

Pr Henri-Jean Aubin\*, Dr Amandine Luquiens\*, Pr Amine Benyamina\*

\* INSERM U669, Hôpital Paul Brousse, Université Paris-Sud, 12, avenue Paul-Vaillant-Couturier, F-94804 Villejuif Cedex.

Tél. : 01 45 59 39 51 – Courriel : henri-jean.aubin@pbr.aphp.fr

\*\* Centre d'enseignement, de recherche et de traitements des addictions, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Villejuif, France

Reçu août 2014, accepté mai 2015

# Approches pharmacologiques du trouble de l'usage d'alcool

## Maintien de l'abstinence ou contrôle de la consommation ?

### Résumé

Quels sont aujourd'hui les objectifs et les options pharmacologiques de la prise en charge du trouble de la dépendance à l'alcool ? Les autorités de santé ont validé la réduction de la consommation excessive d'alcool comme objectif intermédiaire dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool, le but ultime étant l'abstinence totale. Les médicaments ayant aujourd'hui une autorisation de mise sur le marché (AMM) visent surtout au maintien de l'abstinence ou à la prévention des rechutes : disulfirame, acamprosate, naltrexone. Le nal-méfène a été développé pour réduire la consommation chez des patients non sevrés, avec une prise à la demande, ce qui constitue un changement de paradigme dans le traitement de la dépendance à l'alcool. Depuis mars 2014, le baclofène peut être prescrit dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour maintenir une abstinence après sevrage ou pour réduire la consommation. D'autres médicaments comme l'oxybate de sodium (GHB), le topiramate et la gabapentine sont en cours d'évaluation et pourraient être d'autres options pour réduire la consommation d'alcool ou maintenir l'abstinence. Ainsi, on assiste à une évolution du dogme de l'abstinence totale et définitive, ouvrant la voie à la possibilité de réduire la consommation pour diminuer les risques associés.

### Mots-clés

Abstinence – Alcool – Dépendance – Prise en charge.

Paru en 2013, le DSM-5 (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition*) a adopté la définition du trouble de l'usage d'alcool qui rassemble les manifestations d'abus et de dépendance du DSM-IV en une seule dimension pouvant prendre plusieurs niveaux

### Summary

**Pharmacological approaches of the alcohol-use disorder. Abstinence maintenance or controlled drinking?**

Nowadays, what are the objectives and pharmacological options in the management of the alcohol-use disorder? The reduction of excessive alcohol consumption has been validated by the Health authorities as an intermediate objective in the management of alcohol dependence, total abstinence remaining the ultimate goal. Drugs with a market authorisation (MA) (i.e. disulfiram, acamprosate, naltrexone) are mainly indicated to maintain abstinence or prevent relapses. Nalmefene has been developed to reduce the alcohol consumption in non-detoxified patients on an 'as needed' prescription basis. This constitutes a paradigm shift in the treatment of alcohol dependence. Since March 2014, baclofen may be prescribed in the framework of a temporary recommendation for use to maintain abstinence after detoxification, or to reduce consumption. Other medicines such as sodium oxybate (GHB), topiramate and gabapentin are being tested and should be other options to reduce alcohol consumption or to maintain abstinence. Thus, there is a shift from the total and definite abstinence dogma to the possibility of alcohol reduction to diminish associated risks.

### Key words

Abstinence – Alcohol – Dependence – Management.

de sévérité. Cette définition introduit la notion d'un continuum, plus proche des réalités cliniques que l'approche strictement catégorielle qui prévalait jusque-là (1). Cette nouvelle classification ouvre à de nouvelles stratégies de prise en charge de la dépendance à l'alcool. Alors qu'his-

toriquement l'abstinence était considérée comme l'unique voie de sortie de la dépendance, on assiste depuis quelque temps à une évolution conceptuelle avec la réduction de la consommation comme approche thérapeutique possible, complémentaire de l'abstinence (2). Cette stratégie est d'ailleurs déjà appliquée par certains professionnels de santé, mais elle n'était pas encore recommandée par les agences sanitaires (3, 4). Les traitements pharmacologiques ou psychologiques orientés vers l'abstinence présentent un taux de succès limité. L'objectif d'abstinence totale n'est sans doute pas l'objectif de consommation qui convient à toutes les formes cliniques et de sévérité que peut revêtir le trouble de l'usage d'alcool ou la dépendance. Par ailleurs, l'abstinence d'alcool peut être vécue comme stigmatisant dans la culture occidentale (5). Le refus de l'abstinence est le premier obstacle limitant l'accès aux soins rapporté par les personnes souffrant de problèmes d'alcool (5). Ainsi, moins de 10 % des sujets ayant un trouble de l'usage d'alcool sont traités dans l'année (6). Parmi ceux se présentant vers un centre de soins spécialisé, la moitié seulement accepte l'abstinence en première intention (7, 8). Au final, de nombreux patients ne sont pas pris en charge.

La réduction de la consommation – ou consommation contrôlée – permet une approche plus personnalisée et ce principe est de plus en plus accepté par les professionnels de santé et les patients (2). Pour les sociétés savantes et les agences sanitaires en Europe (9, 10) et en Amérique du Nord (11), l'abstinence totale reste l'objectif à atteindre chez les patients les plus sévèrement atteints, mais l'on assiste à un changement de paradigme. On considère en effet que les traitements visant à réduire la consommation d'alcool sans passer par le sevrage chez la personne dépendante de l'alcool peuvent, pour certains aboutir, à une réduction satisfaisante et durable, et dans d'autres cas aider à amener finalement le patient à l'abstinence (11).

Dans ce sens, les recommandations européennes pour le développement de nouveaux médicaments proposent depuis 2010 deux objectifs alternatifs : 1) maintenir l'abstinence après sevrage et 2) réduire les dommages sans passer par le sevrage chez les patients qui refuseraient de s'engager dans l'abstinence. Les critères de réduction des dommages sont basés sur les seuils de sévérité proposés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), c'est-à-dire : soit de limiter le nombre de jours avec excès (> 60 g d'alcool par jour chez les hommes ou > 40 g/j chez les femmes), soit de ramener les patients à un risque faible (< 40 g/j chez les hommes ou < 20 g/j chez les femmes), soit de diminuer la consommation d'alcool de deux niveaux de risque (12). Ces seuils sont un peu différents de

ceux recommandés en France (jusqu'à présent de 30 g/j pour l'homme et 20 g/j pour la femme).

L'efficacité des traitements dans les études cliniques est généralement mesurée par la reprise du premier verre, le nombre de jours d'abstinence, le nombre de verres par jour, le nombre de jours de consommation excessive.

L'objectif de cet article est d'examiner la place des médicaments de l'alcool-dépendance dans ces deux approches : maintien de l'abstinence ou réduction de la consommation. Depuis les années 2000 et une meilleure connaissance des systèmes et processus neurobiologiques, des molécules nouvelles ou anciennes ont été développées. Certaines molécules déjà sur le marché ont été évaluées plus spécifiquement pour le maintien de l'abstinence, mais certaines visent déjà la réduction de la consommation. D'autres molécules sont en cours de développement ou d'enregistrement et devraient bientôt être disponibles.

## Les médicaments disponibles avec une AMM dans le traitement de la dépendance à l'alcool

---

Quatre médicaments ont actuellement une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans le traitement de l'alcool-dépendance (en dehors du sevrage) : le disulfirame (AMM en 1964), l'acamprosate (AMM en 1987), la naltrexone (AMM en 1996) et le nalméfène (Selincro® ; AMM en 2013).

### **Le disulfirame**

Le disulfirame est un vieux médicament sur le marché depuis les années 1960, indiqué dans la prévention des rechutes chez les patients dépendants de l'alcool. Une enquête non publiée menée en 2012 par l'Association nationale de prévention en alcoologie et addictologie (ANPAA) et le Collège professionnel des acteurs de l'addictologie hospitalière (COPA AH), sous l'égide de la Société française d'alcoologie (SFA), montre que ce médicament est peu prescrit par les professionnels de santé. Il est cependant efficace et son utilisation mériterait plus d'intérêt dans certaines situations (13). Concernant son mode d'action, le disulfirame est un inhibiteur de l'aldéhyde déshydrogénase, l'enzyme qui métabolise l'acétaldéhyde en acétate. L'accumulation d'acétaldéhyde dans l'organisme produit des symptômes aversifs (effets antabuse tels que malaise,

anxiété, troubles neurovégétatifs, hypotension artérielle). Ayant une action dissuasive, le disulfirame n'est donc pas un médicament destiné à la réduction de la consommation, mais plutôt au maintien de l'abstinence. Récemment, il a été montré qu'aux doses cliniques recommandées, le disulfirame pouvait inhiber la dopamine- $\beta$ -hydroxylase, enzyme qui convertit la dopamine en noradrénaline. Cependant, aucune étude n'a encore montré que cette voie était opérante dans le traitement des personnes dépendantes de l'alcool, bien que son rôle dans le traitement de la dépendance à la cocaïne ait été suggéré (14).

L'efficacité du disulfirame dans le maintien de l'abstinence a été démontrée dans des études en ouvert, mais elle n'a pas été confirmée dans les études en double aveugle. Ce médicament est sans doute le seul pour lequel les essais en double aveugle ne sont pas appropriés. En effet, si l'on admet que l'effet thérapeutique est porté par la menace d'un effet aversif, et non par l'effet pharmacodynamique du médicament (qui lui ne s'exerce que si le patient s'alcoolise), la menace devrait être équitablement répartie dans les deux bras de l'essai, chez les patients sous placebo comme chez ceux sous disulfirame. Dans ces conditions, aucune différence n'est à attendre entre les deux conditions de traitement (13). Ce n'est que dans les schémas d'étude en ouvert, quand les patients savent s'ils sont exposés au disulfirame (avec la menace d'une réaction aversive) ou s'ils sont dans la condition contrôle (sans menace), que l'on peut estimer l'efficacité du médicament. Une récente méta-analyse a confirmé l'absence de différence avec le placebo dans les essais en double aveugle et a montré une taille d'effet importante ( $g > 0,7$ ) dans les conditions en ouvert (15). Ce traitement est plutôt à réserver aux patients hautement motivés à maintenir l'abstinence. La supervision par un proche ou par une équipe médicale peut aider à l'adhésion du patient et à l'observance des prescriptions pour obtenir cet objectif.

### L'acamprosate

L'acamprosate est un modulateur des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) couplés aux canaux calciques (16). Il permet la restauration de la transmission GABAergique (inhibitrice), diminue la transmission glutamatergique (excitatrice) et, in fine, module la libération de la dopamine. Il diminue également le flux calcique entrant dans les neurones. Il est utilisé pour aider au maintien de l'abstinence et 88 % des alcooliques interrogés déclarent l'utiliser au moins de temps en temps (données de la SFA, non publiées). L'efficacité de l'acamprosate a été confirmée

par plusieurs méta-analyses d'essais cliniques visant le maintien de l'abstinence après sevrage (17-19). Alors que le risque de reprise d'un premier verre est réduit entre 9 et 22 % par rapport au placebo, le risque de rechute après un premier verre n'est pas significatif dans les études contre placebo (17). Le nombre de jours d'abstinence est augmenté de 11 % par rapport au placebo. L'acamprosate a donc une efficacité avérée dans le maintien d'une abstinence stricte (apparition d'un premier verre après sevrage), mais a peu d'effets pour prévenir une rechute en cas de consommation accidentelle.

### La naltrexone

Bien que la naltrexone ait une certaine affinité pour le récepteur opioïde  $\kappa$  (kappa), son principal effet pharmacologique sur la consommation d'alcool passe par le blocage du récepteur opioïde  $\mu$  (16, 20). L'antagonisme du récepteur opioïde  $\mu$  a pour effet de bloquer le renforcement positif de l'alcool, alors que l'antagonisme du récepteur opioïde  $\kappa$  a pour effet de bloquer le renforcement négatif (21). Ainsi, il a été montré que la naltrexone pouvait réduire le "buzz" ou l'effet plaisant de l'alcool, manifestation du renforcement positif de l'alcool (22). Les effets des médicaments sur les récepteurs opioïdes  $\mu$  ou  $\kappa$  peuvent expliquer les particularités des différents médicaments sur le *craving* de récompense (*reward craving*) ou sur le *craving* de soulagement (*relief craving*).

La naltrexone a une AMM pour le traitement de la dépendance à l'alcool depuis le milieu des années 1990. La plupart des alcooliques interrogés (78 %) déclare l'utiliser au moins de temps en temps (données de la SFA, non publiées). L'efficacité de la naltrexone dans le traitement de la dépendance à l'alcool a été confirmée par une méta-analyse Cochrane des études cliniques. Le risque de rechute chez le patient ayant repris un verre après le sevrage est réduit de façon significative, entre 4 % et 20 %, par rapport au placebo. La naltrexone a en revanche un effet très modeste dans la réduction du risque de reprise d'un premier verre par rapport au placebo (17, 19, 23). La naltrexone montre donc une efficacité certaine dans la prévention de la rechute définie en l'occurrence par tout épisode de consommation excédant quatre verres chez l'homme ou trois verres chez la femme (des verres américains, contenant 14 g d'éthanol). En revanche, ce médicament semble avoir peu d'efficacité dans le maintien d'une abstinence stricte. Après sevrage, il semble surtout prévenir la rechute en cas de consommation accidentelle. Ces résultats sont concordants avec l'observation d'une proportion plus

importante d'essais cliniques positifs avec la naltrexone lorsque le traitement visait la réduction de la consommation et une proportion moins importante lorsqu'il visait l'abstinence (24). Ceci pourrait ouvrir la voie de l'utilisation de la naltrexone dans la réduction de la consommation d'alcool chez les individus dépendants de l'alcool.

### **Le nalméfène**

Le nalméfène (Selincro®) est un autre modulateur opioïde. Hormis son antagonisme des récepteurs opiacés  $\mu$ , cette molécule est caractérisée par un agonisme partiel des récepteurs  $\kappa$  avec une très forte affinité (25). L'affinité pour les récepteurs  $\delta$  est faible. Ces propriétés pharmacodynamiques pourraient permettre à cette molécule de réduire les processus de récompense, mais aussi la dysphorie induite par la consommation chronique d'alcool (consommation par apaisement). Le nalméfène a obtenu son AMM en 2013 dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation à risque élevé (c'est-à-dire  $> 60$  g/j pour les hommes et  $> 40$  g/j pour les femmes), ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat. Le nalméfène a été développé pour être pris à la demande, c'est-à-dire chaque jour où le patient anticipe un risque de consommer de l'alcool. Il est commercialisé en France depuis septembre 2014. La mise à disposition de ce nouveau médicament constitue un changement de paradigme dans la prise en charge du patient dépendant de l'alcool, puisqu'il vise la réduction de la consommation sans passer par un sevrage et sans forcément rechercher l'abstinence.

Son efficacité a été démontrée dans des essais cliniques répondant aux recommandations de l'Agence européenne du médicament (9). À ce jour, deux études pivots ont été publiées (26, 27). L'analyse poolée de ces deux études a montré que le nalméfène permet de réduire de façon significative le nombre de jours de consommation excessive ( $- 2,3$  j/mois après six mois de traitement,  $p = 0,0021$ ) et la consommation moyenne d'alcool ( $- 14,3$  g/j,  $p = 0,0001$ ) par rapport au placebo (28). Dans le groupe traité par nalméfène, le nombre de jours de consommation excessive par mois est passé de 22,9 à 10,3 et la consommation moyenne d'alcool de 107,7 à 42 g/j. L'efficacité du nalméfène est obtenue dès le premier mois de traitement et est maintenue à six et 12 mois.

Les études "nalméfène" confortent l'intérêt d'un accompagnement psychosocial personnalisé systématique, quel

que soit le médicament utilisé. Car au-delà de leurs effets pharmacologiques propres, les médicaments représentent un outil supplémentaire de médiation avec le patient.

## **Médicaments disponibles hors AMM**

Deux médicaments GABAergiques sont actuellement commercialisés dans d'autres indications et pourraient obtenir prochainement une AMM pour le maintien de l'abstinence ou la réduction de la consommation d'alcool.

### **Le baclofène**

Le baclofène est un agoniste des récepteurs cérébraux GABA<sub>B</sub>, utilisé depuis plus de 30 ans comme myorelaxant et antispastique, notamment dans la sclérose en plaque et d'autres pathologies neurologiques, à la dose usuelle de 30 mg/j et jusqu'à 120 mg/j dans certains cas. Plusieurs essais randomisés ont testé l'efficacité du baclofène à la dose de 30 mg/j contre placebo dans le maintien de l'abstinence après sevrage chez des patients alcoolo-dépendants (29-31). Les deux études italiennes ont montré des résultats très encourageants, alors que l'étude américaine n'a pas retrouvé de différence entre le baclofène et le placebo. En 2008, la parution d'un livre "grand public" intitulé *Le dernier verre* (32) a propulsé le baclofène sur le devant de la scène. Dans son livre, Ameisen raconte comment il a pu obtenir un total apaisement de son désir d'alcool et l'interruption de sa consommation avec un traitement par baclofène à hautes doses, jusqu'à 270 mg/j. Ce livre faisait suite à un article publié quelques années plus tôt par le même auteur dans une revue spécialisée (33). Depuis ces publications, le traitement a été adopté hors AMM par de nombreux patients et médecins en France, mais parfois à hautes doses. L'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) estime qu'environ 50 000 patients ont été pris en charge pour une dépendance à l'alcool traitée par le baclofène depuis 2008, dont 22 000 nouvelles prises en charge en 2012 (34). D'après une enquête de la SFA, la dose moyenne prescrite hors AMM était de  $109,5 \pm 43,6$  mg/j et la dose maximale prescrite par les médecins de  $188 \pm 93,3$  mg/j (35).

Dans une étude rétrospective en ouvert, l'efficacité du baclofène prescrit à dose croissante sans limite supérieure de dose a montré une diminution de la consommation sans effort du *craving* chez plus de 90 % des patients suivis pendant deux ans (36). De nombreux patients ont réduit leur consommation d'alcool quotidien, mais

souvent après une période de temps assez longue. La sécurité d'emploi du baclofène à haut dosage reste cependant imparfaitement connue, et les effets indésirables ne sont pas toujours discernables des symptômes de la dépendance à l'alcool (37). Une recherche des essais cliniques en cours sur [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) montre 11 essais : un à dose non précisée (NCT01751386), six à 30 mg/j (NCT01002105, NCT00614328, NCT00877734, NCT01008280, NCT01980706, NCT00525252), un à 75 mg/j (NCT01711125), un à 90 mg/j (NCT01266655), un à 180 mg/j (étude Alpadir, NCT01738282) et un à 300 mg/j (étude Bacloville, NCT01604330).

Dans l'attente des résultats de ces études, le baclofène ne bénéficie toujours pas d'AMM dans l'alcool-dépendance. Cependant, la prescription est encadrée par une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) depuis mars 2014, avec déclaration et suivi en ligne des patients. La prescription est ainsi autorisée dans les deux objectifs de maintien de l'abstinence après sevrage ou de réduction de la consommation, sans sevrage préalable, chez des patients en échec avec les traitements indiqués dans ces deux indications et dans le respect des contre-indications telles que des troubles neurologiques ou psychiatriques graves (épilepsie ou antécédents de crises comitiales, schizophrénie, troubles bipolaires, dépression sévère), une addiction à une autre substance que le tabac ou l'alcool, ou une insuffisance rénale ou hépatique sévère. La posologie quotidienne initiale doit être débutée à 15 mg/j avant une augmentation très progressive (+ 5 mg/j, puis + 10 mg/j) par paliers de deux-trois jours, ou d'une semaine en cas d'apparition d'effets secondaires, jusqu'à l'obtention d'une éventuelle réponse clinique (effet attendu). Cette réponse et son délai d'apparition sont très variables d'un patient à l'autre et nécessitent un suivi rapproché. Selon la survenue d'effets indésirables, la posologie pourra être stabilisée ou diminuée progressivement. À partir de la posologie de 120 mg/j, un deuxième avis par un collègue expérimenté dans la prise en charge de l'alcool-dépendance doit être sollicité. Pour toute posologie supérieure à 180 mg/j, un avis collégial au sein d'un centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie est requis. Dans le cadre de cette RTU, la posologie de 300 mg/j ne devra jamais être dépassée. La pharmacovigilance de ce traitement, notamment à forte dose, est encore peu connue en raison notamment d'une sous-notification des effets indésirables auprès des centres de pharmacovigilance. Il est rappelé également que le sevrage brutal de ce traitement à forte dose peut être dangereux.

### L'oxybate de sodium (GHB)

L'oxybate de sodium (acide gamma-hydroxybutyrique) est un composé endogène, métabolite du GABA, qui agit sur les récepteurs GABA<sub>B</sub>, GABA<sub>A</sub> et sur un récepteur propre (récepteur GHB). À doses supra-physiologiques, ses effets passeraient notamment par le récepteur GABA<sub>B</sub>. Le risque addictogène lié à son utilisation serait médié par son action sur le récepteur GABA<sub>A</sub> (comme pour les benzodiazépines). Il est utilisé depuis longtemps, notamment par voie intraveineuse comme anesthésiant. Il est aussi indiqué dans de nombreux pays dans le traitement de la narcolepsie-cataplexie. Son activité contre l'alcool est connue depuis le début des années 1970 et il est commercialisé depuis une vingtaine d'années dans le traitement de la dépendance à l'alcool en Italie et en Autriche. Une méta-analyse des essais cliniques menées jusqu'en 2009 confirme que le GHB est efficace dans le traitement du syndrome de sevrage alcoolique et dans la prévention des rechutes après trois mois de sevrage. Il présente une meilleure efficacité que la naltrexone ou le disulfirame dans le maintien de l'abstinence et serait meilleur que le disulfirame pour la prévention du *craving* (38). Ces résultats portent cependant sur un nombre limité de patients (648 patients de 13 essais cliniques) et doivent être confirmés. Il est actuellement en cours d'évaluation dans une étude clinique de phase IIb dans le maintien de l'abstinence. Mais il y a peu de données sur une éventuelle efficacité dans la réduction de la consommation.

### Autres options hors AMM

Les médicaments les plus prometteurs disponibles hors AMM pour réduire la consommation d'alcool sont deux antiépileptiques : le topiramate et la gabapentine. Leurs actions sont multiples, et cette multiplicité d'actions pourrait sous-tendre leur efficacité thérapeutique. Une récente méta-analyse suggère que le topiramate pourrait être aussi efficace dans le maintien de l'abstinence que dans la réduction du nombre de jours de consommation excessive, avec des tailles d'effet relativement importantes ( $g > 0,4$ ) (39). La gabapentine a montré récemment un effet significatif aussi bien dans le maintien de l'abstinence que dans la réduction du nombre de jours de consommation excessive (40).

Un autre traitement, l'ondansetron est également en cours d'évaluation. C'est un antagoniste du récepteur 5-HT<sub>3</sub> à la sérotonine qui a obtenu son AMM en 1990 pour le

traitement des nausées et vomissements post-opératoires ou induits par les chimiothérapies ou radiothérapies émétisantes. Ce médicament a montré son efficacité pour réduire la consommation d'alcool sur un profil de patients souffrant d'alcoolisme à début précoce (41).

La multiplicité des modes d'action renforce le fait que la consommation d'alcool perturbe de nombreux systèmes et que l'action thérapeutique sur un seul système peut se révéler insuffisante chez certains patients. Au-delà du double diagnostic, une caractérisation de certains traits de personnalité ou d'endophénotype, comme l'impulsivité, pourrait s'avérer efficace. Ainsi, l'association avec d'autres médicaments qui modifie la dopamine (modafinil, aripiprazole) pourrait s'avérer efficace sur des paramètres comme le *craving*, la durée de l'abstinence, le délai de la rechute et le nombre de jours de forte consommation.

## Discussion et conclusion

Il existe quelques médicaments efficaces disponibles dans le traitement de la dépendance à l'alcool. Ceux-ci ont surtout été développés dans le but du maintien de l'abstinence ou la prévention des rechutes après sevrage, à une époque où l'abstinence totale était l'unique objectif proposé. On assiste depuis quelque temps à un changement de paradigme dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool. Les sociétés savantes et les autorités sanitaires considèrent que la réduction d'alcool est un objectif acceptable chez de nombreux patients. Cette orientation est confirmée par une analyse récente de la littérature scientifique qui montre que les produits pharmaceutiques destinés au traitement de la dépendance à l'alcool sont maintenant plus souvent utilisés ou développés dans le but de réduire la consommation d'alcool (42). Alors que les stratégies de réduction de consommation ne sont pas encore officiellement introduites dans les recommandations de bonne pratique en France, le principe de la réduction importante de consommation d'alcool sans forcément viser l'abstinence est demandé par de nombreux patients et de plus en plus accepté par les professionnels de santé.

Actuellement, deux médicaments semblent s'adresser exclusivement aux patients visant le maintien de l'abstinence après une période de sevrage : le disulfirame et l'acamprosate. Un médicament (le nalméfène) a été spécifiquement développé pour être proposé à des patients alcoolodépendants désirant réduire leur consommation sans passer par une phase de sevrage. Le baclofène est actuellement proposé dans les deux indications dans le

cadre de la RTU. La naltrexone peut être utilisée dans le cadre de son AMM dans la prévention de la rechute (maintien de l'abstinence), mais semble avoir une place dans la réduction de la consommation. Le GHB n'a pour l'instant été étudié que dans l'objectif du maintien de l'abstinence après sevrage. D'autres médicaments, comme le topiramate ou la gabapentine, peuvent avoir un intérêt hors AMM aussi bien dans le maintien de l'abstinence que dans la réduction de la consommation. L'élargissement récent de la palette pharmacothérapeutique à la réduction de la consommation devrait faciliter l'accès des personnes dépendantes de l'alcool à une offre diversifiée. ■

**Remerciements.** – Les auteurs remercient les laboratoires Lundbeck pour leur support financier, ainsi que la société Grey Healthcare pour son assistance éditoriale.

**Contributions des auteurs.** – Chacun des auteurs a contribué à la rédaction ou à la révision du manuscrit.

**Conflits d'intérêt.** – H.-J. Aubin déclare avoir participé au cours des trois dernières années à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activités de conseil, conférences, colloques) pour les entreprises Bioprojet, D&A Pharma, Ethypharm, Lundbeck, Merck-Serono, Novartis et Pfizer. A. Luquiens a bénéficié d'un financement de frais de congrès par les laboratoires Lundbeck. A. Benyamina est actuellement membre du board des laboratoires Lundbeck. Il a également fait des conférences organisées par BMS, Otsuka, Euthérapie et RB France.

H.J. Aubin, A. Luquiens, A. Benyamina  
Approches pharmacologiques du trouble de l'usage d'alcool :  
maintien de l'abstinence ou contrôle de la consommation ?  
*Alcoologie et Addictologie*. 2015 ; 37 (3) : 205-211

## Références bibliographiques

1 - Aubin HJ, Auriacombe M, Reynaud M, Rigaud A. Implication pour l'alcoologie de l'évolution des concepts en addictologie. De l'alcoolisme au trouble de l'usage d'alcool. *Alcoologie et Addictologie*. 2013 ; 35 (4) : 309-16.

- 2 - Luquiens A, Reynaud M, Aubin HJ. Is controlled drinking an acceptable goal in the treatment of alcohol dependence? A survey of French alcohol specialists. *Alcohol Alcohol*. 2011 ; 46 (5) : 586-91.
- 3 - Société Française d'Alcoologie. Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant. Conférence de consensus. *Alcoologie et Addictologie*. 1999 ; 21 (25) : 15-2205.
- 4 - Société Française d'Alcoologie. Modalités de l'accompagnement du sujet alcoolodépendant après un sevrage. Conférence de consensus. *Alcoologie et Addictologie*. 2001 ; 23 (2) : 109-388.
- 5 - Substance Abuse and Mental Health Services Administration. The NSDUH report: Alcohol treatment: need, utilization, and barriers. Rockville, MD : Office of Applied Studies ; 2009 April 9.
- 6 - Kohn R, Saxena S, Levav I, Saraceno B. The treatment gap in mental health care. *Bull World Health Organ*. 2004 ; 82(11) : 858-66.
- 7 - Adamson SJ, Sellman JD. Drinking goal selection and treatment outcome in out-patients with mild-moderate alcohol dependence. *Drug and Alcohol Review*. 2001 ; 20 (4) : 351-9.
- 8 - Hodgins DC, Leigh G, Milne R, Gerrish R. Drinking goal selection in behavioral self-management treatment of chronic alcoholics. *Addict Behav*. 1997 ; 22 (2) : 247-55.
- 9 - European Medicines Agency. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. EMA/CHMP/EWP/20097/2008. London : EMA ; 2008.
- 10 - National Institute for Health and Care Excellence. NICE clinical guideline 115. Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. London : NICE ; 2011. <http://publications.nice.org.uk/alcohol-use-disorders-diagnosis-assessment-and-management-of-harmful-drinking-and-alcohol-cg115>.
- 11 - National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Helping patients who drink too much. Clinician guideline. Bethesda : NIAAA ; 2007. <http://www.niaaa.nih.gov/>.
- 12 - World Health Organisation. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. WHO/MSD/MSB/00.4. Genève : WHO ; 2000.
- 13 - Skinner MD, Coudert M, Berlin I, Passeri E, Michel L, Aubin HJ. Effect of the threat of a disulfiram-ethanol reaction on cue reactivity in alcoholics. *Drug Alcohol Depend*. 2010 ; 112 (3) : 239-46.
- 14 - Gaval-Cruz M, Weinschenker D. Mechanisms of disulfiram-induced cocaine abstinence: antabuse and cocaine relapse. *Mol Interv*. 2009 ; 9 (4) : 175-87.
- 15 - Skinner MD, Lahmek P, Pham H, Aubin HJ. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *PLOS ONE*. 2014 ; 9 (2) : e87366.
- 16 - Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Biochem Pharmacol*. 2008 ; 75 (1) : 34-56.
- 17 - Rösner S, Leucht S, Leher P, Soyka M. Acamprosate supports abstinence, naltrexone prevents excessive drinking: evidence from a meta-analysis with unreported outcomes. *J Psychopharmacol*. 2008 ; 22 (1) : 11-23.
- 18 - Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Leher P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 ; (9) : CD004332.
- 19 - Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K, Finney JW. Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addiction*. 2013 ; 108 (2) : 275-93.
- 20 - Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci*. 2005 ; 8 (11) : 1445-9.
- 21 - Heilig M, Thorsell A, Sommer WH, Hansson AC, Ramchandani VA, George DT, Hommer, Barr CS. Translating the neuroscience of alcoholism into clinical treatments: from blocking the buzz to curing the blues. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 ; 35 (2) : 334-44.
- 22 - King AC, Volpicelli JR, Frazier A, O'Brien CP. Effect of naltrexone on subjective alcohol response in subjects at high and low risk for future alcohol dependence. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997 ; 129 (1) : 15-22.
- 23 - Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 ; (12) : CD001867.
- 24 - Pettinati HM, O'Brien CP, Rabinowitz AR, Wortman SP, Oslin DW, Kampman KM, Dackis CA. The status of naltrexone in the treatment of alcohol dependence: specific effects on heavy drinking. *J Clin Psychopharmacol*. 2006 ; 26 (6) : 610-25.
- 25 - Bart G, Schluger JH, Borg L, Ho A, Bidlack JM, Kreek MJ. Nalmefene induced elevation in serum prolactin in normal human volunteers: partial kappa opioid agonist activity? *Neuropsychopharmacology*. 2005 ; 30 (12) : 2254-62.
- 26 - Mann K, Bladström A, Torup L, Gual A, van den Brink W. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry*. 2013 ; 73 (8) : 706-13.
- 27 - Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K, ESENSE 2 Study Group. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 ; 23 (11) : 1432-42.
- 28 - Van den Brink W, Aubin HJ, Bladström A, Torup L, Gual A, Mann K. 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 (5) : 570-8. Erratum in : *Alcohol Alcohol*. 2013 ; 48 (6) : 746.
- 29 - Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, Agabio R, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol*. 2002 ; 37 (5) : 504-8.
- 30 - Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, Abenavoli L, D'Angelo C, Caputo F, Zambon A, Haber PS, Gasbarrini G. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007 ; 370 (9603) : 1915-22.
- 31 - Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010 ; 34 (11) : 1849-57.
- 32 - Ameisen O. Le dernier verre. Paris : Denoël ; 2008.
- 33 - 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 (2) : 147-50.
- 34 - Agence Nationale de Santé du Médicament. Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé. Compte rendu de la réunion du 4 juillet 2013. Paris : ANSM ; 2013. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/693a562657d53e271bf6836f9ce03f57.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/693a562657d53e271bf6836f9ce03f57.pdf).
- 35 - Paille F, Fleury B, Cottencin O, Benyamina A, Aubin HJ. Off-label baclofen prescribing practices among French alcohol specialists: results of a national online survey. *PLOS ONE*. 2014 ; 9 (6) : e98062.
- 36 - De Beaurepaire R. Suppression of alcohol dependence using baclofen: a 2-year observational study of 100 patients. *Front Psychiatry*. 2012 ; 3 : 103.
- 37 - Agence Nationale de Santé du Médicament. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012013023. Compte rendu de la séance du 16 avril 2013. Paris : ANSM ; 2013. <http://www.baclofene.org/baclofene/reunion-du-comite-technique-de-pharmacovigilance-ct012013023>.
- 38 - Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, Brambilla R, Faggiano F. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for treatment of alcohol withdrawal and prevention of relapses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 ; (2) : CD006266.
- 39 - Blodgett JC, Del Re AC, Maisel NC, Finney JW. A meta-analysis of topiramate's effects for individuals with alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014 ; 38 (6) : 1481-8.
- 40 - Mason BJ, Quello S, Goodell V, Shadan F, Kyle M, Begovic A. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014 ; 174 (1) : 70-7.
- 41 - Johnson BA, Roache JD, Javors MA, DiClemente CC, Cloninger CR, Prihoda TJ, Bordnick PS, Ait-Daoud N, Hensler J. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000 ; 284 (8) : 963-71.
- 42 - Aubin HJ, Daeppen JB. Emerging pharmacotherapies for alcohol dependence: a systematic review focusing on reduction in consumption. *Drug Alcohol Depend*. 2013 ; 133 (1) : 15-29.