

# Prise en charge thérapeutique et stratégie à long terme chez le malade alcoolo-dépendant

## MODULE 4

Louis-Philippe FIDELI, Michel LEJOYEUX

Psychiatrie, CHU Louis Mourier, 178, rue des Renouillers, 92700 Colombes.

## TABLE DES MATIÈRES

### LA PSYCHOTHÉRAPIE

- Principes de relation de soutien
- Le soutien familial
- L'aide sociale et financière
- La psychanalyse
- Les psychothérapies de groupe
- Les psychothérapies cognitivo-comportementales
- Les mouvements d'anciens buveurs

### LES TRAITEMENTS CHIMIOTHÉRAPIQUES DE L'ENVIE DE BOIRE

- Les antabuses
- L'acamprosate
- La naltrexone

## CONTENTS

### Long-term treatment of alcohol dependence

#### PSYCHOTHERAPIC APPROACHES

- Supportive therapy
- Familial help
- Social help
- Psychoanalysis
- Group therapy
- Cognitive behavioral therapy
- Self help groups

#### MEDICAL TREATMENT OF CRAVING

- Disulfiram
- Acamprosate
- Naltrexone

Les objectifs généraux du traitement à long terme des conduites alcooliques sont universellement admis :

- favoriser, en aidant le sujet à initier et à maintenir à long terme un sevrage total d'alcool,
- améliorer la qualité de vie, altérée par l'alcoolisation abusive dans tous les domaines,
- améliorer l'état de santé physique et mental,
- restaurer un statut familial et professionnel,
- favoriser une insertion ou une réinsertion sociale.

Ces principes généraux ne sont plus guère discutés. Il s'agit moins en fait d'un traitement que d'une prise en charge, souvent multidisciplinaire, dont le succès repose sur l'adhésion du sujet, la constance de sa motivation, la confiance placée dans le ou les thérapeutes, la continuité d'un suivi et donc la qualité de la relation thérapeutique et son maintien à long terme.

Il est utile qu'existe, pour le malade, un « référent » permanent. Ce peut être, dans bien des cas, un praticien consulté à l'occasion d'une complication médicale de la conduite de dépendance. Les conceptions actuelles, en France comme ailleurs, privilégient aussi la notion d'une équipe ou d'un « réseau de soins alcooliques ». Cette prise en charge en réseau favorise la souplesse et l'adaptation des différents intervenants.

Le traitement à long terme de la conduite alcoolique nécessite donc l'utilisation, simultanée ou successive, de différentes méthodes thérapeutiques. Les traitements chimiothérapeutiques (traitement de l'envie de boire et des troubles psychiatriques associés), la psychothérapie (soutien ou techniques spécifiques d'aide au maintien de l'abstinence), les aides sociales, les aides familiales et les groupes d'anciens malades représentent les principaux

outils thérapeutiques. Aucune de ces méthodes de soin n'a fait la preuve d'une efficacité supérieure ou spécifique : leur association, simultanée ou successive, est le plus souvent nécessaire.

Le pré-requis de toute prise en charge de l'alcoolisme réside, par ailleurs, dans la conviction sincère du thérapeute :

- du fait que l'alcoolo-dépendance est une authentique maladie, définie par des symptômes et des critères précis, radicalement différente de la consommation d'alcool normale ou sociale,
- qu'il s'agit d'un trouble dont l'évolution peut être améliorée par de nombreux traitements qui imposent tous l'institution et le maintien d'un sevrage le plus prolongé et le plus complet possible,
- que chacun des praticiens, sollicité de manière directe ou indirecte, peut améliorer l'évolution d'une conduite de dépendance.

## La psychothérapie

### Principes de relation de soutien

Ce soutien psychothérapeutique peut et doit être assumé par tout thérapeute, généraliste, spécialiste, psychiatre ou psychologue. Il implique le maintien d'une relation thérapeutique marquée par les principes de directivité relative, réassurance, revalorisation et déculpabilisation. Il lutte contre les réactions de découragement et de désespoir, fréquentes chez l'alcoolo-dépendant, notamment lors des réalcoolisations et des rechutes.

Le premier objectif de cette aide consiste à renforcer la motivation du malade et le maintien de l'abstinence. La dépen-

dance crée une situation où la consommation d'alcool devient le principal centre d'intérêt du sujet et son occupation essentielle. L'abstinence impose ainsi des réaménagements profonds du style de vie : ceci concerne le quotidien, la fréquentation des cafés, les amitiés nouées autour de l'alcool, les relations professionnelles, les loisirs, la vie familiale marquée par les crises, mais aussi les implications affectives et sexuelles souvent complexes que rythmaient les alternances d'alcoolisations et de sevrages. Il est essentiel qu'au fil de l'abstinence d'alcool se développent ou se recréent de nouvelles relations sociales, des loisirs différents, et qu'un nouveau rôle familial, nécessairement modifié par le sevrage, puisse être assuré par le sujet. L'accompagnement du sujet dans cette entreprise est l'un des objectifs de la relation de soutien : sans directivité excessive, mais aussi avec netteté, le malade peut être conseillé dans l'orientation de ses choix, dont l'opportunité et parfois les risques peuvent être analysés avec lui [1].

## Le soutien familial

Le malade alcoolo-dépendant, au décours du sevrage, doit réapprendre à vivre dans sa famille, sans alcool, et à renouer des liens avec son conjoint et ses enfants. Les périodes de dépendance ont, dans la majorité des cas, profondément altéré les relations familiales ainsi que l'image du malade au sein de sa famille. Une écoute et des séances de conseil, pour le couple et pour le reste de la famille favorisent donc le maintien de l'abstinence.

## L'aide sociale et financière

La plupart des sujets alcoolo-dépendants présentent des difficultés financières et professionnelles durables. Il est donc nécessaire de les aider dans ce domaine, de les guider par exemple dans la recherche d'un emploi et dans l'acquisition d'une autonomie financière. Le rôle des travailleurs sociaux, intégrés aux équipes de soins alcoolologiques, est ici primordial. L'alcoolisme peut avoir entraîné un isolement social grave (rupture conjugale, perte de l'emploi et parfois perte du logement). Cette situation de précarité sociale, facteur majeur de rechutes précoces, incite au recours à des structures médico-sociales spécifiques (foyers de réinsertion, hôpitaux de jour spécialisés, soutien social permanent).

## La psychanalyse

L'alcoolo-dépendance n'est pas une indication classique de thérapie analytique. Quand les malades dépendants sont pris en charge dans un cadre analytique, les règles de la « cure type » leur sont peu applicables, tout au moins tant que dure l'intoxication. De Mijolla et Shemtoub [2] soulignaient la nécessité d'aménagements dans la technique psychothérapique. Ils suggèrent d'aborder avec le malade, au contraire des attitudes habituelles, la relation à l'alcool, et de centrer au départ la thérapie sur le secteur alcoolique du Moi. « La principale modification », écrivait Lévy [3], « des psychothérapies analytiques proposées aux alcooliques consiste à centrer dans un premier temps les préoccupations du thérapeute et du patient sur le comportement d'alcoolisation lui-même et non sur les causes de ce comportement. Si l'alcoolisation est incontrôlée, les progrès de l'insight seront inutiles. La reconstruction du passé, dans une perspective analytique, ne sera possible et souhaitable que lorsque le malade pourra rester sobre de manière plus ou moins stable. »

## Les psychothérapies de groupe

Les thérapies de groupe sont des groupes informels ou des thérapies fondées sur les principes de la psychanalyse ou de

l'analyse transactionnelle. Elles permettent l'échange, la mise en commun d'expériences, de réflexions, notamment sur la maladie alcoolique, son évolution, son traitement. Elles peuvent avoir une fonction préparatoire à une thérapie individuelle [4]. Les thérapies de groupe favorisent l'implication personnelle des alcooliques et réduisent le déni. Le groupe permet aussi un meilleur contrôle des réactions impulsives, des rebonds anxieux, des conduites suicidaires.

## Les psychothérapies cognitivo-comportementales

Les thérapies comportementales individuelles ou de groupe sont de plus en plus développées dans le champ des conduites alcooliques. La thérapie comportementale individuelle a pour but, chez l'alcoolique, d'obtenir l'extinction du comportement pathologique d'alcoolisation. Le premier temps du traitement consiste à déterminer les situations dans lesquelles le malade s'alcoolise ainsi que ses attentes concernant l'alcoolisation. Quand les rechutes alcooliques sont très directement liées à des situations de tentation ou de stress que le malade ne peut négocier, une approche comportementale visant à la prévention des rechutes est particulièrement utile. Le thérapeute tend ensuite à apprendre au malade des alternatives comportementales ne lui permettant pas de s'alcooliser en même temps. Le sujet modifie son mode de vie et adopte des comportements qui, lors des situations à risque, lui permettent d'échapper à l'alcoolisation. Une autre forme de renforcement consiste à procurer des gratifications familiales, sociales et environnementales aux sujets qui ne s'alcoolisent pas. Les attentes cognitives concernant l'alcoolisation peuvent aussi être modifiées tout en permettant au patient de développer son habileté sociale par une « restructuration cognitive ».

Sobell et al. [5] ont comparé chez 70 malades alcooliques les effets d'une thérapie comportementale à ceux d'une prise en charge plus classique associant chimiothérapie, thérapie de groupe et participation à des réunions des Alcooliques Anonymes. La thérapie comportementale consistait en 17 séances se déroulant dans une pièce simulant un bar ou un salon. Le malade recevait des chocs dermiques en cas de consommation d'alcool pendant les séances. Cette thérapie a amélioré l'adaptation sociale des malades d'une manière plus importante que les traitements classiques.

Monti et al. [6] ont comparé les effets d'une thérapie cognitivo-comportementale centrée sur le contrôle de l'abstinence à un soutien sans aide comportementale chez 34 malades alcoolo-dépendants. Les séances de thérapie comportementale apprenaient au malade à identifier les situations à haut risque d'alcoolisation, à résister aux facteurs déclenchant l'envie de boire, à acquérir des stratégies d'adaptation à l'envie de boire dans les situations à risque. Les malades traités par thérapie comportementale étaient restés abstinents plus de jours et avaient moins rechuté à 3 mois.

Uehlinger [7] a proposé une traduction française du guide de thérapie comportementale de l'alcoolisme de P. Monti [6]. Ce manuel définit des étapes codifiées de l'aide au maintien de l'abstinence (évaluation des problèmes, faire face aux besoins et aux envies de boire, gestion des pensées d'alcool, savoir refuser une invitation à boire...). Il propose une phase d'explication : « Vous allez pouvoir rester sobre si vous pouvez établir de manière plus efficace les problèmes qui pourraient avoir un lien direct avec une rechute ». Cette explication est suivie d'exercices pratiques.

Relevez la liste de vos problèmes parmi les points suivants :

— Problèmes avec ma famille ou des amis proches (manque de communication ou de discussions avec le conjoint ou avec un ami proche).

— Solitude (lorsque vous n'êtes pas au travail, vous êtes à la maison seul et vous regardez la télévision, ou autres situations...).

— Colère (de petites choses semblent beaucoup vous gêner et vous êtes fréquemment en colère).

— Anxiété ou tension (vous vous sentez tendu ou anxieux lorsque vous devez rencontrer de nouvelles personnes ou quand vous vous trouvez dans des situations inhabituelles ou autres situations de tension...).

— Tentation de boire sur pression sociale (un ami ou une autre personne vous offre à boire).

## Les mouvements d'anciens buveurs

Les mouvements d'anciens buveurs reposent sur le principe d'un soutien non médical des malades alcooliques par des alcooliques abstinentes, à partir de leur expérience personnelle de la maladie. Les principes généraux sont l'entraide, l'identification à l'alcoolique « guéri » ou « stabilisé » favorisant la motivation au sevrage, le soutien relationnel du sujet et de sa famille. L'efficacité des mouvements d'anciens buveurs dépend de l'adhésion au groupe et à l'« idéologie » du mouvement. Les mouvements néphalistes les plus développés en France sont les Alcooliques Anonymes, la Croix Bleue, la Croix d'Or et Joie et Santé. Les indications de ces mouvements ont été étudiées dans d'autres mises au point [8].

## Les traitements chimiothérapeutiques de l'envie de boire

### Les antabuses

La principale molécule utilisée est le disulfirame. L'effet antabuse induit par le disulfirame repose sur l'inhibition de l'acétaldéhyde-déshydrogénase, entraînant l'augmentation du taux plasmatique d'acétaldéhyde en cas d'ingestion d'alcool ainsi qu'un flush facial, des céphalées, des sueurs, des nausées, une tachycardie et une hypotension. Le disulfirame existe sous deux formes commercialisées : le TTD B3 B4®, et l'Espéral® (comprimés sécables dosés à 0,50 g ou comprimés pour implants dosés à 0,10 g).

Si l'efficacité à long terme des traitements antabuses est discutée, la prescription de disulfirame apparaît cependant au long cours comme l'un des facteurs favorables de l'évolution [9]. Il faut remarquer, toutefois, que ces évaluations comportent un biais de sélection : les malades sous disulfirame sont souvent les plus motivés et les plus compliants. Ce traitement serait plus efficace chez les hommes de plus de 40 ans, bien insérés socialement, et n'étant ni déprimés ni sociopathes. Le disulfirame serait plus efficace associé à un traitement comportemental et cognitif.

Le disulfirame est actuellement prescrit, au cours et au décours de la cure, plus pour ses propriétés psychothérapeutiques d'aide au maintien du sevrage que pour ses effets antabuses proprement dits. Pris quotidiennement par le malade lui-même (et non imposé par le médecin ou l'entourage), il représente une barrière de protection que l'alcoolique se fournit à lui-même, et qu'il peut interrompre ou reprendre en fonction des aléas de sa motivation à l'abstinence. Ce traitement ne peut qu'accompagner la prise en charge d'un sujet motivé, et non susciter à lui seul un désir de sevrage qu'aucune autre mesure thérapeutique n'aurait favorisé ni entretenu.

De nombreuses publications ont été consacrées aux accidents possibles de la prise prolongée de disulfirame : il s'agit d'états

dépressifs, d'encéphalopathies toxiques avec symptomatologie confuso-onirique et hallucinatoire (observés chez 2 % des sujets traités, surtout à des posologies élevées supérieures à 1 g/jour), crises convulsives, neuropathies périphériques sensitivo-motrices avec atteinte éventuelle des nerfs bulbo-protubérantiels.

Les malades, de plus, devront être informés en détails des effets et des risques du produit. Il conviendra de leur rappeler que des réactions antabuses peuvent survenir même après des prises très faibles d'alcool ou encore après application sur la peau de lotions alcoolisées [10]. Comme la demi-vie du disulfirame est longue, ces réactions antabuses pourront avoir lieu plusieurs jours après la prise du traitement.

### L'acamprostate

Lhuinre et al. [11] ont les premiers testé l'acamprostate en double insu contre placebo chez 85 sujets alcoolodépendants. Les malades traités par acamprostate avaient des taux de Gamma-GT significativement plus bas ( $P < 0,02$ ). La réduction du volume globulaire moyen après 3 mois était de 61 % sous acamprostate et de 32 % sous placebo ( $P < 0,02$ ).

Lhuinre et al. [12] ont de nouveau testé l'acamprostate chez 569 sujets alcoolodépendants. Le traitement par acamprostate a été institué dans les suites immédiates du sevrage d'alcool. Les malades traités par acamprostate avaient des taux de gamma-GT significativement plus bas (48 UI/l) que les malades recevant le placebo (73 UI/l) ( $P < 0,05$ ).

Soyka et al. [13] ont comparé acamprostate et placebo chez 272 sujets alcoolodépendants. Le taux d'abstinence était de 42,8 % dans le groupe acamprostate contre 20,7 % dans le groupe placebo. Les sorties d'essai étaient moins fréquentes dans le groupe acamprostate.

Paille et al. [14] ont réalisé la partie française d'une étude multicentrique européenne. Cinq cent trente-huit sujets alcooliques ont été suivis pendant 1 an. Cent soixante-dix-sept malades ont reçu un placebo, 188 de l'acamprostate à une dose de 1,3 g/j et 173 à une dose de 2 g/j. Le nombre moyen de jours sans alcoolisation après le sevrage était de 153 sous acamprostate (2 g/jour), de 135 sous acamprostate (1,33 g/j) et de 102 sous placebo. La période totale sans alcool était, selon le traitement reçu, de 223 jours sous acamprostate 2 g/j, 198 jours sous acamprostate 1,3 g/j et 178 jours sous placebo. Les malades traités par acamprostate sortaient moins souvent de l'étude (1/2 des cas) que les malades recevant le placebo (2/3 des cas). La tolérance du traitement s'est révélée satisfaisante, les seuls effets indésirables étant la survenue de diarrhée.

Whitworth et al. [15] ont testé l'acamprostate, en double insu pendant 1 an chez 455 malades présentant une alcoolodépendance. La dose était adaptée au poids corporel (2 g/jour pour un poids > 60 kg et 1,3 g pour un poids < 60 kg). Quarante-cinq sujets sous placebo et 94 sous acamprostate sont restés dans l'étude pendant 1 an. A la fin de l'étude, 41 (18,3 %) sujets traités par acamprostate et 16 (7,1 %) sujets sous placebo n'avaient pas repris du tout d'alcool ( $P = 0,007$ ). Le nombre de jours sans alcool était plus élevé dans le groupe acamprostate (138,8 jours) que dans le groupe placebo (103,8) ( $P = 0,012$ ). La durée cumulée d'abstinence était de 230 jours dans le groupe acamprostate et de 183 jours dans le groupe placebo.

Poldrugo [16] a inclus 246 malades alcoolodépendants suivis pendant 1 an. Les sujets sous acamprostate étaient plus souvent abstinentes (40,7 %) que les malades recevant le placebo (20,8 %). Le groupe sous acamprostate était plus compliant aux soins.

Besson et al. [17] ont comparé les effets à 30 jours et à 1 an de l'acamprosate et du placebo chez des sujets alcoolodépendants sevrés recevant tous un traitement antabusé par disulfirame. Après 1 mois, 73 % des malades traités par acamprosate et 43 % des malades sous placebo ( $P = 0,019$ ) étaient abstinents. A la fin de l'étude, les malades traités par acamprosate étaient restés abstinents 137 jours et ceux sous placebo 75 jours. Ces résultats soulignent l'efficacité de l'acamprosate associé aux antabusés.

Les principaux effets de l'acamprosate sont ainsi [18] :

- la réduction du nombre de jours d'alcoolisation au décours du sevrage,
- l'augmentation de la compliance aux soins,
- la diminution des conséquences biologiques indirectes de l'alcoolisation (taux d'enzymes hépatiques et volume globulaire moyen).

Aucun profil de malade particulièrement répondeur n'a cependant pu être individualisé au vu des études cliniques. La synthèse des travaux concernant le mode d'action de l'acamprosate suggère que cette molécule pourrait réduire les phénomènes d'embrassement cérébral provoquant des symptômes de sevrage et une envie de boire ainsi que l'action des acides aminés excitateurs. En pratique, l'acamprosate apparaît comme un traitement efficace et bien toléré. Il devra être prescrit à une posologie de 6 comprimés par jour pendant 6 mois. Le traitement sera introduit dès les premiers jours de sevrage.

## La naltrexone

Volpicelli et al. [19] ont les premiers comparé, sur 3 mois en double insu, la naltrexone (50 mg/jour) au placebo chez 70 hommes âgés de 21 à 65 ans présentant les critères du DSM III R d'alcoolodépendance. Le traitement, commencé à distance du sevrage, était associé à des thérapies de groupe et un soutien individuel. Quatorze des 35 malades recevant le sous placebo et 11 des malades traités par naltrexone (différence non significative) sont sortis prématurément de l'essai. La naltrexone, chez les malades restés dans l'étude, a davantage diminué l'envie de boire que le placebo (« score d'envie de boire » de 2,55 sous placebo et de 1,54 sous naltrexone). Les sujets traités par naltrexone avaient des taux d'enzymes hépatiques (gamma GT et ASAT) plus bas et s'alcoolisaient moins souvent. Les malades sous placebo avaient bu pendant 4,7 % des jours et ceux sous naltrexone 1,6 % des jours. Le nombre de jours d'alcoolisation était sensiblement plus bas sous naltrexone (réduction de 66 %) que sous placebo.

Volpicelli et al. [20] ont montré que les malades dont l'évolution était la meilleure présentaient un niveau initial d'envie de boire élevé. Chez ces malades, une association de chimiothérapie (naltrexone) et de soutien psychologique et social est recommandée. Le traitement améliore la qualité de vie, l'évolution et la compliance. Le traitement par naltrexone potentialiserait l'action des psychothérapies et du soutien psychosocial.

O'Malley et al. [21] ont observé des effets équivalents chez 97 malades traités pendant 12 semaines par naltrexone (50 mg/j) ou placebo. Tous les malades étaient traités par psychothérapie. O'Malley et al. ont montré que la naltrexone réduisait la quantité d'alcool ingérée ainsi que la fréquence des rechutes. L'envie de boire après une réalcoolisation était notablement diminuée sous naltrexone. Les effets de la naltrexone ont été évalués de manière prolongée, pendant 6 mois après l'arrêt du traitement, chez 80 des 97 malades. Les malades ayant précédemment reçu de la naltrexone présentaient, même après l'arrêt du traitement, moins d'épisodes d'alcoolisation massive et d'alcoolodépendance. La différence avec le groupe placebo a persisté pendant 1 mois.

Volpicelli et al. [20] ont traité 29 sujets alcooliques, en double insu contre placebo, par de la naltrexone à une posologie de 50 mg/jour pendant 12 semaines. Les effets subjectifs de l'alcoolisation ont été évalués chez tous les malades. Sept des 12 malades traités par naltrexone et seulement 2 des 17 malades recevant le placebo ont rapporté une diminution des effets euphorisants de l'alcoolisation. Les sujets sous naltrexone ont également consommé moins d'alcool que ceux sous placebo lors de leur premier épisode d'alcoolisation après le sevrage.

Batel et al. [22] ont testé en ouvert la naltrexone chez 215 malades pendant 84 jours après le sevrage. Quarante et un pour cent des malades se sont déclarés abstinents, 20,3 % contrôlaient leur consommation (consommation moins de 5 jours par semaine, maximum 4 verres par jour) et 38,6 % avaient rechuté. La compliance était bonne dans 76 % des cas.

Les études du mode d'action de la naltrexone ont porté sur des modèles animaux. La naltrexone pourrait réduire l'hypersensibilité du système opioïde et, de ce fait, l'euphorie induite par l'alcool, le renforcement du comportement d'alcoolisation, ainsi que l'envie de boire.

Les principaux effets attendus des traitements par naltrexone [18] sont :

- la réduction de la consommation d'alcool,
- la diminution des alcoolisations conditionnées,
- la réduction de l'euphorie induite par l'alcool.

En pratique, les effets apparaissent d'autant plus nets que le traitement médicamenteux est associé à une psychothérapie cognitivo-comportementale.

## RÉFÉRENCES

1. Adès J, Lejoyeux M. Les Conduites Alcooliques et leur traitement. Collection Conduites. Editions Doin, 1996.
2. de Mijolla A, Shentoub SA. Pour une psychanalyse de l'alcoolisme. Paris, Payot, 1973.
3. Levy M. A change in orientation : Therapeutic strategies for the treatment of alcoholism. *Psychotherapy* 1987;24:786-93.
4. Vachonfrance G. La psychothérapie de la maladie alcoolique. *Bulletin de la Société Française d'Alcoologie*, Numéro Spécial, Décembre 1988.
5. Sobbell MB, Sobbell LC. Second-year treatment outcome of alcoholics treated by individualized behavior therapy : Results. *Behav Res Ther* 1976;14:195-215.
6. Monti P, Rohsenow D, Colby S, Abrams D. Coping and social skills training. In : Hester R, Miller W eds. *Handbook of alcoholism Treatment approaches*, 2nd ed. New York : Pergamon, 1995.
7. Uehlinger C. Abstinence. *Manuel du praticien pour l'aide à la prévention des rechutes alcooliques*. Editions Médecine et hygiène. Genève, 1996.
8. Adès J, Lejoyeux M. Conduites alcooliques : historique du concept, définition, aspects épidémiologiques, étiopathogénie. Aspects cliniques, Traitement. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 1996;398:A30, A40, A50.
9. Johnsen J, Morland J. Disulfiram implant : a double-blind placebo controlled follow-up on treatment outcome. *Alcohol Clin Exp Res* 1991;15:532-6.
10. Gorelick DA. Overview of pharmacologic treatment approaches for alcohol and other drug addiction. *Intoxication, withdrawal and relapse prevention*. *Psychiatric Clin North Am* 1993;16:141-56.
11. Lhuin JP, Daoust M, Moore ND, Chretien P, Saligaut C, Tran G et al. Ability of calcium bis acetyl homotaurine, a GABA agonist to prevent relapses in weaned alcoholics. *Lancet* 1985;i:1014-6.

12. Lhuintre JP, Moore N, Tran G, Steru L, Langrenon S, Daoust M et al. Acamprosate appears to decrease alcohol intake in weaned alcoholics. *Alcohol Alcohol* 1990;25:613-22.
13. Soyka M, Sass H. Acamprosate : a new pharmacotherapeutic approach to relapse prevention in alcoholism-preliminary data. *Alcohol Alcohol Suppl* 1994;2:531-6.
14. Paille F, Guelfi JD, Perkins AC, Royer RJ, Stéru L, Parot P. Double-blind randomized multicentre trial of Acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. *Alcohol Alcohol* 1995;2:239-48.
15. Whitworth AB, Fischer F, Lesch O, Nimmerrichter A, Oberbauer H, Platz T et al. Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. *Lancet* 1996;347:1438-42.
16. Poldrugo F. Acamprosate treatment in a long-term community-based alcohol rehabilitation programme. *Addiction* 1997;92:1537-46.
17. 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;22:573-9.
18. Lejoyeux M, Adès J. Les traitements de l'appétence pour l'alcool. In : Adès J, Lejoyeux M eds. *Alcoolisme et Psychiatrie*. Paris : Masson, 1997:239-61.
19. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49: 876-80.
20. Volpicelli JR, Watson NT, King AC, Sherman CE, O'Brien CP. Effect of Naltrexone on alcohol « high » in alcoholics. *Am J Psychiatry* 1995;152:613-5.
21. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Rode S, Schottenfeld R, Meyer RE et al. Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:217-24.
22. Batel P, Pessione F, Michaud P, Lauvin L, Reliquet LM, Gache P et al. Consommation d'alcool à trois mois de 215 patients alcoolodépendants traités par la naltrexone. *Alcoologie* 1999;21:429-35.