

Les nouvelles directions thérapeutiques dans l'alcoolisme : le récepteur NK₁ à l'honneur

Sylvain Pirot

On le sait, l'arsenal thérapeutique dont nous disposons pour traiter l'alcoolisme (et d'une manière générale les états de dépendance) est fort restreint. Pour mémoire, rappelons qu'il se limite, pour ce qui est des traitements médicamenteux actuellement sur le marché, à trois molécules qui sont loin d'être la panacée (pour revue : 1) :

- le **disulfirame** [Espéral[®]], qui, en interférant avec le métabolisme de l'alcool, entraîne des effets indésirables particulièrement pénibles et difficiles à vivre chez le sujet qui (re)boit de l'alcool. On connaît les limites d'une telle thérapie aversive [faible compliance ; violence de l'effet antabusé ; risques sévères chez certains patients], le disulfirame étant dorénavant peu utilisé, d'autant que ses effets bénéfiques (i.e. maintien de l'abstinence) sont, à terme, loin d'être acquis : les patients doivent en effet être très motivés (ou sous surveillance permanente) pour continuer, ceux qui désirent (re)boire stoppant simplement leur traitement.
- la **naltrexone** [Naltrexone Serb[®], Revia[®]], antagoniste opiacé agissant préférentiellement sur les récepteurs de type μ , qui, parce qu'elle diminue fortement les effets "plaisants" et euphorisants de l'alcool, est utilisée comme traitement de soutien dans le maintien de l'abstinence et dans la prévention de la rechute. Toutefois, parce qu'elle n'affecte pas la sensation de "manque" et le besoin irrépressible/compulsif (*craving*) de consommer l'alcool proprement dit, la naltrexone place le sujet alcoolo-dépendant dans une situation très difficilement supportable que nombre de praticiens rechignent à provoquer, d'autant que la molécule entraîne dans un certain nombre de cas des effets secondaires (nausées) pouvant affecter la compliance et être directement responsables de l'arrêt du traitement.
- l'**acamprosate** [Aotal[®]], au mécanisme d'action pour le moins complexe et pour l'heure loin d'être clairement établi^(a), diminuerait également le risque de rechute et faciliterait l'abstinence (4). Ces effets, mis en évidence dans de nombreuses études Européennes, sont toutefois modestes ; surtout, ils n'ont pas été retrouvés Outre-atlantique dans les fameuses études COMBINE (*Combined Pharmacotherapies and Behavioural Interventions*), où l'acamprosate, associé ou non à une thérapie comportementale, ne fait jamais mieux qu'un placebo (5, 6, 7) ! Ces résultats contradictoires, qui ont

donné lieu à de multiples échanges et commentaires (par exemple : 8, 9, 10, 11), pourrait être lié aux différentes populations de patients sélectionnés, à la sévérité de leur dépendance ou bien encore à la nécessité (ou non) d'une désintoxication préalable chez certains d'entre eux (12) – les études qui montrent un effet de l'acamprosate ont été réalisées chez des patients (généralement hospitalisés) soumis à une désintoxication préalable, associée à un traitement, tandis que dans les études COMBINE, 98 % des patients ne présentent pas de syndrome de sevrage nécessitant un traitement. En tout état de cause, les effets de l'acamprosate, pourtant utilisé depuis presque vingt ans par les praticiens Européens, sont loin d'être univoques.

C'est dire les besoins, énormes, qui caractérisent le domaine, sachant que tous les sujets ne répondent pas, loin s'en faut, à la naltrexone de façon équivalente (voir 5, 13, 14) ! D'autres molécules (déjà commercialisées dans diverses indications thérapeutiques) ont bien été évaluées, mais leurs effets demandent à être confirmés sur le long terme, chez un grand nombre de patients. C'est le cas du **topiramate** [Eptimax[®]], anticonvulsivant agissant tout comme l'acamprosate sur les transmissions GABAergiques et glutamatergiques [i.e. il facilite la transmission GABA_A et bloque les récepteurs NMDA], et normalement indiqué dans le traitement de l'épilepsie et dans le traitement prophylactique des crises migraineuses : le topiramate réduit le *craving* et les compulsions pour l'alcool et permet d'atteindre rapidement un niveau d'abstinence important, diminuant ainsi le risque de rechute et améliorant le bien-être psychologique et la qualité de vie des sujets ; ces effets, qui peuvent intervenir sans désintoxication préalable des patients, n'ont toutefois été mis en évidence que par une seule équipe et doivent bien évidemment être reproduits par ailleurs (15, 16, 17, 18).

C'est également le cas de l'**ondansétron** [Zophren[®]], un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ indiqué dans la prévention/le traitement des nausées et vomissements, et qui semble efficace, seul ou en association avec la naltrexone, chez les alcooliques de "début précoce" [alcoolisme de type II selon la typologie proposée par *Cloninger*], par opposition aux alcooliques de "début tardif" où il est dépourvu d'effet. A nouveau, il

(a) la molécule exercerait, entre autres, un effet globalement *antiglutamatergique* et rétablirait l'équilibre entre les transmissions inhibitrice (GABAergique) et excitatrice ; plus précisément, en interagissant avec les récepteurs glutamatergiques NMDA (inhibés par l'alcool) et peut-être les récepteurs métabotropiques mGluR5, l'acamprosate semble réprimer les effets de l'alcool sur la transmission glutamatergique et s'opposerait à la libération excessive du neurotransmetteur normalement induite lors du sevrage, réduisant ainsi l'hyperglutamatergie associée à l'abstinence et au *craving* (pour détails : 2, 3)

convient de souligner que ces effets n'ont pour l'heure été mis en évidence que par une seule équipe (19, 20, 21, 22, 23)^(b).

Enfin il convient de signaler les effets du **baclofène** [Lioréal®], un agoniste des récepteurs GABA_B normalement indiqué dans le traitement de la spasticité musculaire : une étude ouverte et deux études randomisées en double aveugle contre placebo ont montré son efficacité, en particulier chez les patients présentant une cirrhose hépatique, vis-à-vis du *craving* et de la consommation d'alcool. Là encore ces effets n'ont été mis en évidence que par une seule équipe et demandent à être répliqués, notamment parce qu'ils portent sur des effectifs relativement restreints et qu'ils font appel à de faibles doses (30 mg / jour) (24, 25, 26, 27). Or le baclofène utilisé à très haute dose [plus de cinq fois la dose normalement prescrite] a récemment défrayé la chronique, suscitant la polémique et de nombreux débats parmi les alcoolologues et les addictologues dans leur ensemble^(c). L'intérêt du baclofène dans l'alcoolodépendance et dans le maintien de l'abstinence reste par conséquent à évaluer ...

En marge de ces molécules, de nombreux composés agissant sur des systèmes de neurotransmission variés sont actuellement développés par les industriels, leur efficacité dans les modèles animaux de dépendance à l'alcool devant les mener, dans les mois à venir, aux essais cliniques de phases I et II. Parmi ceux-ci, on peut citer, en vrac (la liste est loin d'être exhaustive) : i) les antagonistes des récepteurs dopaminergiques de type D₃ ii) les antagonistes des récepteurs glutamatergiques NMDA ou mGluR5 iii) les antagonistes des récepteurs cannabinoïdes CB₁ autres que le rimonabant (dont les effets néfastes sur l'humeur ont récemment conduit à son retrait) iv) les antagonistes des récepteurs CRF₁ du *Corticotropin Releasing Factor* v) les antagonistes du neuropeptide Y (pour revues récentes : 2, 3, 33, 34, 35). Certains antagonistes NMDA (mémantine, néramexane) ont en fait déjà montré leur inefficacité chez l'homme, le passage des modèles animaux à l'homme étant toujours une étape redoutable... Enfin, il convient de mentionner la varénicline (Champix®), agoniste partiel/antagoniste des récepteurs $\alpha_4\beta_2$ nicotiniques utilisé dans le sevrage

tabagique et qui semble également efficace dans un modèle animal d'alcoolodépendance (voir 35).

Dans ce contexte, l'étude de *George et coll.* (36) publiée en 2008 dans la revue *Science*, parce qu'elle met directement en relation des résultats obtenus dans des modèles animaux et chez des sujets alcooliques et parce qu'elle implique la **substance P**, neuromédiateur jusqu'alors relativement peu évoqué dans la physiopathologie de l'alcoolodépendance, est d'un intérêt primordial.

Le rationnel sur lequel cette étude s'appuie est le suivant : la plupart des modèles animaux de dépendance à l'alcool se caractérisent par une augmentation concomitante de la sensibilité au stress ; or le rôle des facteurs de stress, tant chez l'animal que chez l'homme, dans le rétablissement du *craving* et des compulsions pour l'alcool menant à la rechute est clairement établi (par exemple : 37, 38, 39, 40). Parmi les neuromédiateurs impliqués dans la réponse au stress et jouant un rôle clé dans l'alcoolodépendance, il convient bien évidemment de citer le CRF [et son récepteur CRF₁] localisé dans les structures (limbiques) extra hypothalamiques, mais doit également être mentionnée la substance P, dont le récepteur NK₁ est lui aussi présent en grande quantité dans les régions limbiques fortement mises en jeu par le stress, e.g. l'hypothalamus, l'amygdale ou le nucleus accumbens (pour revues : 41, 42). La délétion, chez la souris, du gène codant pour le récepteur NK₁ [souris mutantes *knockout* NK₁^(-/-)] ou le blocage du récepteur par un antagoniste spécifique sont d'ailleurs tous les deux associés à un phénotype de type "anxieux" dans un certain nombre de situations comportementales stressantes pour l'animal. Les propriétés renforçantes des opiacés, évaluées par des expériences d'auto-administration et de préférence de place conditionnée, sont par ailleurs abolies chez les souris mutantes NK₁^(-/-) (43, 44). Chez l'homme, l'administration sub-chronique (pendant 4 semaines) d'un antagoniste spécifique de ces récepteurs réduit, de la même manière que le citalopram, les symptômes anxieux qui caractérisent la phobie sociale (voir 45). Autant d'arguments qui laissent penser que les antagonistes des récepteurs NK₁ pourraient (au moins en

(b) L'alcoolisme de "début tardif" (type I) est la forme la plus fréquente d'alcoolisme : elle débute après 20 ans, est de progression lente et est rencontrée dans les deux sexes, avec des facteurs de risque peu génétiques. A l'opposé, l'alcoolisme de type II, observé uniquement chez l'homme, débute précocement, avant 20 ans, et évolue rapidement vers une dépendance avérée ; il se caractérise par une forte composante familiale, i.e. des facteurs de risque principalement d'ordre génétique (alcoolodépendance du père).

(c) *Olivier Ameisen*, cardiologue souffrant d'un alcoolisme sévère qui avait jusqu'alors résisté à tout traitement médicamenteux ou psychothérapeutique, s'est autoprescrit en 2004, sur la base d'études réalisées chez l'animal et de quelques cas rapportés chez l'homme, du baclofène à très haute dose (au-delà de 120 mg/jour, jusqu'à 270 mg/jour). Le résultat fut spectaculaire : disparition totale, en quelques semaines, du *craving* et des compulsions pour l'alcool, aboutissant à une abstinence et à une rémission complète qui, depuis, perdure. En dépit de la publication de son expérience et d'appels répétés à des essais cliniques à hautes doses (28, 29, 30), et même si quelques addictologues utilisent d'ores et déjà, hors AMM, ce médicament à fortes doses [avec des résultats plutôt probants (par exemple 31, 32)], le *Docteur Ameisen* se heurte depuis au scepticisme et à la prudence de nombre de *leaders* du domaine, notamment parce que la sécurité du produit aux doses élevées n'est pas établie avec certitude.

C'est dans le but d'alerter l'opinion publique que le *Docteur Ameisen* a, fin 2008, publié "Le dernier verre" (Editions Denoël), ouvrage vendu à plus de 40 000 exemplaires en France et dont la presse généraliste s'est largement fait l'écho.

partie) diminuer les effets du stress au cours de l'alcoolodépendance et prévenir ainsi la rechute de manière efficace, en tout cas plus efficace que ce qui est obtenu avec les molécules actuellement sur le marché...

George et coll. (36) ont par conséquent examiné, dans une étude en double aveugle contrôlée versus placebo, les effets du LY686017, un antagoniste spécifique des récepteurs NK₁ humains, chez des alcooliques anxieux hospitalisés et préalablement désintoxiqués lorsque cela était nécessaire. Dans un premier temps, ils se sont appliqués à caractériser le comportement de souris (*knockout*) dépourvues du gène codant pour le récepteur [souris NK₁^(-/-)]^(d) : leur consommation volontaire d'alcool [dans un paradigme laissant libre accès à 2 bouteilles dont l'une contient des concentrations croissantes d'alcool et l'autre contient de l'eau] est réduite, en particulier aux fortes concentrations d'alcool, en même temps qu'est accrue leur sensibilité aux effets sédatifs de l'alcool ; bien sûr, il a été vérifié que cette préférence pour l'alcool n'était pas liée à une modification du goût ou de la soif des animaux. L'intérêt de ces résultats est conforté par les effets cliniques du LY686017 : à la dose de 50 mg/jour, bien tolérée par les patients – dose préalablement choisie parce qu'elle entraîne une occupation de plus de 90 % des récepteurs NK₁ centraux, le passage de la barrière hémato-encéphalique et l'occupation des récepteurs ayant été évalués en imagerie, grâce à la tomographie par émission de positons (TEP) : voir 36 –, le LY686017 bloque non seulement le *craving* spontané pour l'alcool et améliore le bien-être général des sujets [évalué par l'échelle CGI (*Clinician's Global Impression Scale*)] mais réduit également le *craving* subjectif induit par une situation de stress^(e) suivie de la présentation de différents stimuli (olfactifs, visuels, etc) déclencheurs d'une rechute ; de plus, le pic sérique de cortisol induit par cette situation "à haut risque" combinant stress et stimuli associés à l'alcool est également fortement diminué par le LY686017. Enfin, l'IRM fonctionnelle montre que

l'antagoniste NK₁ s'oppose aux effets centraux induits chez l'alcoolique par des stimuli émotionnels ayant une connotation positive ou négative. Ainsi, confronté à des images fortement déplaisantes (blessures, scènes de violence, accidents de la route) associées à des images de boissons alcoolisées, les sujets alcooliques présentent une augmentation anormalement importante du signal BOLD (*Blood Oxygen-Level Dependent*) dans certaines structures limbiques, en particulier l'insula, le gyrus frontal inférieur et le gyrus temporal médian ; à l'inverse, la vision d'images plaisantes (photos d'animaux, d'enfants, de la nature) là encore associées à des images de boissons alcoolisées réduit le signal BOLD dans l'ensemble des régions examinées, comme si l'alcool [ou tout du moins les stimuli associés susceptibles de déclencher la rechute], en interagissant avec certaines structures et réseaux limbiques, "émoussait" la réactivité des alcooliques aux affects négatifs (pour détails, 46). Or, le LY686017 s'oppose à l'ensemble de ces effets : non seulement il diminue, par rapport au groupe traité par le placebo, l'activation excessive en réponse aux images déplaisantes qui caractérisait certaines structures, en particulier l'insula, mais il *accroît* également le signal en réponse aux images positives dans un certain nombre de régions qui n'étaient jusqu'alors pas (peu) activées, i.e. le thalamus, les noyaux caudés (*nucleus accumbens/putamen*), le gyrus lingual et de nombreuses aires temporales (36). Autrement dit, en accord avec l'amélioration de leur bien-être général, les sujets alcoolodépendants traités semblent plus "faire la part des choses" entre les émotions négatives et les positives, le LY686017 rééquilibrant dans cette hypothèse la valeur/la balance accordée à ces émotions ainsi qu'aux stimuli associés à l'alcool et diminuant *in fine* l'impact des facteurs de stress et des émotions négatives qui peuvent conduire les alcooliques anxieux à rechuter.

(d) Les effets du LY686017, qui possède une haute affinité pour le récepteur NK₁ humain, n'ont pas été directement évalués chez le rongeur, et pour cause : en raison de différences interspécifiques marquées, [la séquence primaire du récepteur NK₁ varie considérablement entre le rat et l'homme], la pharmacologie des ligands (non-peptidiques, pour éviter toute dégradation enzymatique rapide) de ces récepteurs doit prendre en compte ce problème, un antagoniste ayant de fait généralement une affinité radicalement différente pour le récepteur NK₁ humain et pour le récepteur murin – autrement dit un antagoniste ayant une forte affinité pour le récepteur humain a peu de chance d'être efficace chez le rongeur.

(e) La procédure de stress utilisée correspond au *Trier Social Stress Test* (TSST) : elle consiste à induire, dans des conditions de laboratoire strictement encadrées et standardisées, un stress psychosocial notoire aux effets cardiovasculaires et neuroendocriniens (i.e. sur l'activité de l'axe corticotrope) avérés. Ce stress psychosocial est provoqué par un entretien, impromptu, face à un jury/comité de sélection composé de différents membres du laboratoire aux visages impassibles : le sujet, qui doit imaginer être le candidat idéal pour un emploi, est contraint d'exposer rapidement (en quelques minutes, avec peu de temps de préparation) son parcours/ses motivations devant le jury, sachant qu'il a été préalablement informé que sa prestation était filmée, enregistrée et que son comportement était analysé. Dans un second temps, il est demandé au sujet de décompter à partir d'un nombre élevé (2083 par exemple) de 13 en 13, et ce le plus rapidement possible et sans se tromper aucunement, sous peine de recommencer à chaque erreur à partir d'un autre nombre – ce second test dure au total de 20 minutes. Nul doute que le TSST atteint son objectif...

Bien sûr, l'étude de *George et coll.* (36), même si elle est bien menée et qu'elle permet de comparer directement le comportement humain au comportement de l'animal – le *craving* subjectif (autrement dit le rétablissement des compulsions/de l'envie irrésistible et de la recherche d'alcool) rapporté par les patients eux-mêmes est induit, chez l'animal, par le même type de "déclencheurs" (facteurs de stress, stimuli associés à l'alcool (voir 37, 38, 39) –, porte sur des effectifs réduits (25 sujets par "bras" dans l'étude) et a été réalisée dans des conditions d'encadrement, d'aide et de soutien optimales chez des patients hospitalisés préalablement sevrés. Elle demande par conséquent à être confirmée à plus grande échelle, en particulier chez les sujets ambulatoires pour qui les risques de rechute, faute d'une prise en charge très étroite et d'un accompagnement suffisant, sont bien plus élevés ; les essais sont actuellement en cours.

L'étude a au moins le mérite de montrer qu'une approche transversale combinant résultats chez l'animal et application chez l'homme (avec validation fonctionnelle) est possible : elle est l'exemple même d'une utilisation rationnelle et intelligente de techniques très diverses (dont l'imagerie) et d'une optimisation réussie de la Recherche et Développement. En outre, elle souligne, s'il en est besoin, combien **la sélection des patients** est primordiale dans l'alcoolisme (mais ceci vaut pour tous les troubles psychiatriques) : nul doute que si les alcooliques enrôlés n'avaient pas tous présenté une anxiété caractérisée [i.e. supérieure à 39 sur l'échelle STAI (*Spielberg Trait Anxiety Inventory*)], nous n'aurions pas eu les résultats escomptés... L'exemple de l'acamprosate, évoqué précédemment, doit à ce titre nous servir de leçon, les résultats contradictoires obtenus entre les populations Nord-Américaines et Européennes étudiées pouvant être liés, en marge des différences méthodologiques et des erreurs inhérentes aux faibles effectifs examinés, à des facteurs aussi variés que l'histoire/la chronicité de la maladie (âge de début précoce ou tardif, mode d'alcoolisation, composante familiale, etc), sa sévérité au moment de l'inclusion (et les

troubles neurologiques éventuellement associés), la présence éventuelle de complications hépatiques ou l'existence de troubles psychiatriques comorbides. Facteurs qui pourraient également expliquer les résultats tout aussi contradictoires obtenus en combinant l'acamprosate à la naltrexone (voir : 5, 12, 47, 48, 49), sachant que dans ce cas, les risques d'une compliance encore plus faible, d'effets secondaires accrus et de difficultés liées au dosage, au séquençage et à la durée des différents traitements sont bien évidemment des facteurs critiques.

Ainsi, nous l'avons répété à maintes reprises dans *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats*, c'est uniquement sur la base d'une **stricte sélection de sous-groupes de patients** – notamment grâce à l'identification/l'utilisation de *biomarqueurs* [métaboliques, protéiques, génétiques (i.e. présence de tel ou tel variant induit par le polymorphisme d'un gène)] et à la caractérisation, entre autres via l'imagerie médicale (e.g. spectroscopie du glutamate, en plein essor), d'*endophénotypes* spécifiques – que les sujets répondeurs à un traitement spécifique peuvent être rapidement identifiés^(f). C'est seulement à ce prix, la plupart des auteurs s'accordent dorénavant à le dire, qu'une thérapie médicamenteuse individualisée, efficace^(g) au moins transitoirement, pourra être mise en place dans un proche avenir dans l'alcoolisme.

Mais ne nous leurrions pas : même si le LY686017 est efficace chez certains alcooliques, il n'est et ne restera, comme tous les médicaments susceptibles d'agir dans l'addiction, qu'une "béquille chimique" aidant (à un moment donné) le patient à surmonter sa relation anormale vis-à-vis de l'alcool. En aucun cas il ne peut remplacer ni la thérapie comportementale ni le soutien constant de l'entourage (affectif, familial, associatif) pour le moins indispensables, ni la relation privilégiée/de confiance au médecin, en particulier à l'alcoolologue, qui doit prévaloir dans ce cas... La modestie est donc de mise !

(f) Dans cette perspective, plusieurs études ont déjà montré que dans le cas de la naltrexone, la plupart des alcooliques répondeurs étaient en fait porteurs d'un variant particulier du gène codant pour le récepteur μ opioïde (50, 51, 52, 53). Par ailleurs, une étude utilisant les mêmes méthodes que l'étude COMBINE est actuellement en cours : elle s'attache à identifier, parmi 430 patients, les répondeurs (qui, jusqu'alors n'ont jamais excédé 20 à 30 % des patients) à la naltrexone mais aussi à l'acamprosate en caractérisant différents sous-types d'alcooliques sur la base de critères comportementaux endophénotypiques (utilisation du réflexe de sursaut acoustique, de l'IRM fonctionnelle, de la TEP) et du génotypage de certains variants polymorphiques (54).

(g) L'efficacité d'une molécule, et plus généralement d'une thérapie, renvoie à la notion, très controversée dans l'alcoolisme, de *guérison* : faut-il considérer comme certains auteurs que l'abstinence totale est le but ultime à atteindre (même s'il l'est rarement), ou doit-on considérer qu'une prise de boisson quotidienne modérée, (i.e. en deçà d'un certain seuil/d'une certaine fréquence, et sans rechute), suffisante pour améliorer la qualité de vie et le bien-être général des patients, témoigne déjà d'une "guérison" ? La question reste ouverte, la plupart des molécules actuellement à l'étude – le LY686017 n'échappe pas à la règle – essayant de promouvoir/faciliter l'abstinence, même partielle, en visant le *craving* proprement dit.

REFERENCES

1. Mann K. Pharmacotherapy of alcohol dependence : a review of the clinical data. *CNS Drugs* 2004 ; 18 : 485-504.
2. Spanagel R., Kiefer F. Drugs for relapse prevention of alcoholism : ten years of progress. *TIPS* 2007 ; 3 : 109-115.
3. Miller G. Psychopharmacology. Tackling alcoholism with drugs. *Science* 2008 ; 320 : 168-170.
4. Mann K., Leher P., Morgan M.Y. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals : results of a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2004 ; 28 : 51-63.
5. Anton R.F., O'Malley S.S., Ciraulo D.A. et coll. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence : The COMBINE Study : a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 ; 295 : 2003-2017.
6. Doggrell S.A. Which treatment for alcohol dependence : naltrexone, acamprosate and/or behavioural intervention ? *Expert Opin Pharmacother* 2006 ; 7 : 2169-2173.
7. Donovan D.M., Anton R.F., Miller W.R. et coll. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence (The COMBINE Study) : examination of posttreatment drinking outcomes. *J Stud Alcohol Drugs* 2008 ; 69 : 5-13.
8. Jonas J.M., Chabac S. Pharmacotherapy and behavioral intervention for alcohol dependence. *JAMA* 2006 ; 296 : 1727.
9. Kiefer F., Mann K. Pharmacotherapy and behavioral intervention for alcohol dependence. *JAMA* 2006 ; 296 : 1727-1728.
10. Kranzler H.R. Evidence-based treatments for alcohol dependence. New results and new questions. *JAMA* 2006 ; 296 : 2075-2076.
11. Bradley K. Naltrexone increased abstinence and reduced heavy drinking during treatment. *Evid Based Med* 2007 ; 12 : 20.
12. Kiefer F., Mann K. Pharmacotherapy and behavioral intervention for alcohol dependence. *J Am Med Assoc* 2006 ; 296 : 1727-1728.
13. Srisurapanont M., Jarusuraisin M. Naltrexone for the treatment of alcoholism : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005 ; 8 : 267-280.
14. Bouza C., Angels M., Munoz A., Amate J.M. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence : a systematic review. *Addiction* 2004 ; 99 : 811-828.
15. Johnson B.A., Ait-Daoud N., Bowden C.L. et coll. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence : a randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 1677-1685.
16. Johnson B.A., Rosenthal N., Capece J.A. et coll. Topiramate for treating alcohol dependence : a randomized controlled trial. *JAMA* 2007 ; 298 : 1641-1651.
17. Johnson B.A., Rosenthal N., Capced J.A. et coll. 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.
18. Doggrell S.A. New indications for topiramate : alcohol dependency and binge-eating disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2008 ; 9 : 869-873.
19. Johnson B.A., Campling G.M., Griffiths P., Cowen P.J. Attenuation of some alcohol-induced mood changes and the desire to drink by 5-HT₃ receptor blockade : a preliminary study in healthy male volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1993 ; 112 : 142-144.
20. Sellers E.M., Toneatto T., Romach M.K., Somer G.R., Sobell L.C., Sobell M.B. Clinical efficacy of the 5-HT₃ antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1994 ; 18 : 879-885.
21. Johnson B.A., Roache J.D., Davors M.A. et coll. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients : a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2000 ; 284 : 963-971.
22. Kranzler H.R., Pierruci-Lagha A., Feinn R., Hernandez-Avila C. Effects of ondansetron in early- versus late-onset alcoholics : a prospective, open-label study. *Alcohol Clin Exp Res* 2003 ; 27 : 1150-1155.
23. Ait-Daoud N., Johnson B.A., Prihoda T.J., Hargita I.D. Combining ondansetron and naltrexone reduces craving among biologically predisposed alcoholics : preliminary clinical evidence. *Psychopharmacology (Berl)* 2001 ; 154 : 23-27.
24. Flannery B.A., Garbutt J.C., Cody M.W. et coll. Baclofen for alcohol dependence : a preliminary open-label study. *Alcohol Clin Exp Res* 2004 ; 28 : 1517-1523.
25. Addolorato G., Caputo F., Capristo E. et coll. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake : a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol and Alcoholism* 2002 ; 37 : 504-508.
26. Addolorato G., Caputo F., Capristo E. et coll. Rapid suppression of alcohol withdrawal syndrome by baclofen. *American Journal of Medicine* 2002 ; 112 : 226-229.
27. Addolorato G., Leggio L., Ferrulli A. et coll. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis : randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007 ; 370 : 1915-1922.
28. Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen : a self-case report of a physician. *Alcohol & Alcoholism* 2005 ; 40 : 147-150.
29. Ameisen O. Naltrexone treatment for alcohol dependency. *JAMA* 2005 ; 294 : 899-900.
30. Ameisen O. Baclofen as a craving-suppressing agent. *CNS Drugs* 2007 ; 21 : 693.

31. Bucknam W. Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. *Alcohol Alcohol* 2007 ; 42 : 158-160.
32. Agabio R., Marras P., Addolorato G., Carpiniello B., Gessa G.L. Baclofen suppresses alcohol intake and craving for alcohol in a schizophrenic alcohol-dependent patient : a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2007 ; 27 : 319-320.
33. Johnson B.A. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism : scientific basis and clinical findings. *Biochem Pharmacol* 2008 ; 75 : 34-56.
34. Spanagel R. Alcoholism : a systems approach from molecular physiology to addictive behaviour. *Physiol Rev* 2009 ; 89 : 649-705.
35. Heilig M., Egli M. Pharmacological treatment of alcohol dependence : target symptoms and target mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics* 2006 ; 111 : 855-876.
36. George D.T., Gilman J., Hersh J. et coll. Neurokinin 1 receptor antagonism as a possible therapy fo alcoholism. *Science* 2008 ; 319 : 1536-1539.
37. Lê A.D., Quan B., Juzytch W. et coll. Reinstatement of alcohol-seeking by priming injections of alcohol and exposure to stress in rats. *Psychopharmacology* 1998 ; 135 : 169-174.
38. Liu X., Weiss F. Additive effect of stress and drug cues on reinstatement of ethanol seeking : exacerbation by history of dependence and role of concurrent activation of corticotropin-releasing factor and opioid mechanisms. *J Neurosci* 2002 ; 22 : 7856-7861.
39. Sinha R. Imaging stress- and cue-induced drug and alcohol craving : association with relapse and clinical implications. The circumstances under which this title is published have changed. *Drug Alcohol Rev* 2007 ; 26 : 25-31.
40. Brownell K.D., Marlatt G.A., Lichtenstein E., Wilson G.T. Understanding and preventing relapse. *American Psychologist* 1986 ; 41 : 765-782.
41. Heilig M., Koob G.F. A key role for corticotropin-releasing factor in alcohol dependence. *TINS* 2007 ; 30 : 399-406.
42. Holmes A., Heilig M., Rupniak N., Steckler T., Griebel G. Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders. *TIPS* 2003 . 24 / 580-588.
43. Murtra P., Sheasby A.M., Hunt SP., De Felipe C. Rewarding effects of opiates are absent in mice lacking the receptor for substance P. *Nature* 2000 ; 405 : 180-183.
44. Ripley T.L., Gadd C.A., De Felipe C., Hunt S.P., Stephens D.N. Lack of self-administration and behavioural sensitization to morphine, but not cocaine, in mice lacking NK1 receptors. *Neuropharmacology* 2002 ; 43 : 1258-1268.
45. Furmark T., Appel L., Michelgard A. et coll. Cerebral blood flow changes after treatment of social phobia with the neurokinin-1 antagonist GR205171, citalopram, or placebo. *Biol Psychiatry* 2005 ; 58 : 132-142.
46. Gilman J.M., Hommer D.W. Modulation of brain response to emotional images by alcohol cues in alcohol-dependent patients. *Addict Biol* 2008 ; 13 : 423-434.
47. Kiefer F. et al. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism : a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2003 ; 60 : 92-99.
48. Feeney G.F. et al. Combined acamprosate and naltrexone, with cognitive behavioural therapy is superior to either medication alone for alcohol abstinence : a single centre's experience with pharmacotherapy. *Alcohol Alcohol* 2006 ; 41 : 321-327.
49. Snyder J.L., Bowers T.G. The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence : a relative benefits analysis of randomized controlled trials. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2008 ; 34 : 449-461.
50. Oslin D.W., Berrettini W., Kranzler H.R. et coll. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology* 2003 ; 28 : 1546-1552.
51. Oslin D.W., Berrettini W.H., O'Brien C.P. Targeting treatments for alcohol dependence : the pharmacogenetics of naltrexone. *Addict Biol* 2006 ; 11 : 397-403.
52. Gelernter J., Guerogueiva R., Kranzler H.R. et coll. Opioid receptor gene (OPRM1, OPRK1, and OPRD1) variants and response to naltrexone treatment for alcohol dependence : results from the VA Cooperative Study. *Alcohol Clin Exp Res* 2007 ; 31 : 555-563.
53. Anton R.F., Oroszi G., O'Malley S. et coll. An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence : results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study. *Arch Gen Psychiatry* 2008 ; 65 : 135-144.
54. Mann K., Kiefer F., Smolka M. et coll. Searching for responders to acamprosate and naltrexone in alcoholism treatment : rationale and design of the predict study. *Alcohol Clin Exp Res* 2009 ; 33 : 674-683.

Mots clés : alcoolisme, récepteur NK1, traitement