

Les perspectives dans le traitement médicamenteux de la dépendance à l'alcool

Synthèse des essais thérapeutiques récents

Réalisée par F. PAILLE et H.J. AUBIN (07/02/2012)

Depuis une quinzaine d'années, différentes molécules ont été testées dans le traitement de l'alcool-dépendance pour essayer d'en améliorer les résultats. Si aucune n'a, pour l'instant l'AMM dans cette indication, quelques-unes ont montré des potentialités intéressantes. Cette revue a comme objectif de faire le point sur les données disponibles.

Nalmefène

Il s'agit d'un antagoniste des opiacés

5 études sont disponibles, dont quatre études cliniques portant sur l'évolution de la consommation d'alcool.

La 1^{ère} étude pilote de Mason est parue en 1994. Elle portait sur 21 patients alcoolodépendants traités pendant 12 semaines par nalmefène à la posologie de 10 ou 40 mg/j ou par un placebo.

Il y a eu significativement moins de rechutes dans le groupe nalmefène 40 mg/j que dans les 2 autres groupes.

Le nombre de verres/j de consommation a diminué dans les 2 groupes nalmefène par rapport au groupe placebo.

Mason BJ et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp* 1994; 18: 1162-7

La 2^{ème} étude de Mason a porté sur 105 patients alcoolodépendants sevrés, traités par nalmefène à la dose de 20 ou 80 mg/j ou par un placebo pendant 12 semaines. Ce traitement était associé à une thérapie cognitive et comportementale.

Aucune différence d'efficacité n'a été retrouvée entre les 2 doses de nalmefène.

Davantage de patients ont rechuté sous placebo (risque 2,4 fois supérieur – $p < 0,02$)

La tolérance s'est avérée acceptable.

Mason BJ et al. A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 719-724

La 3^{ème} étude a concerné 270 patients alcoolodépendants sevrés. Elle comprenait 4 bras : nalmefène 5 mg/j, 20 mg/j, 40 mg/j et placebo. Le traitement comprenait en outre un renforcement motivationnel. Le suivi a été de 12 semaines.

Tous les patients ont diminué leur consommation au cours du suivi (nombre de jours de forte consommation - Craving), mais aucune différence n'a été observée entre les groupes.

Il y a eu plus de sorties d'essai dans les groupes nalmefène, mais la différence n'était pas significative.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : insomnie, vertiges, confusion, nausées.

Anton RF et al. A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 421-428

La dernière étude est plus originale. Elle a évalué la capacité du nalméfène à réduire les fortes consommations d'alcool. 403 patients ayant des difficultés à contrôler leur consommation ont été inclus.

L'originalité de ce travail est que le traitement n'a pas été donné systématiquement, à dose fixe comme c'est le cas dans la plupart des études, mais à la demande, lorsque la consommation d'alcool était imminente : soit nalméfène (10 mg à 40 mg/j) (N = 242), soit placebo (N = 161). Il s'y associait une intervention psychosociale minimale de type BRENDA. Le suivi a été de 28 semaines.

La consommation d'alcool a diminué dans les 2 groupes, significativement plus dans le groupe nalméfène.

Le nombre moyen de jours de forte consommation par mois variait

- de 8,6 à 9,3 sous nalméfène (15,5 avant inclusion)

- de 10,6 à 12 sous placebo (16,2 avant inclusion)

Le nombre de verres par semaines variait, selon les évaluations,

- de 22,7 à 25,5 dans le groupe nalméfène (43,2 avant traitement)

- de 28,5 à 32,6 dans le groupe placebo (45,0 avant traitement)

Le nombre de verres par jour de consommation variait

- de 6,3 à 6,8 dans le groupe nalméfène (9,6 avant traitement)

- de 7,3 à 8,4 dans le groupe placebo (9,5 avant traitement)

A la fin de ce suivi, 57 sujets du groupe nalméfène ayant répondu favorablement ont été à nouveau randomisés sous placebo ou nalméfène pour un nouveau suivi de 24 semaines.

Les sujets sous placebo ont réaugmenté leur consommation. Les patients sous naltrexone ont maintenu leur résultat.

Les effets indésirables les plus fréquents : nausées, malaise, insomnie, fatigue, vertige.

Karhuvaara S et al. Targeted nalmefene with a simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 1179-87

A partir de ce modèle, 3 autres études ont été mises en place.

Les résultats sont en attente et pourraient déboucher, en cas de positivité, sur une demande d'AMM.

Citons encore l'étude de Drobes DJ qui a étudié, dans des conditions expérimentales, l'effet de la naltrexone et du nalméfène sur le craving et les effets subjectifs après ingestion d'une dose modérée d'alcool chez des sujets alcoolo-dépendants non traités (n = 125) et des buveurs sociaux (n= 90).

La dose était de 0,4 mg/kg pour les hommes et 0,34 mg/kg pour les femmes.

La naltrexone a été donnée à la posologie de 50 mg/j pendant 7 jours avant la prise d'alcool, le nalméfène à la dose de 40 mg/j.

Les patients alcoolo-dépendants ont ressenti un craving plus important que les buveurs sociaux avant et après alcool et une stimulation induite par l'alcool plus importante.

Les 2 médicaments ont supprimé l'augmentation initiale de craving et de stimulation.

Drobes DJ et al. Effects of naltrexone and nalmefene on subjective response to alcohol among non-treatment-seeking alcoholics and social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 1362-70

Topiramate (Epiromax®, Topiramate®)

Beaucoup d'études ont été menées avec les antiépileptiques GABAergiques. Parmi elles, le topiramate semble le plus prometteur.

Trois études ont comparé le topiramate au placebo.

La 1^{ère} étude de Johnson a inclus 150 patients alcoolo-dépendants et a comparé le topiramate à la dose croissante de 25 à 300 mg par jour à du placebo, associé à un traitement hebdomadaire de management de la compliance. Le suivi a été de 12 semaines. Les résultats ont montré que les patients sous topiramate avaient de meilleurs résultats que ceux sous placebo. En moyenne, on note une différence statistiquement significative entre les 2 groupes au profit du topiramate :

- de -2,88 verres par jour ,
- de -3,1 verres par jour de consommation,
- de -27,6 % des jours de forte consommation,
- de +26,2 % des jours d'abstinence.
- du craving

Résultats	Inclusion		Fin de l'étude		Différence
	Topiramate	Placebo	Topiramate	Placebo	
Verres/j	7,78	6,52	-6,24	-3,36	-2,88
Verres/j de consommation	9,71	8,58	-6,24	-3,14	-3,1
Jours de forte consommation (%)	68,3	60,8	-60,3	-32,7	-27,6
Jours abstinents (%)	21,7	26	44,2	18	26,2

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Les effets retrouvés plus fréquemment que sous placebo étaient : vertiges, paresthésies, ralentissement psychomoteur, trouble de la mémoire et de la concentration, perte de poids.

Johnson BA et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1677-1685.

Par ailleurs, dans la même étude, le topiramate a amélioré la sensation de bien-être (OR = 2,17) et la qualité de vie (OR = 2,28).

Johnson BA et al. Oral topiramate reduces the consequences of drinking and improves the quality of life of alcohol-dependent individuals: a randomized controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 905-912.

La 2^{ème} étude du même auteur a inclus 371 patients dans un essai de 14 semaines. Le traitement comprenait soit du topiramate jusqu'à 300 mg par jour (N = 183), soit du placebo (N = 188).

Toutes les sorties d'essai ont été considérées comme des rechutes.

Le topiramate s'est révélé plus efficace que le placebo pour réduire significativement le pourcentage de jours de forte consommation (différence moyenne = 8,44 %) et tous les autres critères de consommation.

Les effets indésirables, retrouvés plus fréquemment que sous placebo, étaient des paresthésies, des troubles du goût, une anorexie, des difficultés de concentration et un prurit.

Résultats	Inclusion		Fin de l'étude		Différence
	Topiramate	Placebo	Topiramate	Placebo	
Verres/j de consommation	11	10,9	6,53	7,46	-0,88
Jours de forte consommation (%)	81,9	82	43,8	51,8	- 8,44
Jours abstinents (%)	9,64	9,35	37,6	29,1	7,68

Johnson BA et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1641-1651.

Cette même étude a montré une amélioration, sous topiramate, de différents paramètres physiques et de la qualité de vie.

Johnson BA et al. Improvement of physical health and quality of life of alcohol-dependent individuals with topiramate treatment: US multisite randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1188-1199.

Une étude espagnole a porté sur 64 patients, ayant bénéficié d'un traitement standard pour leur alcoolo-dépendance et dont le résultat était insuffisant. Du topiramate a alors été rajouté à leur traitement. Un suivi observationnel, ouvert, a été réalisé pendant 1 an. L'ajout du topiramate a permis d'améliorer significativement toutes les variables étudiées, en particulier les variables de consommation (nombre de verres par jour et nombre de jours de consommation par mois), la sévérité de la dépendance et le craving.

Fernandez Miranda JJ et al. Topiramate as add-on therapy in non-respondent alcohol dependent patients: a 12 months follow-up study. *Actas Esp Psiquiatr* 2007; 35: 236-242.

Une méta-analyse de ces études a été réalisée. Elle conclut que le topiramate est plus efficace que le placebo.

Il réduit le pourcentage de jours de forte consommation (23,2 %) et augmente le nombre de jours d'abstinence (2,9 jours).

Deux essais suggèrent que le topiramate est plus efficace que la naltrexone.

Arbaizar B et al. Topiramate in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *Actas Esp Psiquiatr* 2010; 38: 8-12

Deux autres études ont comparé topiramate et naltrexone.

La 1^{ère} a inclus 155 patients alcoolo-dépendants, randomisés en 3 groupes pour recevoir soit du topiramate (300 mg/j), soit de la naltrexone (50 mg/j), soit du placebo.

La durée de l'étude était de 12 semaines.

En intention de traiter, le topiramate s'est révélé supérieur au placebo sur le délai de 1^{ère} rechute (7,8 semaines vs 5,0), la durée d'abstinence cumulée (8,2 semaines vs 5,6), les semaines de forte consommation (3,4 vs 5,9) et le pourcentage de sujets abstinents à 4 semaines (67,3 vs 42,6) et 8 semaines (61,5 vs 31,5), mais pas à 12 semaines (46,2 vs 27,8). Ces résultats sont restés significatifs après ajustement sur la participation aux AA qui était plus importante dans le groupe topiramate.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre le groupe naltrexone et le groupe placebo, ni entre les groupes naltrexone et topiramate (la naltrexone montrait seulement une tendance à être inférieure au topiramate).

Baltieri DA et al. Comparing topiramate with naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Addiction* 2008; 103: 2035-2044.

La 2^{ème} étude est une étude menée en ouvert chez 102 patients qui ont été séparés en 2 groupes, l'un traité par topiramate (200 à 400 mg/j), l'autre par naltrexone (50 mg/j). Du disulfirame pouvait être ajouté en cas d'alcoolisation ou de craving persistant (250 à 500 mg/j). Ces patients étaient alors considérés comme des échecs du traitement par l'une ou

l'autre molécule. Tous les patients recevaient en outre une thérapie psychosociale de prévention de la rechute.

La durée était de 6 mois.

Les 2 traitements ont entraîné une réduction substantielle de la consommation. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre eux, sur aucun paramètre, tout au long de l'étude. Seule une tendance à une réduction plus forte du craving sous topiramate a été notée.

Florez G et al. Using topiramate or naltrexone for the treatment of alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32: 1251-1259.

Ondansetron (Zophren®, Ondansetron®)

Cette molécule est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, actuellement utilisé comme antiémétique au cours des chimiothérapies et en post-opératoire.

3 essais cliniques sont disponibles.

L'étude de Sellers a concerné 71 hommes présentant une alcoolo-dépendance modérée, traités par ondansetron 0,25 ou 2 mg 2 fois par jour/j ou par placebo. Le suivi a été de 6 semaines. Elle a montré :

- Une diminution de la consommation à la limite de la significativité, différence qui est devenue significative lorsque les patients ayant les consommations les plus fortes (> 10 verres/j) ont été exclus.

- Paradoxalement, l'effet a été plus marqué pour la posologie la plus faible.

La tolérance a été bonne.

Sellers EM et al. Clinical efficacy of the 5-HT₃ antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 879-885

Dans la 2^{ème} étude, 271 patients ont été traités par ondansetron à 3 posologies (1 µg/kg – 4 µg/kg – 16 µg/kg 2 fois par jour) ou placebo. Une thérapie cognitivo-comportementale était associée. Le suivi a duré 11 semaines.

Les patients avec un alcoolisme à début précoce ont amélioré leur consommation de façon significative sous ondansetron par rapport au placebo. Ils consommaient moins de verres par jour de consommation, respectivement 4,75 / 4,28 / 5,18 verres sous ondansetron aux 3 posologies contre 6,9 sous placebo (nombre moyens de verres par jours avant l'inclusion : 8,48 chez les patients à alcoolisme précoce).

La dose de 4 µg/kg a augmenté significativement le pourcentage de jours d'abstinence : 70,1 vs 50,2) et les jours d'abstinence par semaine (6,74 vs 5,92).

Johnson BA et al. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients : a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 963-971

Cette étude a fait l'objet d'une publication complémentaire portant sur le craving, mesuré par des échelles visuelles analogiques explorant 7 dimensions de celui-ci. L'ondansetron à la dose de 4 µg/kg 2 fois par jour a réduit globalement le craving chez les patients présentant un alcoolisme à début précoce. Au contraire, à la dose de 1 µg/kg, celui-ci a augmenté significativement.

La diminution du craving était corrélée positivement à la réduction de la consommation (nombre de verres / jour de consommation) et négativement au pourcentage de jours d'abstinence.

Johnson BA et al. Ondansetron reduces the craving of biologically predisposed alcoholics. *Psychopharmacology* 2002; 160: 408-413.

Une autre réanalyse de la même étude a montré que les patients de type B selon la classification de Babor (dont 72 % présentaient un alcoolisme à début précoce) répondaient à l'ondansetron (4 µg/kg), mais pas les patients de type A (dont 67 % avaient un alcoolisme à début tardif). Si la classification en types A et B discriminait mieux la sévérité de l'alcoolisation à l'inclusion, la notion d'alcoolisme à début précoce ou tardif rendait mieux compte de la réponse à l'ondansetron.

Roache JD et al. Prediction of serotonergic treatment efficacy using age of onset and type A/B typologies of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32: 1502-1512.

Parallèlement, Johnson a testé chez 20 patients présentant un alcoolisme à début précoce l'association ondansetron + naltrexone par rapport au placebo. L'ondansetron était prescrit à la dose de 4 µg/kg 2 fois par jour et la naltrexone à 25 mg 2 fois par jour. La durée du suivi était de 8 semaines. Une thérapie cognitivo-comportementale était associée.

L'association ondansetron + naltrexone s'est révélée supérieure placebo :

- Diminution du nombre de verres par jour de consommation : 3,14 +/- 0,87 vs 6,76 +/- 0,71 (7,44 +/- 0,79 avant inclusion)

- Tendance à l'augmentation du nombre de jours d'abstinence (69,76 +/- 8,64 vs 48,24 +/- 9,12).

Johnson BA et al. Combining ondansetron and naltrexone effectively treats biologically predisposed alcoholics: from hypothesis to preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 737-742.

Le craving a été évalué par 4 sous-échelles dérivées de l'OCDS. Les patients bénéficiant de l'association ondansetron + naltrexone ont eu des scores sur « l'automatisme de consommation » (capacité de contrôler la consommation) inférieurs à ceux du groupe placebo.

Dans le groupe traitement, cette réduction de « l'automatisme de consommation » était corrélée à la consommation d'alcool déclarée par les patients.

Ait-Daoud N et al. Combining ondansetron and naltrexone reduces craving among biologically predisposed alcoholics : preliminary clinical evidence. *Psychopharmacology* 2001; 154: 23-27

Dans une nouvelle étude, Johnson a testé une hypothèse pharmacogénétique sur des polymorphismes du gène du transporteur de la sérotonine. Cette étude a permis la randomisation de 283 sujets alcoolodépendants qui ont reçu en double-aveugle de l'ondansetron (4µg/kg) ou du placebo pendant 11 semaines. La randomisation a été stratifiée sur le génotype. L'article ne rapporte pas de résultat sur l'ensemble des sujets, tous génotypes confondus. L'ondansetron n'a montré son efficacité que chez les génotypes LL (-1,62 verres par jour d'alcoolisation et +11,27% jours d'abstinence), ou chez les génotypes LL/TT (-2,63 verres par jour d'alcoolisation et +16,99% jours d'abstinence),

Johnson BA, Ait-Daoud N, Seneviratne C, Roache MJD, Javors MA, Wang XQ, Liu JL, Penberthy JK, Diclemente CC, Li MD. Pharmacogenetic approach at the

serotonin transporter gene as a method of reducing the severity of alcohol drinking. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 265-75.

Aripiprazole (Abilify®)

Cette molécule est un antipsychotique agoniste partiel du récepteur D2 de la dopamine. En fait, son mécanisme d'action pourrait être plus complexe et agir aussi sur les récepteurs de la sérotonine. Il est parfois présenté comme un « stabilisateur » des systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques.

Plusieurs études récentes sont disponibles.

L'étude d'Anton (2008) a porté sur 295 patients alcoolo-dépendants sevrés, randomisés en 2 groupes : aripiprazole à la dose maximale de 30 mg/j ou placebo pendant 12 semaines.

Le critère principal de jugement était le pourcentage de jours d'abstinence.

Aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes concernant :

- le pourcentage moyen de jours d'abstinence (58,7 vs 63,3)
- le pourcentage de sujets n'ayant pas de fortes consommations
- le délai de reprise du 1^{er} verre.

En revanche, dans le groupe aripiprazole, les patients ont consommé significativement moins de verres par jour de consommation (4,4 vs 5,5).

Les patients ont rapporté davantage d'effets subjectifs positifs liés au traitement sous médicament que sous placebo.

Il y a eu plus d'effets indésirables sous aripiprazole que sous placebo (82,8 % vs 63,6 %) et plus d'arrêts de traitement (40,3 % vs 26,7 %).

Anton RF et al. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 5-12.

L'étude de Martinotti a inclus 75 patients alcoolo-dépendants, sevrés et randomisés en 2 groupes : naltrexone 50 mg/j vs aripiprazole à la dose de 5 à 15 mg pendant 16 semaines. Il n'y a pas eu de différence entre les 2 groupes en ce qui concerne le nombre de sujets abstinents pendant toute l'étude et le nombre de sujets ayant rechuté.

Mais la courbe de survie montre que les patients sous aripiprazole sont restés abstinents plus longtemps que ceux sous naltrexone.

Concernant le craving, les résultats sont meilleurs sous naltrexone.

Les auteurs concluent que l'aripiprazole est sur le même plan que la naltrexone en terme d'efficacité dans la prévention de la rechute des alcoolo-dépendants.

Martinotti G et al. Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: a double-blind, comparison trial vs naltrexone. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 123-129.

Une étude expérimentale a également été réalisée chez 30 patients alcooliques, non demandeurs d'un traitement.

15 ont reçu de l'aripiprazole (15 mg/j), 15 ont reçu un placebo pendant 8 jours.

L'évolution de la consommation naturelle a été analysée pendant les 6 premiers jours de suivi.

A J8, il leur a été demandé de consommer de l'alcool et l'évolution de leur consommation a ensuite été observée (libre accès à une offre limitée d'alcool).

L'aripiprazole a permis de diminuer la consommation spontanée des patients pendant les 6 premiers jours de suivi, en particulier chez ceux ayant le contrôle le plus faible de leur consommation (patients les plus impulsifs).

Il a aussi permis de diminuer leur consommation après le verre proposé à J8. Les auteurs considèrent que le médicament a permis de casser le lien entre le 1^{er} verre et la poursuite de la consommation.

Il n'a pas été observé de différence par rapport au placebo sur le craving.

Voronin K et al. Aripiprazole effects on alcohol consumption and subjective reports in a clinical laboratory paradigm-possible influence of self-control. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32: 1954-1961.

Enfin, une étude a évalué l'effet de l'aripiprazole sur la consommation d'alcool et sur l'activation du cerveau induite par l'alcool. Des patients alcooliques ne désirant pas de traitement pour cette pathologie ont été recrutés et randomisés en 2 groupes : aripiprazole (n = 14) ou placebo (n = 15). Leur consommation d'alcool a été recueillie pendant la prise du traitement (14 jours). Au terme de ce délai, ils ont été soumis à une stimulation alcool-induite : consommation d'une petite quantité d'alcool puis visionnage de photographies, dans un ordre aléatoire, de boissons alcoolisées ou non alcoolisées. Les sujets cotaient le niveau de leur envie de boire et, pendant la présentation des photographies, les modifications cérébrales étaient évaluées par IRM cérébrale fonctionnelle.

Les auteurs ont ainsi noté une augmentation significative de l'activité cérébrale chez les patients sous placebo au niveau du striatum ventral droit alors que cette activation était plus faible chez les patients sous aripiprazole. Ceux-ci avaient aussi une consommation moindre pendant les 14 jours de traitement.

Myrick H et al. The effect of aripiprazole on cue-induced brain activation and drinking parameters in alcoholics. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 365-372.

Ce médicament a produit des résultats variables selon les études. Son intérêt, à documenter, pourrait résider dans son profil pharmacologique qui pourrait être intéressant chez les patients alcool-dépendants impulsifs.

Conclusion

Parmi tous ces essais thérapeutiques, on est d'abord frappé, et c'est une constante dans toutes les études, par le fait que tous les patients sont améliorés quels que soient les traitements proposés, placebo compris, ce qui conforte le fait que **l'accompagnement psycho-social reste la base du traitement des conduites addictives**.

Cependant, des résultats intéressants, voire prometteurs avec certaines molécules, peuvent être soulignés, même si des études sur des populations plus grandes doivent confirmer ces premiers résultats.

Sur la consommation, les résultats restent modestes mettant en évidence une diminution limitée de celle-ci.

On peut aussi espérer des modalités de prescription différentes comme la prescription à la demande avec le nalmefène.

D'autres perspectives intéressantes peuvent être soulignées. Il en va ainsi de la recherche de profils de patients particuliers. Il paraît ainsi nécessaire de poursuivre les travaux préliminaires à la recherche de sous-groupes de patients répondant mieux à telle ou telle molécule à partir de données psychosociales (âge de début de l'alcoolisme, comorbidités psychiatriques associées, binge drinking...) et surtout biologiques (génétiques), neurocognitives ou de neuroimagerie.

Compte-tenu du faible nombre actuel de médicaments disponibles dans cette pathologie, saluons tout de même l'engagement de certains laboratoires pharmaceutiques dans le développement de nouvelles approches.

Conflits d'intérêts :

F. PAILLE : a participé comme investigateur à l'étude ESENSE 2 (nalméfène) (Laboratoire Lundbeck)

HJ AUBIN : Coordonateur pour la France de l'étude ESENSE 2 (Laboratoire Lundbeck).
Participation prévue à une étude européenne sur l'oxybate de sodium (laboratoire D&A pharma)