

Pr Amine Benyamina*, Dr Lisa Blecha*, Dr Margaux Kosim**

* Centre d'enseignement, de recherche et de traitements des addictions, Hôpitaux universitaires Paris-Sud, 12, avenue Paul Vaillant-Couturier, F-94800 Villejuif

** Addictologue, Hôpital Corentin Celton, Issy-les-Moulineaux, France

Correspondance : Amine Benyamina. Tél. : 33 (0)1 45 59 69 78 – Courriel : amine.benyamina@pbr.aphp.fr

Reçu septembre 2013, accepté mai 2014

Alcool et comorbidités psychiatriques

Une prise en charge pharmacologique simultanée ?

Résumé

Les troubles psychiatriques sont fréquents dans la population générale et sont souvent associés à une consommation excessive d'alcool. De même, les patients vulnérables à la dépendance à l'alcool présentent un risque accru de troubles psychiatriques. Les interactions complexes entre les différentes pathologies psychiatriques (anxiété, dépression, troubles de la personnalité) et la consommation d'alcool commencent à être élucidées. Par exemple, en présence de trouble lié au stress, la consommation d'alcool peut soulager temporairement les symptômes de la maladie. L'alcool chez ces patients représente un remède ponctuel qui le fragilise au long terme, l'entraînant dans un cercle vicieux de mal-être global. La prise de conscience des comorbidités psychiatrique et alcoolique devrait s'accompagner d'une prise en charge simultanée des deux troubles, notamment la mise en place de traitements pharmacologiques. Contrairement aux recommandations actuelles de la Société française d'alcoologie, préconisant de mettre en place un traitement du trouble psychiatrique après stabilisation de la pathologie addictive, quelques études cliniques suggèrent l'utilité de conjuguer un addictolytique à des antidépresseurs ou à des thymorégulateurs afin de stabiliser rapidement les patients sur les différents plans de la maladie. Ces recherches n'en étant qu'à leurs débuts, il est nécessaire de générer plus de preuves au sein de populations plus importantes aux caractéristiques cliniques et biologiques mieux définies.

Mots-clés

Alcool – Comorbidité – Alcoolodépendance – Psychiatrie.

Summary

Alcohol and psychiatric comorbidities. Simultaneous pharmacological management?

Psychiatric disorders are common in the general population and are often associated with excessive alcohol consumption. Similarly, subjects susceptible to alcohol dependence present an increased risk of psychiatric disorders. The complex interactions between the various psychiatric disorders (anxiety, depression, personality disorders) and alcohol consumption are beginning to be elucidated. For example, in the presence of stress-related disorder, alcohol consumption can temporarily relieve the symptoms of the disease. In these patients, alcohol represents a transient remedy, but which can be harmful in the long term by inducing a vicious circle of global ill-being. A better awareness of psychiatric and alcohol-related comorbidities should be accompanied by simultaneous management of both disorders, especially pharmacological treatment. In contrast with the current guidelines of the Société Française d'Alcoologie, recommending treatment of the psychiatric disorder after stabilization of the addictive disorder, several clinical studies suggest the value of combining addiction treatment with antidepressants or mood regulators in order to rapidly stabilize the various aspects of the patient's disease. This research is only at the early stages and more evidence is required in larger populations with clearly defined clinical and laboratory characteristics.

Key words

Alcohol – Comorbidity – Alcohol dependence – Psychiatry.

Les troubles mentaux sont fréquents au sein de la population générale (1, 2). Il existe de nombreuses pathologies psychiatriques présentant une forte comor-

bidité avec des consommations problématiques d'alcool. Chez les personnes bipolaires, quasiment la moitié présentera une conduite addictive liée à l'alcool au cours de

sa vie (3). Chez les dépressifs, environ une personne sur cinq développera une alcoolodépendance et, chez les patients schizophrènes, la prévalence des troubles de l'usage d'alcool serait de 10 % (4). Le risque de trouble anxieux chez la personne alcoolique est augmenté de 1,8 à 3,9 (5). On estime également que les troubles de la personnalité sont quatre fois plus importants chez les patients présentant des troubles psychiatriques et addictifs que dans la population générale (6).

Les personnes atteintes de comorbidité psychiatrique et alcoolique présentent une moindre qualité de vie sur le plan socio-professionnel, une évolution plus défavorable, ainsi qu'un plus fort risque de suicide par rapport à ceux ne développant que l'un des deux troubles isolément (7, 8). Face à ces deux troubles se pose un problème diagnostique et thérapeutique. On ne pense pas souvent à rechercher le diagnostic de comorbidité, alors que des outils simples comme les échelles DETA et AUDIT sont disponibles et permettent d'évaluer rapidement la maladie alcoolique. Les échelles comme le HAD (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) sont également faciles et rapides à administrer en pratique clinique. Une prise en charge spécifique n'est pas envisagée dans les recommandations cliniques en dehors des programmes de psychothérapie. Les recommandations de 2001 de la Société française d'alcoologie (9) préconisent de stabiliser la pathologie addictive avant de traiter le trouble psychiatrique. Quelques études récentes permettent de mieux comprendre les interactions complexes entre les troubles psychiatriques et l'addiction à l'alcool. Ces études nous indiquent qu'il faudrait prendre en charge simultanément la dépendance à l'alcool et les comorbidités psychiatriques. L'objectif de cet article est de présenter une démarche générale de prise en charge de la comorbidité psychiatrique chez la personne alcoolique, en prenant exemple sur les troubles de la dépression et de l'anxiété en relation avec la consommation excessive d'alcool qui sont les plus fréquents et donc les mieux connus.

Les relations entre troubles mentaux et alcool : les hypothèses

Les hypothèses pour expliquer les relations entre troubles mentaux et troubles liés à la consommation d'alcool sont de différents types. Tout d'abord, il est tout à fait possible que la présence simultanée des deux troubles soit le fruit du hasard ; il n'existe alors aucun lien causal entre eux. Il est également possible que la maladie addictive soit la cause ou aggrave les signes du trouble mental (par exem-

ple l'effet dépressogène de l'alcool, ou l'anxiété liée au sevrage alcoolique aigu). Le trouble mental peut également être la cause ou aggraver une maladie addictive ; c'est le cas du stress au travail incitant un patient à consommer de manière excessive ou d'un patient déprimé qui consomme pour améliorer son humeur. Finalement, les deux troubles peuvent aussi présenter des facteurs de vulnérabilité communs. Les interactions entre troubles mentaux et troubles liés à la consommation d'alcool sont complexes et il est évident qu'aucune de ces hypothèses ne peut à elle seule rendre compte de toutes les comorbidités.

La modélisation des troubles mentaux permet de quantifier l'écart entre les différents troubles selon leur degré de similarité. Certains troubles psychiatriques sont plus fortement liés les uns aux autres et partagent des facteurs étiologiques, cliniques et donc thérapeutiques communs (10). Ces modèles confirment l'écart important entre, d'une part, les troubles d'externalisation – ainsi appelés car ceux qui en souffrent expriment leur mal-être par des comportements impulsifs, causant des dommages à eux-mêmes ou à leur environnement ; ce sont les troubles de conduites, les troubles flamboyants de la personnalité (antisocial, histrionique, troubles du cluster B), mais aussi les troubles liés aux substances psychoactives dont l'alcool – et, d'autre part, les troubles d'internalisation qui comprennent les états dépressifs majeurs, les troubles anxieux (troubles anxieux généralisés, phobies sociales, syndrome de stress post-traumatique...). D'autres travaux ont montré que les troubles d'externalisation et d'internalisation pouvaient être distingués par des facteurs génétiques. Lors d'une étude de modélisation effectuée chez des jumeaux, Kendler et al. (11) ont montré une séparation nette entre les facteurs génétiques liés aux deux catégories. Sur le plan théorique, ces études suggèrent que les substrats neurobiologiques de chaque ensemble sont distincts et qu'il faudrait donc envisager des traitements pharmacologiques différents. Ceci n'exclut pas la possibilité d'une interaction entre les deux systèmes, selon laquelle l'aggravation d'une pathologie serait associée à l'aggravation de l'autre.

Les substrats neurobiologiques communs à l'addiction à l'alcool et aux troubles psychiatriques sont assez peu connus. Le modèle le mieux connu est celui de la neurobiologie des troubles anxieux chez le sujet alcoolique. Ce modèle met en jeu la liaison du CRF (*corticotropin-releasing factor*) sur les récepteurs de l'hypophyse et des autres régions du cerveau impliqués dans les réactions liées au stress. Il a été montré récemment que les personnes ayant des antécédents familiaux d'alcoolisme ou une consommation d'alcool à risque présentaient une sécrétion de

cortisol de base souvent plus élevée et un pic de cortisol en situation de stress aigu moins élevé que ceux de la population moyenne. Lorsque ces personnes consomment de l'alcool en situation de stress, la sécrétion basale de cortisol est diminuée et le pic de cortisol se rapproche de celui de la normale. En clair, leur réaction devient plus proche de l'état "physiologique" sous l'effet de l'alcool (12). Une vigilance accrue lors de la consommation et une réaction de sédation beaucoup plus importante ont été mises en évidence quand la situation de stress apparaît (13). La consommation d'alcool peut même prolonger la perception négative du stress, du moins chez les volontaires sans trouble lié à l'alcool (14). Pour résumer, les personnes ayant un risque plus élevé de dépendance à l'alcool présentent des oscillations biologiques et émotionnelles plus importantes sous l'effet de l'alcool. On observe qu'une vulnérabilité commune, à la fois sur le plan du stress et sur le plan de l'alcool, peut engendrer une certaine synergie.

D'autres études ont mis en évidence des modifications structurelles au niveau des cellules gliales du cortex orbito-frontal, dont certaines sont présentes dans la dépression et d'autres dans les troubles liés à l'utilisation d'alcool (15). Ces modifications peuvent jouer un rôle dans la régulation des émotions et du comportement. Des interactions similaires entre la consommation excessive d'alcool et d'autres pathologies psychiatriques (dépression, schizophrénie, troubles de la personnalité) sont à envisager. La consommation d'alcool permettrait de réguler ce que les mécanismes endogènes ne sont plus capables de faire.

La prise en charge de la comorbidité

En médecine, la prise en charge simultanée de deux comorbidités est habituelle. Dans le cas du diabète et de l'hypertension artérielle, si on réalisait un comparatif des signes de chaque maladie, on verrait que ces deux troubles n'ont quasiment aucun signe visible en commun. On sait également que la présence des deux augmente la morbidité et la mortalité. Aujourd'hui, les deux pathologies doivent être traitées de manière simultanée afin d'améliorer le pronostic au long cours car souvent, après un temps, l'évolution des deux troubles devient quasiment indissociable. Ce serait même choquant que l'on attende la stabilisation d'une pathologie pour traiter l'autre. Dans ce contexte, le traitement des patients présentant un trouble psychiatrique avec une consommation problématique d'alcool pourrait tirer bénéfice d'une prise en charge simultanée des deux pathologies. Cette stratégie aurait ainsi

l'avantage d'améliorer rapidement les patients à plusieurs niveaux sans pour autant recourir systématiquement à plusieurs spécialistes. Cette conduite thérapeutique a été rarement mise à l'épreuve dans des essais cliniques. Elle implique de traiter des patients non sevrés et s'oppose ainsi aux recommandations actuelles, préconisant le sevrage avant d'initier le traitement du trouble psychiatrique (9). Les traitements et les doses que l'on pourrait proposer reposent sur des résultats empiriques. Il convient par conséquent, avant de traiter la personne alcoolique non sevrée, d'évaluer les interactions pharmacocinétiques potentielles et le risque d'overdose ou de dépendance au traitement psychoactif. Une surveillance étroite du patient est facilement envisageable dans le cadre d'une hospitalisation, mais pourrait être plus problématique en ambulatoire (16-19).

Cette stratégie du traitement simultané de la comorbidité psychiatrique et alcoolique est dans la même logique que les changements récents de la prise en charge de la dépendance à l'alcool et l'utilisation de nouveaux traitements addictolytiques (comme le nalméfène récemment approuvé par l'Agence européenne du médicament) qui ont montré leur efficacité dans des études cliniques rigoureuses pour réduire la consommation d'alcool chez les patients non sevrés. D'autres molécules sont en cours d'évaluation (GHB, baclofène).

Les essais cliniques dans les comorbidités psychiatriques

Faute d'étude clinique probante, aucun traitement ne peut actuellement être proposé pour réduire à la fois le trouble psychiatrique et la dépendance ou l'abus d'alcool, que ce soit pour les troubles bipolaires (20), psychotiques (21) ou les troubles de la personnalité (22). Les effets d'un antidépresseur seul dans le traitement de la dépendance à l'alcool en termes de réduction de la consommation ou de prévention de la rechute sont décevants. Certains essais cliniques ont même remis en cause l'efficacité des antidépresseurs chez les patients alcooliques. En réexaminant les études, on observe souvent une mauvaise observance au traitement, voire des doses sous-optimales qui pourraient expliquer les résultats négatifs observés. Une revue des études menées avec des doses correctes et une bonne observance au traitement a montré que, dans la majorité des cas, les traitements antidépresseurs diminuaient les signes dépressifs ; mais peu d'entre elles ont montré un impact sur la consommation d'alcool (23).

Une autre stratégie est d'associer un traitement pour le trouble psychiatrique et un addictolytique, comme la naltrexone, l'acamprosate, ou le nalméfène qui se sont montrés efficaces dans la prévention de la rechute à l'alcool pour les deux premiers, et la réduction de la consommation d'alcool pour le nalméfène. Une approche associant la sertraline, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, pour traiter les signes thymiques, et la naltrexone a été testée au cours d'un essai randomisé en double aveugle (24). Les patients ayant bénéficié du traitement sertraline plus naltrexone présentaient une probabilité plus importante d'être abstinents (53,7 % versus 21,3 % et 27,5 % respectivement dans les groupes naltrexone et sertraline, $p = 0,001$), de rechuter plus tardivement (98 jours versus 29 jours et 23 jours respectivement dans les groupes naltrexone et sertraline, $p = 0,003$) et d'avoir moins de signes dépressifs (tendance non significative) à la fin de l'essai que ceux sous traitement seul ou placebo. La quétiapine, un antipsycholytique, a été testée dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo chez des patients présentant des troubles de l'usage d'alcool sévères. Bien que la quétiapine n'ait pas eu d'effet significatif sur la diminution de la consommation d'alcool, elle a permis une réduction significative des symptômes dépressifs et des troubles du sommeil. D'autres recherches sont nécessaires afin de cibler les populations (25).

De nouvelles pistes thérapeutiques

De nouvelles pistes actuellement à l'étude sont prometteuses pour la prise en charge des comorbidités psychiatriques. En ce qui concerne les troubles anxieux ou thymiques, Zorilla et al. (26) ont récemment détaillé l'état des connaissances sur l'utilisation du récepteur du CRF comme traitement potentiel de la maladie alcoolique chez les personnes présentant un terrain anxieux. Sur le plan théorique, l'antagonisme des récepteurs CRF devrait avoir un intérêt dans le traitement de l'anxiété et la dépression et des différents aspects de la dépendance à l'alcool. Malheureusement, dans les faits, malgré quelques essais cliniques initiaux prometteurs, les antagonistes du CRF n'ont pas montré d'efficacité significative dans les différents syndromes anxieux (phobie sociale, trouble anxieux généralisé) et la dépression. Des recherches ultérieures ont montré que la liaison du CRF avec son récepteur est précoce dans la réaction de déclenchement de la réaction de stress ; il serait moins impliqué dans les troubles chroniques comme les troubles anxieux généralisés. Chez les patients alcooliques présentant une forte composante de

stress liée à leur consommation, il a été postulé que les antagonistes des récepteurs du CRF pourraient constituer une piste intéressante dans la prévention de la rechute (26, 27). Les recherches sont actuellement en cours.

Conclusion

Les avancées récentes sur la compréhension des relations entre les troubles mentaux et leurs évolutions nous amènent à repenser nos stratégies pharmacothérapeutiques actuelles. La prise en charge de la comorbidité devrait être simultanée. Même si le sevrage est souhaitable, tous les patients ne sont pas prêts au maintien de l'abstinence et les nouvelles stratégies thérapeutiques proposées pourraient s'appliquer aux patients qui n'arrêtent pas leur consommation. Nous pensons qu'il faut sortir de la problématique d'alcoolisation primaire ou secondaire pour une approche plus pragmatique. Dans la grande majorité des cas, il est difficile pour les patients d'arrêter ou même de réduire leur consommation d'alcool pour initier le traitement du trouble psychiatrique. Il arrive même que les patients fassent des efforts pour diminuer leur consommation sans pour autant observer d'amélioration de leurs troubles psychiatriques. Dans certains cas, le traitement des troubles psychiatriques peut avoir un effet en retour sur le processus de dépendance ou de prévention de la rechute. Ceci laisse penser qu'il serait bénéfique (et plus efficace) de traiter les deux pathologies ensemble, dans une démarche simultanée chez des patients non sevrés.

Aujourd'hui, aucun traitement n'a fait preuve d'efficacité à la fois dans le traitement de dépendance à l'alcool et d'un trouble psychiatrique. Les études avec une méthodologie solide sont rares, mais elles montrent que les médicaments disponibles peuvent être associés avec une bonne efficacité et sécurité, chez les patients atteints de troubles dépressifs et d'alcoolisme. Les recherches dans ce domaine n'en sont encore qu'à leurs débuts. Des études avec une méthodologie solide et validées par la communauté scientifique sont nécessaires pour émettre des recommandations en matière de pharmacothérapie et de psychothérapie. En attendant, il serait important de réfléchir au rapport bénéfice-risque de l'instauration de ces stratégies combinées chez des patients fragiles et vulnérables du point de vue de leur santé mentale. Pour les praticiens aujourd'hui, face à un patient ayant une dépendance à l'alcool, il est important de dépister et de diagnostiquer les troubles dépressifs et anxieux. Lorsque le diagnostic de dépression ou de trouble anxieux est posé, on peut discuter avec le patient de la possibilité d'associer

une pharmacothérapie, une psychothérapie ou les deux. Bien entendu, il est important de continuer la démarche de soins par rapport à l'alcool. À l'inverse, la découverte d'une symptomatologie psychiatrique (dépression, anxiété, phobies, stress) devrait inciter le praticien non seulement à traiter le trouble psychiatrique, mais également à dépister les éventuels conduites addictives dont les troubles de l'usage d'alcool et d'instaurer les traitements adaptés. ■

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

Conflits d'intérêt. – Le Pr Benyamina est actuellement membre du board des laboratoires Lundbeck. Il a également fait des conférences organisées par BMS, Otsuka, Euthérapie et Reckitt Benckiser Pharmaceuticals. Le Dr Kosim est actuellement *Medical Advisor* au sein des laboratoires Lundbeck.

A. Benyamina, L. Blecha, M. Kosim

Alcool et comorbidités psychiatriques. Une prise en charge pharmacologique simultanée ?

Alcoologie et Addictologie 2014 ; 36 (2) : 117-121

Références bibliographiques

- Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 ; 62 (10) : 1097-106.
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 ; 62 (6) : 617-27.
- Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, Huang B. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2005 ; 66 (10) : 1205-15.
- Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia – a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2009 ; 120 (2) : 85-96.
- Kessler RC, Crum RM, Warner LA, Nelson CB, Schulenberg J, Anthony JC. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 ; 54 (4) : 313-21.
- Verheul R. Co-morbidity of personality disorders in individuals with substance use disorders. *Eur Psychiatry*. 2001 ; 16 (5) : 274-82.
- Blanco C, Alegria AA, Liu SM, Secades-Villa R, Sugaya L, Davies C et al. Differences among major depressive disorder with and without co-occurring substance use disorders and substance-induced depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2012 ; 73 (6) : 865-73.
- Hasin D, Liu X, Nunes E, McCloud S, Samet S, Endicott J. Effects of major depression on remission and relapse of substance dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 ; 59 (4) : 375-80.
- Société Française d'Alcoologie, Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Modalités de l'accompagnement du sujet alcoolodépendant après un sevrage. Conférence de consensus. Paris : ANAES ; 2001.
- Blanco C, Krueger RF, Hasin DS, Liu SM, Wang S, Kerridge BT et al. Mapping common psychiatric disorders: structure and predictive validity in the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *JAMA Psychiatry*. 2013 ; 70 (2) : 199-208.
- Kendler KS, Prescott CA, Myers J, Neale MC. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 ; 60 (9) : 929-37.
- Sorocco KH, Lovallo WR, Vincent AS, Collins FL. Blunted hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis responsivity to stress in persons with a family history of alcoholism. *Int J Psychophysiol*. 2006 ; 59 (3) : 210-17.
- Nakajima M, Kumar S, Wittmers L, Scott MS, Al'Absi M. Psychophysiological responses to stress following alcohol intake in social drinkers who are at risk of hazardous drinking. *Biol Psychol*. 2013 ; 93 (1) : 9-16.
- Childs E, O'Connor S, de Wit H. Bidirectional interactions between acute psychosocial stress and acute intravenous alcohol in healthy men. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011 ; 35 (10) : 1794-1803.
- Miguel-Hidalgo JJ, Waltzer R, Whittom AA, Austin MC, Rajkowska G, Stockmeier CA. Glial and glutamatergic markers in depression, alcoholism, and their comorbidity. *J Affect Disord*. 2010 ; 127 (1-3) : 230-40.
- Rösner S, Leucht S, Leht 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.
- Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Leht P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 ; 9 : CD004332.
- 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.
- 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.
- Farren CK, Hill KP, Weiss RD. Bipolar disorder and alcohol use disorder: a review. *Curr Psychiatry Rep*. 2012 ; 14 (6) : 659-66.
- Murthy P, Chand P. Treatment of dual diagnosis disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2012 ; 25 (3) : 194-200.
- Gianoli MO, Jane JS, O'Brien E, Ralevski E. Treatment for comorbid borderline personality disorder and alcohol use disorders: a review of the evidence and future recommendations. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2012 ; 20 (4) : 333-44.
- Pettinati HM, O'Brien CP, Dundon WD. Current status of co-occurring mood and substance use disorders: a new therapeutic target. *Am J Psychiatry*. 2013 ; 170 (1) : 23-30.
- Pettinati HM, Oslin DW, Kampman KM, Dundon WD, Xie H, Gallis TL, Dackis CA, O'Brien CP. A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence. *Am J Psychiatry*. 2010 ; 167 (6) : 668-75.
- Litten RZ, Fertig JB, Falk DE, Ryan ML, Mattson ME, Collins JF, Murtaugh C, Ciraulo D, Green AI, Johnson B, Pettinati H, Swift R, Afshar M, Brunette MF, Tiouririne NA, Kampman K, Stout R, NCIG 001 Study Group. A double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of quetiapine fumarate XR in very heavy-drinking alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012 ; 36 (3) : 406-16.
- Zorrilla EP, Heilig M, de Wit H, Shaham Y. Behavioral, biological, and chemical perspectives on targeting CRF(1) receptor antagonists to treat alcoholism. *Drug Alcohol Depend*. 2013 ; 128 (3) : 175-186.
- Silberman Y, Winder DG. Emerging role for corticotropin-releasing factor signaling in the bed nucleus of the stria terminalis at the intersection of stress and reward. *Front Psychiatry*. 2013 ; 4 : 42.