non-treatment-seeking populations. *Addiction* 2002, **97** : 279-292
- O'FARRELL TJ. Marital and family therapy in alcoholism treatment. *J Subst Abuse Treat*, 1989, **6** : 23-29
- O'MALLEY SS, JAFFE AJ, CHANG G, SCHOTTENFELD RS, MEYER RE, ROUNSAVILLE B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 881-887
- O'MALLEY SS, JAFFE AJ, CHANG G, RODE S, SCHOTTENFELD R et coll. Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 217-224
- OSLIN D, LIBERTO JG, O'BRIEN J, KROIS S, NORBECK J. Naltrexone as an adjunctive treatment for older patients with alcohol dependence. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997, **5** : 324-32
- PAILLE F, GUELFY J, PERKINS A, ROYER R, STERU L, PAROT P. Double-blind randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. *Alcohol Alcohol* 1995, **30** : 239-247
- PELC I, LE BON O, VERBANCK P, LEHERT P, OPSOMER L. Calcium acetyl homotaurinate for maintaining abstinence in weaned alcoholic patients ; a placebo controlled double-blind multi-centre study. In : Novel pharmacological interventions for alcoholism. NARANJO C, SELLERS E eds, Springer Verlag, New York 1992 : 348-352
- PELC I, VERBANCK P, LE BON O, GAVRILOVIC M, LION K, LEHERT P. Efficacy and safety of acamprosate in the treatment of detoxified alcohol-dependent patients. A 90-day placebo-controlled dose-finding study. *Br J Psychiatry* 1997, **171** : 73-77
- PETTINATI HM, MEYERS K, EVANS BD, RUETSCH CR, KAPLAN FN et coll. Inpatient alcohol treatment in a private healthcare setting : which patients benefit and at what cost ? *Am J Addict* 1999, **8** : 220-233
- POLDRUGO F. Acamprosate treatment in a long-term community-based alcohol rehabilitation programme. *Addiction* 1997, **92** : 1537-46

- POWELL BJ, LANDON JF, CANTRELL PJ, PENICK EC, NICKEL EJ et coll. Prediction of drinking outcomes for male alcoholics after 10 to 14 years. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 559-566
- PROCHASKA JO, DICLEMENTE CC. Stages and processes of self-change of smoking : toward an integrative model change. *J Consult Clin Psychol* 1983, **51** : 390-395
- ROHSENOW DJ, NIAURA RS, CHILDRESS AR, ABRAMS DB, MONTI PM. Cue reactivity in addictive behaviors : theoretical and treatment implications. *Int J Addict* 1990-91, **25** : 957-993
- ROUSSEAU JP, HERS D, FERUGE M. Does acamprosate diminish the appetite for alcohol in weaned alcoholics ? *J Pharm Belg* 1996, **51** : 65-68
- RUMPF HJ, BISCHOF G, HAPKE U, MEYER C, JOHN U. Studies on natural recovery from alcohol dependence : sample selection bias by media solicitation ? *Addiction* 2000, **95** : 765-775
- SASS H, SOYKA M, MANN K, ZIEGLGANSBERGER W. Relapse prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence [published erratum appears in *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 1097]. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 673-680
- SCHNEIDER KM, KVIZ FJ, ISOLA ML, FILSTEAD WJ. Evaluating multiple outcomes and gender differences in alcoholism treatment. *Addict Behav* 1995, **20** : 1-21
- SCHUCKIT MA, ANTHENELLI RM, BUCHOLZ KK, HESSELBROCK VM, TIPP J. The Time course of development of alcohol-related problems in men and women. *J Stud Alcohol* 1995, **56** : 218-225
- SCHUCKIT MA, TIPP JE, SMITH TL, BUCHOLZ KK. Periods of abstinence following the onset of alcohol dependence in 1,853 men and women. *J Stud Alcohol* 1997, **58** : 581-589
- SELLERS E, TONEATTO T, ROMACH M, SOMER G, SOBELL L, SOBELL M. Clinical efficacy of the 5-HT₃ antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18** : 879-885
- SHAW GK, WALLER S, LATHAM CJ, DUNN G, THOMSON AD. Alcoholism : a long-term follow-up study of participants in an alcohol treatment programme. *Alcohol Alcohol* 1997, **32** : 527-35
- SMITH EM, CLONINGER CR, BRADFORD S. Predictors of mortality in alcoholic women : prospective follow-up study. *Alcohol Clin Exp Res* 1983, **7** : 237-243
- SOBELL L, SOBELL M, TONEATTO T. Recovery from alcohol problems without treatment. In : Self control and addictive behaviors. HEATHER N, MILLER WR, GREELEY J eds, Maxwell Macmillan, New York 1992 : 198-242
- SOBELL LC, CUNNINGHAM JA, SOBELL MB. Recovery from alcohol problems with and without treatment : prevalence in two population surveys. *Am J Public Health* 1996, **86** : 966-972
- SOBELL LC, ELLINGSTAD TP, SOBELL MB. Natural recovery from alcohol and drug problems : methodological review of the research with suggestions for future directions. *Addiction* 2000, **95** : 749-764

- STREETON C, WHELAN G. Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Alcohol Alcohol* 2001, **36** : 544-552
- TAYLOR C. What happens over the long-term ? *Br Med Bull* 1994, **50** : 50-66
- TEMPESTA E, JANIRI L, BIGNAMINI A, CHABAC S, POTGIETER A. Acamprosate and relapse prevention in the treatment of alcohol dependence : a placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol* 2000, **35** : 202-209
- VAILLANT GE. A long-term follow-up of male alcohol abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 243-9
- VAILLANT GE, MILOFSKY ES. Natural history of male alcoholism. IV. Paths to recovery. *Arch Gen Psychiatry* 1982, **39** : 127-133
- VOLPICELLI JR, ALTERMAN AI, HAYASHIDA M, O'BRIEN CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence [see comments]. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 876-880
- WHITWORTH AB, FISCHER F, LESCH OM, NIMMERRICHTER A, OBERBAUER H et coll. Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence [see comments]. *Lancet* 1996, **347** : 1438-1442
- WILSON A, DAVIDSON WJ, BLANCHARD R, WHITE J. Disulfiram implantation. A placebo-controlled trial with two-year follow-up. *J Stud Alcohol* 1978, **39** : 809-819
- WILSON A, DAVIDSON WJ, BLANCHARD R. Disulfiram implantation : a trial using placebo implants and two types of controls. *J Stud Alcohol* 1980, **41** : 429-436
- WILSON A, BLANCHARD R, DAVIDSON W, MCRAE L, MAINI K. Disulfiram implantation : a dose response trial. *J Clin Psychiatry* 1984, **45** : 242-247