

# 14

## Traitements psychotropes

Aucun traitement médicamenteux du jeu pathologique n'a reçu l'aval de la *Food and Drugs Administration* (FDA) aux États-Unis ou l'AMM (Autorisation de mise sur le marché) en France. Plusieurs classes médicamenteuses ont fait l'objet d'études. Il s'agit principalement des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des thymorégulateurs et de la naltrexone. D'autres molécules (antipsychotiques atypiques...) ont été rapportées de manière anecdotique comme potentiellement efficaces dans le jeu pathologique.

### Aspects méthodologiques

Les différentes études publiées soulèvent plusieurs remarques concernant leur méthodologie.

Tout d'abord, peu d'études ont été conduites contre placebo et en double aveugle. Sur les 16 études recensées par Pallesen et coll. (2007) dans leur méta-analyse, seules 8 d'entre elles ont un groupe placebo. Toutefois, selon ces auteurs, les traitements pharmacologiques apparaissent nettement plus efficaces que le placebo chez les joueurs pathologiques.

La deuxième limite des études disponibles concerne la durée d'observation. La durée moyenne de traitement pour les études pharmacologiques est généralement courte (rarement plus de 16 semaines). Il semble que parfois plus de 10 semaines de traitement soient nécessaires pour voir apparaître un effet significatif (Hollander et coll., 2005a). Selon Grant et Kim (2002a), 50 % des joueurs pathologiques répondent aux traitements pharmacologiques après plus de 60 jours de traitement.

Les critères de jugement et d'efficacité des stratégies de traitement sont disparates. Cela renvoie aux difficultés à établir des critères d'efficacité dans les addictions. Pour certains, l'abstinence ou l'arrêt de la conduite addictive constitue le critère principal de jugement. Il est alors nécessaire de voir disparaître sous l'effet de la stratégie de soins, les critères nécessaires au diagnostic. Pour d'autres, le contrôle de la conduite addictive par le traitement constitue l'objectif principal. Il est alors nécessaire de définir une

diminution significative du ou des scores aux échelles d'évaluation symptomatique. La question de la définition de la significativité de la diminution du score retenu est souvent discutée (Gonzales-Ibanez et coll., 2005).

Le nombre de perdus de vue et les sorties prématurées de traitement constituent une autre limite des études publiées. Ces patients perdus de vue ne sont pas toujours pris en compte dans l'analyse des effets des stratégies étudiées (Blanco et coll., 2000). On peut tenter d'expliquer ce phénomène par le fait que les patients inclus dans les études sont probablement à différents stades du changement tels qu'ils sont décrits par Prochaska et coll. (1992)<sup>24</sup>. Les patients au stade de l'action sont certainement ceux qui répondent le plus au placebo ; ceux au stade de précontemplation sont ceux qui échappent le plus rapidement aux soins.

Il convient probablement de mieux définir les caractéristiques cliniques des patients inclus. Concernant le type de patients inclus dans les études, plusieurs remarques peuvent être faites. La majorité des études ont concerné des hommes et relativement peu de femmes. Certains auteurs suggèrent que les femmes présenteraient des profils cliniques et de réponses aux traitements différents justifiant des études spécifiques (Blanco et coll., 2006). Les femmes ont ainsi le plus souvent une comorbidité importante avec les troubles dépressifs alors que les hommes ont le plus souvent une comorbidité avec les conduites de dépendance à l'alcool (Grant et Kim, 2002b).

Les traitements pharmacologiques chez les sujets joueurs pathologiques âgés sont peu étudiés alors que le jeu pathologique pourrait constituer un problème de santé publique important dans cette tranche d'âge. Il semble toutefois que les résultats obtenus chez des populations plus jeunes puissent être transposés dans cette tranche d'âge (Grant et Grosz, 2004).

## Antidépresseurs

Plusieurs arguments plaident en faveur de l'utilisation des antidépresseurs dans le traitement du jeu pathologique. Tout d'abord, l'existence de dysrégulation sérotoninergique est suspectée dans la physiopathologie du jeu pathologique. Le recours à certains antidépresseurs agissant sur ce système de

---

24. Le modèle transthéorique de changement des comportements vise à identifier le stade auquel se trouvent les personnes pour les aider éventuellement à progresser vers un changement ; la précontemplation : la personne n'a pas l'intention d'arrêter de jouer pendant les six mois à venir ; la contemplation : la personne voudrait arrêter de jouer dans les six mois à venir ; la préparation : la personne considère sérieusement le fait d'arrêter de jouer dans le mois à venir ou a commencé sans que cela soit réellement conséquent ; l'action : la personne a arrêté le jeu de façon ouvertement mesurable dans les six mois passés ; le maintien : la personne a arrêté depuis plus de six mois.

neurotransmission pourrait ainsi se justifier (Grant et coll., 2003a et b). L'implication de la sérotonine dans les phénomènes impulsifs auxquels pourrait être rattaché le jeu pathologique constitue un argument supplémentaire pour utiliser des antidépresseurs (essentiellement inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) (Blanco et coll., 2000). Enfin, les parentés supposées entre jeu pathologique et trouble compulsif dans lequel certains antidépresseurs se sont avérés efficaces constituent également un argument théorique en faveur de l'utilisation des antidépresseurs dans le jeu pathologique.

### **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)**

Initialement, une étude comparant en double aveugle la clomipramine au placebo, sur une durée de 10 semaines, a été menée. La clomipramine (posologie moyenne : 125 mg/j) a un effet significativement supérieur au placebo pour diminuer les conduites de jeu (Hollander et coll., 1992). Par la suite, plusieurs cas et des études ouvertes utilisant des ISRS dans le traitement du jeu pathologique ont été rapportés (Kim et Grant, 2001a ; Blanco et coll., 2002). À la suite de ces études de cas, au moins quatre études en double aveugle contre placebo avec les ISRS ont été conduites. La majorité des études portent sur une courte période d'observation (quelques semaines en général) ; sauf pour la fluvoxamine pour laquelle une étude contre placebo sur une durée de six mois est disponible (Blanco et coll., 2002).

Pour la fluvoxamine, Hollander et coll. (1998) ont conduit deux études aux méthodologies différentes. La première étude, publiée en 1998, est une étude en simple aveugle, sur 16 semaines, chez 16 patients présentant un diagnostic de jeu pathologique selon les critères du DSM-IV et n'ayant pas de comorbidité psychiatrique sévère (dépression majeure, trouble bipolaire ou psychose). Ces patients ont reçu un placebo pendant les huit premières semaines et un traitement par fluvoxamine les huit semaines suivantes. Dix patients ont participé à la totalité de l'étude, 7 ont présenté une réduction de plus de 25 % du score à la *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* modifiée pour le jeu pathologique (PG-Y-BOCS) et une amélioration du score concernant la partie sévérité du jeu de la *Clinical Global Impression* (PG-CGI). La seconde étude de Hollander et coll. (2000) a été réalisée en double aveugle contre placebo, chez 15 sujets, joueurs pathologiques selon les critères du DSM-IV. Ils ne présentaient pas de comorbidité psychiatrique sévère. Dix patients ont poursuivi l'étude jusqu'à la fin soulignant l'importance des sorties d'essai et des perdus de vue dans ce type de pathologie. La fluvoxamine s'avérait supérieure au placebo sur les critères d'efficacité retenus (diminution du score CGI-PG et PG-Y-BOCS). Une autre étude en double aveugle concernant la fluvoxamine a été réalisée par Blanco et coll. (2002) : 34 patients joueurs pathologiques ont reçu de la fluvoxamine (posologie moyenne : 200 mg/j) ou un placebo pendant six mois. Le taux de répondants au placebo est dans cette étude élevé (environ 30 %). Seuls les sujets jeunes

et de sexe masculin bénéficiaient d'un effet de la fluvoxamine supérieur au placebo à six mois.

Concernant la paroxétine, Kim et coll. (2002) ont conduit une étude en double aveugle contre placebo, sur 8 semaines, chez 41 joueurs pathologiques, les patients ne présentant pas de comorbidité psychiatrique sévère (en particulier pas de troubles dépressifs). Les posologies utilisées étaient variables (de 20 à 60 mg/j). Les auteurs retrouvent une amélioration significative de la CGI-PG plus importante dans le groupe paroxétine par rapport au groupe placebo. Grant et coll. (2003b) ont également, dans une étude multicentrique en double-aveugle contre placebo, étudié l'efficacité de la paroxétine chez 76 joueurs pathologiques sans comorbidité psychiatrique. Seuls 45 patients ont terminé les 16 semaines de traitement. Aucune différence significative n'est retrouvée à la fin de l'étude comparativement au placebo pour la paroxétine. Un nombre important de répondeurs au placebo est signalé dans cette étude.

Concernant le citalopram, Zimmerman et coll. (2002) ont conduit une étude pendant 12 semaines chez 15 joueurs pathologiques dont 8 présentaient un syndrome dépressif majeur. Ils rapportent avec des posologies moyennes de 35 mg/j, une amélioration importante de la CGI-PG chez 13 patients (amélioration similaire pour les patients dépressifs et non dépressifs). Les auteurs suggèrent que le bénéfice du traitement par citalopram chez les joueurs pathologiques dans cette étude apparaît être indépendant de ses propriétés antidépressives. Grant et Potenza (2006) étudient l'efficacité du citalopram chez des joueurs pathologiques avec des troubles anxieux. Cette étude ouverte, sur 12 semaines de traitement, a concerné 13 joueurs pathologiques. Le citalopram chez les 6 sujets répondeurs s'avérait efficace à la fois sur les manifestations anxieuses et le jeu pathologique confirmant qu'il est difficile de distinguer les diverses propriétés de ces médicaments.

### **Autres antidépresseurs**

La néfazodone, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, a été évaluée dans une étude ouverte chez 12 joueurs pathologiques par Pallanti et coll. (2002a). La néfazodone, à une dose moyenne de 345,8 mg/j pendant 8 semaines, a montré chez 75 % des patients (9 sur 12 ayant terminé l'étude) une amélioration significative des conduites de jeu (amélioration d'au moins 1 point du score à la PG-CGI et diminution de 25 % du score de la PG-Y-BOCS).

Le bupropion, un antidépresseur efficace dans d'autres addictions (tabac, cocaïne...), a été étudié dans le jeu pathologique. Cet antidépresseur est considéré comme un médicament psychostimulant. Cette classe d'antidépresseurs pourrait constituer un traitement des conduites impulsives et du jeu pathologique (Black et coll., 2007). Une étude ouverte de Black (2004),

utilisant le bupropion à des doses supérieures à 10 mg/j pendant 10 semaines, a montré une réduction des symptômes évalués par la PG-CGI et la PG-Y-BOCS. Dannon et coll. (2005) ont comparé les effets du bupropion et de la naltrexone chez 36 joueurs pathologiques sans comorbidité psychiatrique majeure. Les posologies de bupropion variaient entre 300 et 450 mg/j. Le bupropion s'avérait aussi efficace que la naltrexone à la fin de l'étude. Enfin, Black et coll. (2007) ont conduit une étude en double aveugle contre placebo chez 39 patients joueurs pathologiques sur 12 semaines. Dans cette étude, le bupropion ne s'avérait pas plus efficace que le placebo. Ici encore, le nombre de sorties d'étude était important (plus de 43 %). Selon ces auteurs, seuls les joueurs pathologiques ayant des traits d'hyperactivité pourraient répondre favorablement au bupropion. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

## Thymorégulateurs

L'utilisation des thymorégulateurs repose sur différents arguments. Tout d'abord, la majorité des traitements thymorégulateurs ont montré des propriétés anti-impulsives ; l'impulsivité est considérée comme un des facteurs participant à la physiopathologie du jeu pathologique (McElroy et coll., 1996). Le second argument pour l'utilisation des thymorégulateurs est l'importance de la comorbidité du jeu pathologique avec le trouble bipolaire. On estime ainsi que plus de 30 % des patients bipolaires ont une comorbidité avec le jeu pathologique et qu'environ 40 % des patients hospitalisés pour jeu pathologique reçoivent un diagnostic d'hypomanie (McCormick et coll., 1984 ; Linden et coll., 1986). La distinction d'un effet thymorégulateur d'un effet spécifique sur le jeu pathologique est difficile à établir à partir des éléments publiés. Plusieurs thymorégulateurs (lithium et anti-épileptiques essentiellement) ont été utilisés dans les études publiées. La majorité des publications concerne des études ouvertes ou des études de cas (Pallesen et coll., 2007). Une seule étude contre placebo est disponible ; elle concerne les sels de lithium (Hollander et coll., 2005b).

Hollander et coll. (2005b) ont conduit, en double aveugle contre placebo, la seule étude avec un thymorégulateur (le lithium) actuellement disponible dans le traitement pharmacologique du jeu pathologique. Les 40 patients inclus dans cette étude randomisée de 10 semaines présentaient tous une comorbidité avec un trouble bipolaire de type I. Les posologies de lithium étaient adaptées à partir des taux sanguins. Le critère principal d'efficacité était constitué par une diminution d'au moins 2 points à la CGI et de 35 % à la PG-Y-BOCS. Le lithium montrait un effet significativement supérieur au placebo à la fin de l'étude. Les effets sur le jeu pathologique étaient significatifs seulement après 8 semaines de traitement. Cette donnée souligne la nécessité de traiter pendant plusieurs semaines avant de voir apparaître un

effet clinique. Si une amélioration de l'instabilité thymique était rapportée, pour les auteurs, les effets sur le jeu pathologique étaient en partie indépendants des effets sur l'humeur. Toutefois, la population incluse (comorbidité bipolaire) ne permettait pas de répondre avec certitude à cette question. Enfin, la tolérance des sels de lithium dans cette population (facteur souvent avancé comme limitant la prescription de lithium) s'est avérée bonne, c'est-à-dire identique au placebo.

Une seule étude a comparé l'efficacité de deux thymorégulateurs dans le traitement du jeu pathologique. Il s'agit de l'étude de Pallanti et coll. (2002b) qui a comparé en simple aveugle, l'efficacité d'un traitement par lithium (dose moyenne : 795 mg/j ; dose maximale : 1 200 mg/j) *versus* valproate (dose moyenne : 830 mg/j ; dose maximale : 1 500 mg/j) chez 42 joueurs pathologiques pendant 14 semaines. Ces auteurs retrouvent une efficacité similaire de ces 2 traitements avec une réduction significative des symptômes à la PG-Y-BOCS.

L'étude récente de Dannon et coll. (2005) a évalué l'efficacité d'un traitement thymorégulateur par topiramate (dose maximale : 200 mg/j) à un antidépresseur par fluvoxamine (dose maximale : 200 mg/j) chez 31 joueurs pathologiques pendant 12 semaines. Ces deux traitements avaient une efficacité similaire sur la réduction des symptômes.

L'utilisation des traitements thymorégulateurs, surtout les sels de lithium, pourrait se justifier chez les patients ayant une comorbidité bipolaire. Un effet spécifique des thymorégulateurs sur le jeu pathologique reste cependant encore à démontrer.

## Antagonistes des récepteurs opioïdes

Les antagonistes opioïdes bloquent les effets des endorphines endogènes au niveau des récepteurs opioïdes centraux et inhibent la libération de la dopamine au niveau de structures comme le *nucleus accumbens* connues pour être impliquées dans les conduites addictives.

L'antagoniste le plus étudié en psychiatrie et dans le jeu pathologique est la naltrexone, antagoniste des récepteurs  $\mu$ -opioïdes. Cette molécule a fait l'objet de nombreuses études dans les pathologies psychiatriques où l'envie et le *craving* représentent un symptôme majeur : dépendances à un produit (alcool, opiacés, cocaïne, tabac), kleptomanie et automutilations dans le retard mental et dans l'autisme (Hollander et coll., 2005a). Les résultats de ces études sont toutefois très variables (Roth et coll., 1996 ; Crockford et El-Guebaly, 1998). Plusieurs études ouvertes avec la naltrexone sont disponibles pour le jeu pathologique. Crockford et El-Guebaly (1998) rapportent chez 20 patients joueurs pathologiques ayant une dépendance associée à l'alcool, une diminution importante du *craving* pour le jeu et l'alcool après

quatre semaines de naltrexone à 50 mg/j. Kim et Grant (2001b), chez 17 patients joueurs pathologiques (sans comorbidité psychiatrique sévère), rapportent une diminution significative de l'intensité des envies et/ou du *craving* par rapport au jeu lors de l'administration de naltrexone (posologie moyenne : 157 mg/j) pendant six semaines. Dans une étude en double aveugle *versus* placebo, Kim et coll. (2001), chez 83 sujets joueurs pathologiques, ont montré une amélioration importante pour 75 % des sujets ayant reçu la naltrexone (posologie moyenne : 188 mg/j) comparés à 24 % des sujets ayant reçu un placebo. Il faut toutefois noter que 38 des 83 patients initialement inclus dans cette étude sont sortis de l'étude en raison d'effets secondaires sévères (élévation importante des transaminases hépatiques, nausées), de non observance (perdu de vue et absence pendant le suivi) ou de réponse élevée au placebo durant les deux premières semaines.

Dans une étude récente, Grant et coll. (2006) ont testé l'efficacité d'un autre antagoniste opioïde, le nalméfène, dans la réduction des symptômes du jeu pathologique. Ce médicament a déjà montré son intérêt dans le traitement de l'alcoolodépendance. Cette étude a été réalisée en double-aveugle, *versus* placebo chez 200 sujets joueurs pathologiques. Les sujets ayant reçu de faibles doses de nalméfène (25 mg/j) ont présenté une réduction significative de la sévérité des problèmes de jeu à la PG-Y-BOCS comparés au groupe témoin. La dose de 25 mg/j a entraîné très peu d'effets secondaires à l'inverse des doses supérieures qui sont mal tolérées.

Ces résultats préliminaires suggèrent que la naltrexone et le nalméfène puissent être efficaces dans la réduction des symptômes du jeu pathologique, particulièrement pour les impulsions et le *craving*. Cependant, les posologies élevées de naltrexone utilisées posent le problème des effets secondaires potentiels sévères, notamment sur le plan hépatique (Kim et coll., 2006).

**En conclusion**, il est difficile de généraliser les résultats des études publiées à la pratique clinique. Le choix d'une classe pharmacologique ne peut être actuellement fait que de façon empirique. Toutefois, pour Pallesen et coll. (2007), dans leur méta-analyse les effets des traitements pharmacologiques sont clairement démontrés dans les études contre placebo. Aucune différence d'effets cependant n'est retrouvée entre les antagonistes opioïdes, les antidépresseurs et les thymorégulateurs dans cette méta-analyse. Des études comparant ces différentes classes sont nécessaires. D'autres classes thérapeutiques (antipsychotiques, inhibiteurs de canaux calciques, N-acetylcystéine...) peuvent probablement être employées dans le jeu pathologique, mais pour le moment seules des études de cas sont rapportées (Hollander et coll., 2005a ; Grant et Potenza, 2006 ; Grant et coll., 2007).

La prise en compte des comorbidités pourrait orienter vers certains types de traitements pharmacologiques. Il semble ainsi que les patients joueurs pathologiques ayant une comorbidité de type bipolaire peuvent bénéficier d'un

traitement de type thymorégulateur ; principalement le lithium. Des études complémentaires sont nécessaires. Aucune étude ne compare les traitements pharmacologiques et psychologiques. De même, des études analysant les effets d'association de ces diverses modalités (pharmacologiques et psychologiques) de traitement pourraient permettre d'éclairer les pratiques.

Enfin, un des obstacles actuels dans la prise en charge des joueurs pathologiques est constitué par le très faible pourcentage de patients ayant recours au système de soins. Plus que l'efficacité des stratégies de soins, la question de l'amélioration de l'accès aux soins constitue une des priorités actuelles.

## BIBLIOGRAPHIE

BLACK D. An open-label trial of Bupropion in the treatment of pathological gambling. *J Clin Psychopharmacology* 2004, **24** : 108-110

BLACK D, MOYER T. Clinical features and psychiatric comorbidity of subjects with pathological gambling behaviour. *Psychiatric Services* 1998, **49** : 1434-1439

BLACK DW, ARNDT S, CORYELL WH, ARGO T, FORBUSH KT, et coll. Bupropion in the treatment of pathological gambling. A randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. *J Clin Psychopharmacol* 2007, **27** : 143-150

BLANCO C, IBANEZ A, SAIZ-RUIZ J. Epidemiology, pathophysiology and treatment of pathological gambling. *CNS Drugs* 2000, **13** : 397-407

BLANCO C, PETKOVA E, IBANEZ A, SAIZ-RUIZ J. A pilot placebo-controlled study of fluvoxamine for pathological gambling. *Ann Clin Psychiatry* 2002, **14** : 9-15

BLANCO C, HASIN D, PETRY N, STINSON F, GRANT B. Sex differences in subclinical and DSM-IV pathological gambling: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med* 2006, **36** : 943-953

CROCKFORD D, EL-GUEBALY N. Naltrexone in the treatment of pathological gambling and alcohol dependence. *Can J Psychiatry* 1998, **43** : 86-91

DANNON P, LOWENGRUB K, GONOPOLSKY Y. Topiramate versus fluvoxamine in the treatment of pathological gambling: a randomized, blind-rater, comparison study. *Clin Neuropharmacol* 2005, **28** : 6-10

DELL'OSSO B, ALLEN A, HOLLANER E. Comorbidity issues in the pharmacological treatment of pathological gambling: a critical review. *Clin Pract & Epidemiol in Ment Health* 2005, **1** : 1-9

GONZALES-IBANEZ A, ROSEL P, MORENO I. Evaluation and treatment of pathological gambling. *J Gamblin Studies* 2005, **1** : 35-42

GRANT JE, KIM WS. Gender differences in pathological gamblers seeking medication treatment. *Compr Psychiatry* 2002a, **43** : 56-62

GRANT JE, KIM SW. Effectiveness of pharmacotherapy for pathological gambling: a chart review. *Ann Clin Psychiatry* 2002b, **14** : 155-161



GRANT JE, GROSZ R. Pharmacotherapy outcome in older pathological gamblers: a preliminary investigation. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004, **17** : 9-12

GRANT JE, POTENZA MN. Escitalopram treatment of pathological gambling with co-occurring anxiety: an open-label pilot study with double-blind discontinuation. *Inter Clin Psychopharmacol* 2006, **21** : 203-209

GRANT J, KIM S, POTENZA M. Advances in pharmacological treatment of pathological gambling. *J Gambl Studies* 2003a, **19** : 161-169

GRANT J, KIM S, POTENZA M, BLANCO C, IBANEZ A, et coll. Paroxetine treatment of pathological gambling: a multi center randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2003b, **18** : 243-249

GRANT JE, POTENZA MN, HOLLANDER E, CUNNINGHAM-WILLIAMS R, NURMINEN T, et coll. Multicenter investigation of the opioid antagonist nalmefene in the treatment of pathological gambling. *American Journal of Psychiatry* 2006, **163** : 303-312

GRANT JE, KIM SW, ODLAUG BL. N-Acetyl cysteine, a glutamate-modulating agent, in the treatment of pathological gambling: a pilot study. *Biol Psychiatry* 2007, **62** : 652-657

HOLLANDER E, FRENKEL M, DECAIRA C. Treatment of pathological gambling with clomipramine. *Am J Psychiatry* 1992, **149** : 710-711

HOLLANDER E, DECARIA C, MARI E. Short-term single-blind fluvoxamine treatment of pathological gambling. *Am J Psychiatry* 1998, **155** : 1781-1783

HOLLANDER E, DECARIA C, FINKELL N, BEGAZ T, WONG CM, CARTWRIGHT C. A randomized double-blind fluvoxamine/placebo crossover trial in pathological gambling. *Biol Psychiatry* 2000, **47** : 813-817

HOLLANDER E, SOOD E, PALLANTI S, BALDINI-ROSSI N, BAKER B. Pharmacological treatments of pathological gambling. *J Gambl Stud* 2005a, **21** : 101-110

HOLLANDER E, PALLANTI S, ALLEN A, SOOD E, BALDINI ROSSI N. Does sustained-release lithium reduce impulsive gambling and affective instability versus placebo in pathological gamblers with bipolar spectrum disorders? *Am J Psychiatry* 2005b, **162** : 137-145

KIM SW, GRANT JE. The psychopharmacology of pathological gambling. *Seminars in Clin Neuropsychiatry* 2001a, **6** : 184-192

KIM S, GRANT J. An open naltrexone treatment study in pathological gambling disorder. *Int Clin Psychopharmacology* 2001b, **16** : 285-289

KIM S, GRANT J, ADSON D, SHIN YC. Double-blind naltrexone and placebo comparison study in treatment of pathological gambling. *Biol Psychiatry* 2001, **49** : 914-921

KIM S, GRANT J, SHIN Y, ZANINELLI R. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of paroxetine in the treatment of pathological gambling. *J Clin Psychiatry* 2002, **63** : 44-48

KIM SW, GRANT JE, YOON G, WILLIAMS KA, REMMEL RP. Safety of high-dose naltrexone treatment : hepatic transaminase profiles among outpatients. *Clin Neuropharmacol* 2006, **29** : 77-79

- LINDEN R, POPE H, JONAS J. Pathological gambling and major affective disorder: preliminary findings. *J Clin Psychiatry* 1986, **47** : 201-203
- NAJAVITS LM. How to design an effective treatment outcome study. *J Gambling Studies* 2003, **19** : 317-327
- NATHAN E. The role of natural recovery in alcoholism and pathological gambling. *J Gambling Studies* 2003, **19** : 279-286
- MCCORMICK R, RUSSO A, RAMIREZ L, TABER J. Affective disorders among pathological gamblers seeking treatment. *Am J Psychiatry* 1984, **141** : 215-218
- MCELROY SL, POPE HG, KECK PE, HUDSON JI, PHILIPS KA, STRAKOWSKI SM. Are impulsive-control disorders related to bipolar disorder ? *Compr Psychiatry* 1996, **37** : 229-220
- PALLESEN S, MOLDE H, ARNESTAD HM, LABERG JC, SKUTLE A, et coll. Outcome of pharmacological treatments of pathological gambling. A review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2007, **27** : 357-364
- PALLANTI S, BALDINI-ROSSI N, SOOD E, HOLLANDER E. Nefazodone treatment of pathological gambling: a prospective open label controlled trial. *J Clin psychiatry* 2002a, **63** : 1034-1039
- PALLANTI S, QUERCIOLO L, SOOD E, HOLLANDER E. Lithium and valproate treatment of pathological gambling: a randomized single-blind study. *J clin Psychiatry* 2002b, **63** : 559-564
- PROCHASKA J, DICLEMENTE C, NORCROSS J. In search of how people change. Applications to addictive behaviours. *Am Psychol* 1992, **47** : 1102-1114
- ROTH AS, OSTROFF RB, HOFFMAN RE. Naltrexone as a treatment for repetitive self-injurious behavior: an open-label trial. *J Clin Psychiatry* 1996, **57** : 233-237
- SAIZ-RUIZ J, BLANCO C, IBANEZ A, MASMARAMON X, GOMEZ MM, et coll. Sertraline treatment of pathological gambling: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2005, **66** : 28-33
- ZIMMERMAN M, BREEN R, POSTERNAK M. An open-label study of citalopram in the treatment of pathological gambling. *J Clin Psychiatry* 2002, **63** : 501-507