

27. Il n'existe aucun traitement efficace de l'alcoolisme?

Sylvie Blairy et Emmanuel Pinto

Réponse brève: c'est faux.

Les traitements de l'alcoolisme consistent en une combinaison de médicaments (traitements pharmacologiques) et de suivis psychologique et social. Il existe une grande hétérogénéité dans les profils de patients souffrant d'alcoolisme. Autrement dit, l'histoire du problème, les rôles de l'alcool dans le fonctionnement de l'individu ainsi que les contextes de consommation varient grandement d'un individu à l'autre, de sorte que le traitement devra être adapté à chaque profil.

Un suivi psychothérapeutique est habituellement proposé aux personnes alcoolo-dépendantes. Il existe plusieurs formes de suivi psychothérapeutique, mais pour diverses raisons méthodologiques, toutes ces formes de suivi psychologique n'ont pas pu faire l'objet d'une démarche d'évaluation rigoureuse. Le rapport d'experts publié sur le site Internet de l'Inserm, en 2003, souligne l'efficacité de trois types d'approches thérapeutiques. La psychothérapie motivationnelle, encore intitulée « entretien motivationnel », est à proposer précocement afin de permettre aux patients de s'engager dans les soins ; la thérapie comportementale et cognitive trouve habituellement sa place dans le décours du sevrage et le maintien de l'abstinence, et finalement, la prise en charge du couple et/ou de la famille peut s'avérer très utile lorsque les personnes souffrent également de dysfonctionnements relationnels, ces dysfonctionnements pouvant également jouer un rôle dans le maintien de la consommation.

Efficacité de l'entretien motivationnel

La motivation au changement est un déterminant important de la réussite d'un traitement pour les patients souffrant d'un trouble lié à la consommation d'alcool. Plusieurs études ont montré qu'une forte motivation avant le traitement est un facteur prédictif d'une évolution positive de la personne et de sa consommation pendant le traitement ainsi que plusieurs années après le traitement (Carbonari et Di Clemente, 2000 ; Dundon, Pettinati, Lynch, Xie, Varillo, Makadon et Oslin, 2008 ; Ilgen, McKellar, Moos et Finney, 2006). Les chercheurs ont examiné comment les interventions peuvent renforcer la motivation des patients, particulièrement pour ceux présentant une faible motivation au début du traitement. Ils ont constaté que les patients avec une faible motivation sont particulièrement sensibles au type de relation d'aide auquel ils sont exposés. L'entretien motivationnel est une relation d'aide centrée sur le patient. Il met l'accent sur l'importance de la relation entre le patient et le thérapeute comme le facteur principal d'amélioration du patient. Le thérapeute adopte une approche non jugeante, empathique et collaborative. Il mettra l'emphase sur les valeurs du patient, ses opinions et arguments en faveur du changement. L'intérêt et l'efficacité de ce type d'entretien dans des situations où le patient est ambivalent par rapport à l'arrêt ou à la diminution de la consommation sont bien documentés (Miller et Rollnick, 2006).

Efficacité des psychothérapies comportementales et cognitives

Dans les thérapies comportementales et cognitives, le patient apprend à comprendre le rôle de la consommation d'alcool dans son fonctionnement quotidien. Par exemple, l'alcool peut être consommé dans le but de faciliter les relations interpersonnelles en réduisant l'anxiété sociale. L'alcool peut être consommé afin d'éviter des affects négatifs mais aussi dans le but de générer des affects positifs. De façon générale, l'alcool a une fonction d'aide à la régulation émotionnelle et le diagnostic d'abus ou de dépendance à l'alcool est souvent comorbide à celui d'un autre problème psychologique (Kessler, Crum, Warner, Nelson, Schulenberg et Anthony, 1997). Dans le cadre de la psychothérapie, le patient apprend à comprendre la fonction de sa consommation et à reconnaître les situations à risque de consommation. Il apprendra à gérer ses émotions autrement que par la prise d'alcool. La thérapie aura également pour objectif d'essayer

d'augmenter le sentiment d'auto-efficacité du patient, ingrédient important dans le processus de changement de comportement (Witkiewitz, van der Maas, Hufford et Marlatt, 2007). Comme relevé par le rapport d'experts de l'Inserm (2003), l'évaluation de l'efficacité des psychothérapies comportementales et cognitives est compliquée parce que les auteurs utilisent simultanément plusieurs outils thérapeutiques au sein de protocoles complexes. Les thérapies proposées combinent en général un traitement de la consommation d'alcool à celui d'un autre problème comorbide, comme l'anxiété sociale ou le stress post-traumatique (Baillie, Sannibale, Stapinski, Teesson, Rapee et Haber, 2013 ; Sannibale, Teesson, Creamer, Sitharthan, Bryant, Sutherland, ... Peek-O'Leary, 2013). Toutefois, on trouve de nombreuses études dont les résultats soutiennent l'idée que les psychothérapies comportementales et cognitives sont efficaces pour traiter les problèmes de consommation d'alcool.

Les personnes qui souffrent d'abus d'alcool font l'expérience d'une altération moyenne à sévère de divers processus de traitement de l'information comme l'attention, la mémoire, le raisonnement abstrait et d'autres. Même si ces problèmes se résorbent de façon substantielle après l'arrêt de la consommation, des chercheurs ont avancé l'idée que ces problèmes cognitifs pourraient interférer avec l'efficacité du traitement. En effet, il paraît évident que des problèmes de mémoire, d'habileté de compréhension et de communication ainsi que des difficultés à traiter plusieurs informations en même temps peuvent être des obstacles au bon déroulement d'un traitement thérapeutique et donc à son efficacité. Toutefois, les résultats des recherches suggèrent que la manière dont ces problèmes cognitifs interfèrent avec l'efficacité du traitement n'est pas simple ou directe (Bates, Buckman et Nguyen, 2013). En effet, les problèmes cognitifs peuvent interférer avec l'appréciation d'événements futurs (Amlung, Sweet, Acker, Brown et Mackillop, 2014), la poursuite de buts inconscients (Levine, Schweizer, O'Connor, Turner, Gillingham, Stuss, ... Robertson, 2011), mais aussi influencer l'image que le patient donne de lui-même et, par conséquent, compromettre le processus de prise en charge. Une étude de Goldman (1995) a montré que les patients avec des problèmes cognitifs peuvent être perçus par le personnel soignant comme étant moins attentifs, moins motivés, présentant plus de dénis²⁹ par comparaison avec des patients sans problèmes cognitifs.

29. Refus de reconnaître qu'un problème existe.

Efficacité des psychothérapies conjugales et familiales

L'alcoolodépendance perturbe souvent les relations conjugales et les relations familiales (Dethier, Counerotte et Blairy, 2011 ; Marshal, 2003). Les liens entre les problèmes d'alcool et la détérioration des relations sont réciproques (Halford, Bouma, Kelly et Young, 1999). D'une part, la consommation d'alcool contribue à la détresse maritale et familiale à travers les stressors qu'elle crée (problèmes de communication, problèmes financiers, problèmes au travail, incidents embarrassants, abus verbaux et physiques, problèmes dans le fait d'assumer son rôle parental). D'autre part, la détresse familiale contribue à la consommation excessive d'alcool (Davis, Berenson, Steinglass et Davis, 1974) et précipite la rechute chez les abstinents (Humphreys, Moos et Cohen, 1996 ; Maisto, O'Farrell, Connors, McKay et Pelcovits, 1988). En fait, il a été montré qu'une intervention auprès du partenaire ou un suivi psychothérapeutique du couple permet d'améliorer la compliance au traitement (Lipps, 1999 ; McCrady, Stout, Noel, Abrams et Nelson, 1991).

Traitements pharmacologiques de l'alcoolisme

Comme nous venons de le voir, le suivi psychothérapeutique du patient alcoolodépendant est essentiel et montre une réelle utilité dans le traitement de l'alcoolisme. Cependant, comme dans de nombreuses pathologies psychiatriques, la combinaison d'une approche psychologique et d'un traitement pharmacologique permet souvent d'augmenter l'efficacité de la prise en charge. À cet égard, selon la phase de la maladie dans laquelle le patient se trouve et en fonction de sa motivation, il convient de préciser quels objectifs thérapeutiques sont poursuivis afin de proposer le traitement pharmacologique le plus approprié. Il est très important d'identifier trois phases dans la prise en charge du patient alcoolodépendant. Celui-ci doit tout d'abord s'engager dans un processus de soins destiné à initier et à créer les conditions du changement. Dans un deuxième temps, le sevrage sera réalisé, permettant d'entamer la troisième phase, celle du maintien de l'abstinence. Les approches pharmacothérapeutiques seront très différentes selon la phase en cours.

1. Accompagner le changement, réduire les risques

Jusque très récemment, cette première phase du traitement du patient alcoolo-dépendant reposait essentiellement sur une approche psychosociale dont l'objectif principal était de créer les conditions optimales du sevrage. Pendant cette période, le patient, toujours consommateur, ne bénéficiait théoriquement que rarement d'un traitement pharmacologique, sauf en cas de comorbidité psychiatrique majeure. L'arrêt à brève échéance de toute consommation était l'objectif médical principal de la prise en charge. On considère désormais qu'une approche moins radicale, visant à une réduction de la consommation, pourrait être bénéfique chez certains patients (Heather, Adamson, Raistrick et Slegg, 2010). Ceux-ci pourraient ainsi cheminer à leur rythme vers une décision de sevrage tout en limitant l'impact somatique et psychologique d'une consommation élevée d'alcool. Nombre de patients alcoolo-dépendants ne sont en effet pas d'emblée motivés à l'idée d'entrer dans une totale abstinence et demeurent longtemps ambivalents quant à un réel désir de changement (Aubin et Daepfen, 2013), avant de finalement faire le choix du sevrage au terme d'un travail motivationnel (Hodgins, Leigh, Milne et Gerrish, 1997).

Dans cette perspective, un certain nombre de traitements pharmacologiques visant à réduire la consommation d'alcool sont désormais disponibles (Muller, Geisel, Banas et Heinz, 2014). À ce jour, la seule molécule à avoir reçu une autorisation de mise sur le marché est le nalméfène (Selincro®), modulateur du système opioïdérique endogène. Cette modulation aurait pour effet de diminuer la sensation de récompense accompagnant la consommation d'alcool. Différentes études randomisées, placebo-contrôlées ont pu mettre en évidence qu'en dépit d'effets indésirables de type nausées ou vertiges, le nalméfène pris à la demande pendant six mois permettait de réduire le nombre de jours de forte consommation ainsi que la consommation globale chez des sujets alcoolo-dépendants bénéficiant par ailleurs d'un suivi psychosocial (Mann, Kiefer, Spanagel et Littleton, 2013; van den Brink, Aubin, Bladstrom, Torup, Gual et Mann, 2013).

Prescrit hors indication officielle sur base de quelques études partielles objectivant une réduction de la consommation quotidienne d'alcool (Brennan, Leung, Gagliardi, Rivelli et Muzyk, 2013), l'agoniste GABA-B liorésal (Baclofène®) est un médicament initialement proposé dans les phénomènes de spasticité musculaire d'origine neurologique. Son mécanisme d'action permettrait également d'obtenir une

modulation de l'activité dopaminergique dans le système méso-cortico-limbique de récompense. L'appétence à boire en serait ainsi diminuée, tant lors de la poursuite de l'alcoolisation qu'après sevrage, ce qu'un certain nombre d'observations cliniques semblent confirmer (Addolorato, Leggio, Ferrulli, Cardone, Bedogni, Caputo, ... Landolfi, 2011 ; Garbutt, Kampov-Polevoy, Gallop, Kalka-Juhl et Flannery, 2010). Cependant, de larges études permettant de définir une posologie précise et d'objectiver une efficacité placebo-contrôlée sont toujours en cours. Les premiers résultats devraient être disponibles en 2015. En effet, des résultats contradictoires et la survenue fréquente d'effets indésirables viennent tempérer les espoirs placés dans cette molécule dont la prescription, désormais tolérée dans l'alcoolodépendance, reste très encadrée dans plusieurs pays européens.

Un certain nombre de molécules sont par ailleurs en cours d'évaluation dans la réduction de la consommation chez le patient alcoolodépendant. On peut ainsi citer un antiépileptique, le topiramate, qui semble apporter une aide significative aux sujets alcooliques en termes de réduction de la consommation. Son utilisation pourrait cependant être limitée par la survenue trop fréquente d'effets indésirables (perte de poids et difficultés cognitives) et sa posologie optimale demeure encore à définir (Muller, Geisel, Banas et Heinz, 2014). Un autre antiépileptique semble prometteur et mieux supporté. La gabapentine paraît en effet efficace tant en ce qui concerne la diminution moyenne du nombre de verres d'alcool consommés pendant la période d'observation que dans la durée cumulée d'abstinence au cours de cette même période. Les études concernant cette molécule sont encore peu nombreuses et devront être répliquées (Mason, Quello, Goodell, Shadan, Kyle et Begovic, 2014).

2. Le sevrage

L'objectif d'un sevrage thérapeutique est l'entrée dans un processus d'abstention complète et durable d'alcool. Une fois que l'indication de sevrage a été posée, toutes les conditions de confort et de sécurité visant à prévenir ou à traiter le syndrome de sevrage doivent être réunies. Le processus de sevrage doit en effet constituer pour le patient une expérience positive et valorisante sur les plans personnel, familial et professionnel. Le choix du lieu du sevrage est par conséquent crucial, sachant que l'intervention concertée de différents acteurs est souvent indispensable. Si la réalisation du sevrage en ambulatoire au

domicile du patient est le plus souvent indiquée, la prise en charge de problèmes médicaux ou psychiatriques collatéraux éventuels interviendra dans le choix du cadre dans lequel se déroulera l'arrêt de la consommation d'alcool. Le respect de certaines contre-indications permet d'orienter vers une structure spécialisée la minorité de patients ne répondant pas aux critères d'une prise en charge extra-hospitalière. Ainsi, les sujets présentant une dépendance physique sévère, ayant des antécédents de *delirium tremens* ou de crise convulsive généralisée seront orientés vers une structure hospitalière. De même, les patients alcooliques porteurs d'une affection somatique sévère, d'un syndrome dépressif ou d'une autre pathologie psychiatrique, et en particulier la dépendance associée à d'autres produits psychotropes, devront bénéficier d'une prise en charge institutionnelle.

La prévention médicamenteuse du syndrome de sevrage doit être systématique. Les symptômes du sevrage alcoolique surviennent habituellement 4 à 12 heures après l'interruption ou la réduction de la consommation et, en l'absence de traitement, atteignent un pic en 24 à 48 heures. Des perturbations de divers systèmes de neurotransmetteurs sont en cause, avec notamment un freinage brutal des voies inhibitrices GABAergiques et une activation des voies excitatrices glutamatergiques³⁰ (De Witte, Pinto, Anseau et Verbanck, 2003) (voir aussi la réponse à la question 9). Sur le plan clinique, l'arrêt de l'alcool peut être asymptomatique mais on observe fréquemment des tremblements au niveau des mains. La symptomatologie peut s'avérer plus importante et s'accompagner de nausées, de vomissement ou d'insomnie, mais également d'agitation, d'anxiété et d'irritabilité. L'hyperthermie, des anomalies tensionnelles et de la fréquence cardiaque sont des signes de gravité et des complications sévères peuvent survenir (*delirium tremens*, hallucinations, crises épileptiques, décès).

L'un des objectifs principaux du sevrage thérapeutique réside donc dans le traitement des phénomènes liés à l'interruption de la consommation d'alcool et dans la prévention ou dans la prise en charge des complications. De nombreuses molécules ont depuis longtemps été évaluées dans le traitement pharmacologique du sevrage éthylique (Williams et McBride, 1998), mais ce sont les benzodiazépines qui se sont révélées les plus sûres et les plus efficaces. Une méta-analyse des différents protocoles pharmacologiques disponibles a montré que les

30. Le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur le plus abondant au niveau du système nerveux et le glutamate est le neurotransmetteur excitateur le plus abondant.

benzodiazépines réduisaient l'incidence des crises épileptiques et du *delirium tremens* (Pinto et Anseau, 2000). Le choix se portera en première intention sur des benzodiazépines à longue durée d'action (diazépam – Valium®) qui permettent un sevrage plus doux et préviennent plus efficacement les crises convulsives. Les molécules à durée d'action courte, qui présentent un potentiel d'abus plus élevé, seront réservées aux patients présentant une insuffisance hépatique (Pinto et Anseau, 2000). La voie orale doit être privilégiée, étant entendu que, sauf complication, la prescription de benzodiazépines ne devra pas excéder sept jours selon une posologie progressivement dégressive jusqu'à l'arrêt complet. L'utilisation d'autres psychotropes ne se justifie pas en dehors de cas particuliers.

Outre l'hydratation, qui doit être suffisante et proposée oralement chez tout malade conscient, la prescription de thiamine (vitamine B1) est indispensable. La carence en thiamine peut en effet être à l'origine de troubles cardiaques ou neurologiques graves dont le sevrage favorise l'apparition, en particulier en cas d'apport glucosé associé (voir la réponse à la question 9).

3. Maintien de l'abstinence

Une fois le sevrage réalisé, l'enjeu primordial du traitement du patient alcoolo-dépendant sera de réunir les conditions propres au maintien de l'abstinence. À cet égard, la prise en charge psychosociale et en particulier la poursuite d'un travail psychothérapeutique motivationnel est essentielle, dans la continuité des mesures prises avant et pendant le sevrage. Pendant longtemps, l'aide pharmacologique au maintien de l'abstinence a été limitée (Garbutt, West, Carey, Lohr et Crews, 1999), mais les traitements médicamenteux apparaissent désormais comme un complément utile à l'indispensable approche psychosociale. L'efficacité des différentes molécules utilisées dans la prévention de la rechute a fait l'objet de nombreuses études contrôlées qui permettent de dégager certaines recommandations. La plupart de ces travaux mesurent l'efficacité de la prise en charge au long cours d'un patient alcoolo-dépendant au travers de la durée de l'abstinence ou de la réduction de la quantité et de la fréquence de consommation.

Molécule historique, le disulfiram (Antabuse®) est un inhibiteur de l'aldéhyde déshydrogénase responsable d'une accumulation d'acétaldéhyde dans l'organisme, à l'origine de nausées, voire de vomissements, d'une tachycardie, de difficultés respiratoires et de rougeurs de

la face lors de l'ingestion d'alcool. Administré par voie orale à raison de 250 mg par jour, l'Antabuse® n'a montré une efficacité relative que chez des patients à haut niveau socio-culturel, motivés et non impulsifs, ou lorsque la prise du médicament était contrôlée par le médecin (Jorgensen, Pedersen et Tonnesen, 2011). Des effets indésirables importants ont par ailleurs été rapportés (troubles cardiaques, crises épileptiques, insuffisance hépatique et insuffisance respiratoire), rendant son utilisation potentiellement dangereuse. En conséquence, il est recommandé de ne proposer ce traitement qu'à des patients soigneusement choisis et informés des effets potentiels du médicament.

D'autres molécules sont cependant désormais disponibles dans la prévention de la rechute chez le patient alcoolo-dépendant abstiné. Elles tendent toutes à réduire le *craving* (ruminations mentales centrées sur l'envie d'alcool) et à limiter ainsi le risque de reconsommation. La première d'entre elles est l'acamprosate (Campral®). Des études multicentriques réalisées en Europe ont montré que les patients sous acamprosate restant abstinés pour des périodes de traitement allant de trois mois à un an étaient environ deux fois plus nombreux que ceux qui avaient reçu un placebo (Mann, Kiefer, Spanagel et Littleton, 2008).

Différentes études animales et humaines ont par ailleurs suggéré l'implication des récepteurs opiacés μ dans la survenue des effets agréables de la consommation d'alcool et dans les phénomènes de *craving*. La naltrexone est un antagoniste des récepteurs aux opiacés dont l'efficacité dans le maintien de l'abstinence a fait l'objet de plusieurs travaux très sérieux sur le plan méthodologique. Il a ainsi été démontré que cette molécule constituait un adjuvant efficace pour les patients bénéficiant d'un soutien psychosocial actif (Volpicelli, Alterman, Hayashida et O'Brien, 1992) et qu'à la dose de 50 mg par jour, elle était supérieure au placebo en termes de réduction du taux de rechute. Notons néanmoins que la fraction de patients répondant à ces traitements est minoritaire.

Conclusion

Le traitement de l'alcoolo-dépendance nécessite la conjonction de différents éléments qui, tous, tendent au rétablissement d'une qualité de vie et de fonctionnement correcte pour le patient éthylique. Outre l'indispensable accompagnement psychosocial et les différentes formes de psychothérapie, il apparaît désormais que la pharmacothérapie peut

améliorer le pronostic de cette pathologie et contribuer à réduire la morbidité et la mortalité liées à la consommation chronique d'alcool. Si le traitement du sevrage alcoolique est bien codifié et a fait l'objet d'un large consensus et que des stratégies de réduction de la consommation paraissent prometteuses, demeurent néanmoins en suspens des questions relatives à la posologie optimale des traitements contribuant au maintien de l'abstinence, à leur durée, à leur coordination au traitement psychosocial et à leurs indications précises (Anton, O'Malley, Ciraulo, Cisler, Couper, Donovan, ... Zweben, 2006). En effet, l'alcool-dépendance est une maladie très hétérogène résultant d'une interaction gènes-environnement différente pour chaque sujet. Il est donc illusoire d'imaginer qu'un traitement unique puisse être proposé à tous les patients alcooliques. L'efficacité des aides pharmacologiques au maintien de l'abstinence réside probablement dans le ciblage de différents sous-types de dépendance, prenant en compte tant le profil de personnalité que le poids probable de la part génétique dans la survenue de la maladie. Les progrès de la pharmacogénétique³¹ constituent à cet égard des pistes prometteuses dans l'amélioration de l'efficacité du maintien de l'abstinence.

Références

- Addolorato, G., Leggio, L., Ferrulli, A., Cardone, S., Bedogni, G., Caputo, F., ... Landolfi R.; Baclofen Study Group (2011). Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol and Alcohol*, 46(3), 312-317.
- Amlung, M., Sweet, L. H., Acker, J., Brown, C. L., et Mackillop, J. (2014). Dissociable brain signatures of choice conflict and immediate reward preferences in alcohol use disorders. *Addiction Biology*, 19(4), 743-53.
- Anton, R. F., O'Malley, S. S., Ciraulo, D. A., Cisler, R. A., Couper, D., Donovan, D. M., ... Zweben, A.; COMBINE Study Research Group (2006). Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 295(17), 2003-2017.
- Aubin, H. J., et Daeppen, J. B. (2013). Emerging pharmacotherapies for alcohol dependence: a systematic review focusing on reduction in consumption. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(1), 15-29.

31. La pharmacogénétique permet de prescrire des traitements sur mesure en fonction des profils génétiques des patients, réduisant ainsi les risques de toxicité et d'effets indésirables dus aux médicaments.

- Baillie, A., Sannibale, C., Stapinski, L., Teesson, M., Rapee, R., et Haber, P. (2013). An investigator-blinded, randomized study to compare the efficacy of combined CBT for alcohol use disorders and social anxiety disorder versus CBT focused on alcohol alone in adults with comorbid disorders: the Combined Alcohol Social Phobia (CASP) trial protocol. *BMC Psychiatry*, 13. doi : 10.1186/1471-244X-13-199.
- Bates, M., Buckman, J., et Nguyen, T. (2013). A Role for Cognitive Rehabilitation in Increasing the Effectiveness of Treatment for Alcohol Use Disorders. *Neuropsychology Review*, 23, 27-47.
- Brennan, J. L., Leung, J. G., Gagliardi, J. P., Rivelli, S. K., et Muzyk, A. J. (2013). Clinical effectiveness of baclofen for the treatment of alcohol dependence: a review. *Clinical Pharmacology*, 5, 99-107.
- Carbonari, J., et DiClemente, C. (2000). Using transtheoretical model profiles to differentiate levels of alcohol abstinence success. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68, 810-817.
- Davis, D. I., Berenson, D., Steinglass, P., et Davis, S. (1974). The adaptive consequences of drinking. *Psychiatry*, 37, 209-215.
- Dethier, M., Counerotte, C., et Blairy, S. (2011). Marital satisfaction in couples with an alcoholic husband. *Journal of Family Violence*, 26, 151-162.
- De Witte, P., Pinto, E., Anseau, M., et Verbanck, P. (2003). Alcohol and withdrawal: from animal research to clinical issues. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27(3), 189-197.
- Dundon, W., Pettinati, H., Lynch, K., Xie, H., Varillo, K., Makadon, C., et Oslin, D. (2008). The therapeutic alliance in medical-based interventions impacts outcome in treating alcohol dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 95, 230-236.
- Garbutt, J. C., Kampov-Polevoy, A. B., Gallop, R., Kalka-Juhl, L., et Flannery, B. A. (2010). Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol, Clinical and Experimental Research*, 34(11), 1849-1857.
- Garbutt, J. C., West, S. L., Carey, T. S., Lohr, K. N., et Crews, F. T. (1999). Pharmacological Treatment of Alcohol Dependence: A Review of the Evidence. *The Journal of the American Medical Association*, 281(14), 1318-1325.
- Halford, W. K., Bouma, R., Kelly, A., et Young, R. McD. (1999). Individual psychopathology and marital distress: Analysing the association and implications for therapy. *Behavior Modification*, 23, 179-216.
- Heather, N., Adamson, S. J., Raistrick, D., et Slegg, G. P. (2010). Initial Preference for Drinking Goal in the Treatment of Alcohol Problems: I. Baseline Differences Between Abstinence and Non-Abstinence Groups. *Alcohol and Alcoholism*, 45(2), 128-135.

- Hodgins, D. C., Leigh, G., Milne, R., et Gerrish, R. (1997). Drinking goal selection in behavioral self-management treatment of chronic alcoholics. *Addictive Behaviors*, 22(2), 247-255.
- Humphreys, K., Moos, R. H., et Cohen, C. (1996). Social and community resources and long-term recovery from treated and untreated alcoholism. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 58, 231-238.
- Ilgen, M., McKellar, J., Moos, R., et Finney, J. (2006). Therapeutic alliance and the relationship between motivation and treatment outcomes in patients with alcohol use disorder. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 31, 157-162.
- Inserm (2003). *Alcool, dommages sociaux, abus et dépendance. Expertise collective*. Paris : Inserm. En ligne : <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/154>.
- Jorgensen, C. H., Pedersen, B., et Tonnesen, H. (2011). The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. *Alcohol, Clinical and Experimental Research*, 35(10), 1749-1758.
- Kessler, R., Crum, R., Warner, L., Nelson, C., Schulenberg, J., et Anthony, J. (1997). Lifetime Co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 54, 313-321.
- Levine, B., Schweizer, T. A., O'Connor, C., Turner, G., Gillingham, S., Stuss, D. T., ... Robertson, I. H. (2011). Rehabilitation of executive functioning in patients with frontal lobe brain damage with goal management training. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5. doi : 10.3389/fnhum.2011.00009.
- Lipps, A. (1999). Family therapy in the treatment of alcohol related problems. *Alcoholism Treatment Quarterly*, 17, 13-23.
- Maisto, S. A., O'Farrell, T. J., Connors, G. J., McKay, J. R., et Pelcovits, M. (1988). Alcoholics' attributions of factors affecting their relapse to drinking and reasons for terminating relapse episodes. *Addictive Behavior*, 13, 79-82.
- Mann, K., Bladstrom, A., Torup, L., Gual, A., et van den Brink, W. (2013). Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biological Psychiatry*, 73(8), 706-713.
- Mann, K., Kiefer, F., Spanagel, R., et Littleton, J. (2008). Acamprosate: recent findings and future research directions. *Alcohol, Clinical and Experimental Research*, 32(7), 1105-1110.
- Marshall, M. P. (2003). For better or for worse? The effects of alcohol use on marital functioning. *Clinical Psychology Review*, 23, 959-997.
- Mason, B. J., Quello, S., Goodell, V., Shadan, F., Kyle, M., et Begovic, A. (2014). Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized

- clinical trial. *Journal of the American Medical Association internal medicine*, 174(1), 70-77.
- McCrary, B. S., Stout, R. L., Noel, N. E., Abrams, D. B., et Nelson, H. F. (1991). Effectiveness of three types of spouse-involved behavioural alcoholism treatment. *British Journal of Addiction*, 86, 1415-1424.
- Miller, W., et Rollnick, S. (2006). *L'entretien motivationnel : aider la personne à engager le changement*. Paris : InterEditions-Dunod.
- Muller, C. A., Geisel, O., Banas, R., et Heinz, A. (2014). Current pharmacological treatment approaches for alcohol dependence. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 15(4), 471-481.
- Pinto, E., et Anseau, M. (2000). [Guidelines for the treatment of alcoholism]. *Revue médicale de Liege*, 55(5), 395-399.
- Sannibale, C., Teesson, M., Creamer, M., Sitharthan, T., Bryant, R.A., Sutherland, K., ... Peek-O'Leary, M. (2013). Randomized controlled trial of cognitive behavior therapy for comorbid post-traumatic stress disorder and alcohol use disorders. *Addiction*, 108, 1397-1410.
- Van den Brink, W., Aubin, H. J., Bladstrom, A., Torup, L., Gual, A., et Mann, K. (2013). 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 and Alcoholism*, 48(5), 570-578.
- Volpicelli, J. R., Alterman, A. I., Hayashida, M., et O'Brien, C. P. (1992). Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry*, 49(11), 876-880.
- Williams, D., et McBride, A. J. (1998). The drug treatment of alcohol withdrawal symptoms : a systematic review. *Alcohol Alcohol*, 33(2), 103-115.
- Witkiewitz, K., van der Maas, H., Hufford, M., et Marlatt, G. (2007). Nonnormality and Divergence in Posttreatment Alcohol Use: Reexamining the Project MATCH Data "Another Way". *Journal of Abnormal Psychology*, 116(2), 378-394.
-