

Pr Mickael Naassila*, Pr Wim van den Brink**

* Unité INSERM UMR1247, Groupe de Recherche sur l'Alcool & les Pharmacodépendances (GRAP), Centre Universitaire de Recherche en Santé, CHU d'Amiens, Université de Picardie Jules Verne, Chemin du Thil, F-80025 Amiens. Courriel : mickael.naassila@inserm.fr

** Locatie AMC, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

Reçu novembre 2018, accepté novembre 2018

La médecine de précision en addictologie

Un besoin médical non satisfait

Résumé

La recherche d'amélioration de l'efficacité des traitements de l'addiction passe non seulement par le développement de nouveaux médicaments, mais aussi peut-être et surtout par la médecine de précision. Il s'agit de prescrire le bon traitement en fonction des caractéristiques de chaque patient, mais aussi au bon moment. Ces caractéristiques comprennent le phénotype clinique (typologie), mais aussi des caractéristiques biologiques et génétiques. Les patients qui ne répondent pas à un traitement particulier – et ils sont plus nombreux que les répondeurs – continuent à subir avec leur entourage les méfaits de leur consommation et subissent aussi les effets secondaires. Les résultats de pharmacogénétique de l'addiction sont encourageants. L'objectif de cette mise au point est de revenir sur certaines de ces avancées et de proposer des perspectives.

Mots-clés

Médecine personnalisée – Médecine de précision – Pharmacogénétique – Addiction – Alcool.

Le mésusage d'alcool, un problème "corrosif" pour la santé, la santé publique et la société

L'alcool est responsable de 200 maladies et traumatismes (dépendance, cirrhose hépatique, hypertension, cancers, maladies cardiovasculaires) (1). La prévalence de la dépendance à l'alcool sur un an dans l'Union Européenne est estimée à 3,4 % chez les personnes âgées

Summary

Precision medicine in addictology. An unmet medical need

The search for improvement of the effectiveness of addiction treatments not only involves the development of new drugs but also perhaps and especially precision medicine. It is about prescribing the right treatment according to the specific characteristics of each patient and at the right time. These characteristics include clinical features (phenotype), but also biological characteristics (endophenotype) and genetic information (genotype). Patients who do not respond to a particular treatment, and they are more numerous than responders, continue to suffer with ongoing, the harm, including treatment side effects. The pharmacogenetic results in the addiction field are encouraging. The purpose of this update is to review some of these advances and to propose perspectives.

Key words

Personalized medicine – Precision medicine – Pharmacogenetic – Addiction – Alcohol.

de 18 à 64 ans (1,7 % de femmes, 5,2 % d'hommes), soit près de 11 millions de personnes touchées (2). Une part substantielle de cette mortalité imputable à l'alcool dans l'Union Européenne (71 %) concerne un groupe relativement petit (environ 4 %) atteint de dépendance à l'alcool (3). En France, la mortalité annuelle attribuable à l'alcool s'élève à 49 000 morts et c'est la première cause d'hospitalisation, de démences et de maladie du foie (4-6). Le risque de décès associé à une maladie causée par la consommation d'alcool au cours de la vie

augmente de manière exponentielle avec le niveau de consommation (figure 1) (7). En Europe, où l'espérance de vie est égale à 80,6 ans, les cancers font perdre dix années de vie alors que la consommation d'alcool à très haut risque (> 10 verres par jour) fait perdre 22 années d'espérance de vie. On estime en France qu'il y a de 1,5 à 2 millions de sujets alcoolodépendants (4 à 5 % des adultes) auxquels il faut encore ajouter environ 3 à 3,5 millions de consommateurs à risque (8). Sur la vie entière, 6,7 % des Français seraient touchés par le mésusage d'alcool et, pourtant, seulement 8 % des sujets ont bénéficié d'une consultation où a été abordé ce mésusage sur les 12 mois écoulés, le fameux *treatment gap* (9, 10). Un problème majeur réside donc dans l'énorme insuffisance de prise en charge des troubles de l'usage d'alcool ou TUA (mésusage et dépendance). Ainsi, peu de patients ont recherché à être pris en charge pour leur TUA et, parmi ceux qui l'ont été, très peu ont reçu une intervention basée sur les preuves (*evidence-based medicine*) et encore moins ont reçu un médicament indiqué dans les TUA (11). Nous sommes donc face ici à un problème de politique de santé, de remboursement et de rémunération, de formation, de déni et de stigmatisation, plutôt que de problèmes liés à la compréhension de la maladie addictive et de ses bases neurobiologiques. Il faut réaliser qu'en un demi-siècle les choses n'ont pas beaucoup avancé en termes d'efficacité des traitements des TUA. Ainsi, quand dans les années 1970 les résul-

tats des premiers programmes de traitement des TUA sur le taux d'abstinence à un an ont été rapportés, on estimait à 60 % le taux de rechute, et ce taux n'a pas évolué en 50 ans (12, 13).

De nombreuses raisons expliquent pourquoi certains médicaments sont peu prescrits : manque de connaissance sur le médicament, manque de marketing, ressenti de manque d'efficacité, refus du patient de prendre le médicament, coût élevé, effets secondaires, absence de demande du patient, baisse du nombre de médecins et manque de soutien institutionnel à promouvoir les pharmacothérapies du TUA, pression de médecins à prescrire un traitement dont l'efficacité n'est pas basée sur des preuves et dont le bénéfice-risque est faible voire incertain.

L'arsenal thérapeutique

Lorsque les sujets présentant un TUA ont la chance d'accéder aux soins et de bénéficier d'un traitement, il faut encore que la meilleure thérapie (et la plus adaptée) leur soit proposée. En plus de la psychothérapie idéale, le prescripteur doit choisir parmi les médicaments efficaces qu'il a à disposition (14). Ce choix s'avère souvent difficile voire cornélien, et ce, pour plusieurs raisons.

Les TUA sont des troubles hétérogènes et complexes. Ils résultent de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux qui diffèrent d'un sujet à un autre, produisant ainsi une variété de phénotypes. À cause d'une telle variabilité, il est très peu probable qu'un traitement unique soit efficace pour tous les patients présentant un TUA, le fameux *one-size-fits-all treatment*. Plusieurs traitements efficaces des TUA ont été développés depuis maintenant trois décennies et l'arsenal thérapeutique permet donc d'effectuer un choix (14). Selon les objectifs du patient, les traitements visent à réduire leur consommation ou au maintien de l'abstinence.

Les tailles d'effet des médicaments disponibles sont en général modestes et équivalents à ceux d'autres médicaments utilisés en psychiatrie, comme les antidépresseurs (voir tableau I et sa légende et la figure 2) (15). Pour les traitements de l'alcoolodépendance, elles varient entre 0,12 à 0,45 (nombre de sujets à traiter : NST de sept à dix) (16), entre 0,24 à 0,35 pour les antidépresseurs et entre 0,30 à 0,53 pour les antipsychotiques (15). Même si ces tailles d'effet peuvent apparaître comme faibles pour certains, il ne faut pas pour autant mini-

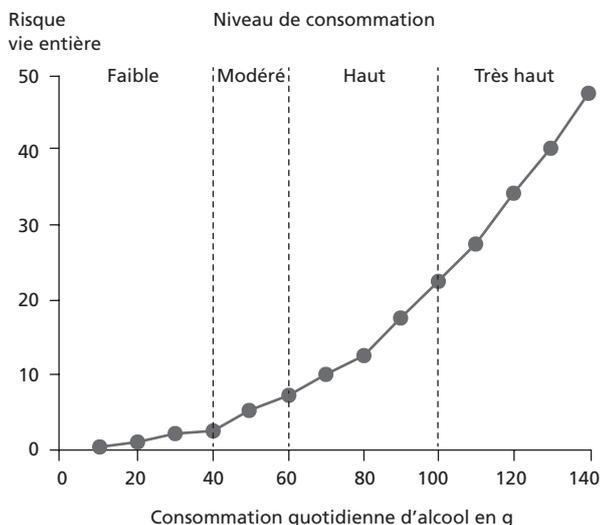


Figure 1. – Relation entre la consommation moyenne quotidienne d'alcool en grammes et le risque de décès associé à une maladie causée par la consommation d'alcool au cours de la vie, chez les hommes.

Les niveaux de consommation ne tiennent pas compte ici de la masse corporelle.

Tableau I : Efficacité des traitements des TUA (19-24)

	Acamprosaté	Naltrexone	Disulfirame	Nalméfène	Baclofène	Sodium oxybate**	Topiramate
Nombre de sujets à traiter (NST)							
- Abstinence	11	20	25	-			
- Reprise consommation	12	20	-	6 à 10*			6 à 10
- Reprise forte consommation	-	12					
Taille effet – d de Cohen							
- Abstinence	0,359	0,116	0,58		0,21	0,42 à 1,18	0,468
- Retour à une forte consommation	0,072	0,189		0,27 à 0,37	0,42		0,406
- Consommation totale				0,25 à 0,46			
Craving	0,034	0,144			-0,13 à 0,56		0,312

Le nombre de sujets à traiter – NST (en anglais : *number needed to treat* – NNT) est calculé pour déterminer l'efficacité d'un médicament ; c'est le nombre de patients à traiter pendant une période donnée pour éviter l'apparition d'un événement défavorable par rapport au placebo.

Le NST s'exprime en nombre de patients par unité de temps. Le NST idéal est 1 : dans ce cas, chaque patient s'améliore avec le traitement étudié et aucun patient ne s'améliore spontanément dans le groupe placebo. Plus le NST est grand, moins le traitement est efficace.

Le d de Cohen est la taille de l'effet proposé par Cohen en 1992 ; il s'agit de la différence de moyennes en nombre d'écart type. Cohen propose d'appeler "faible" un d de 0,2 ; modéré un effet de d = 0,5 ; fort un effet de 0,8 lorsque l'on compare ici deux médicaments.

* Réduction de la consommation. ** GHB : acide gamma-hydroxybutyrique.

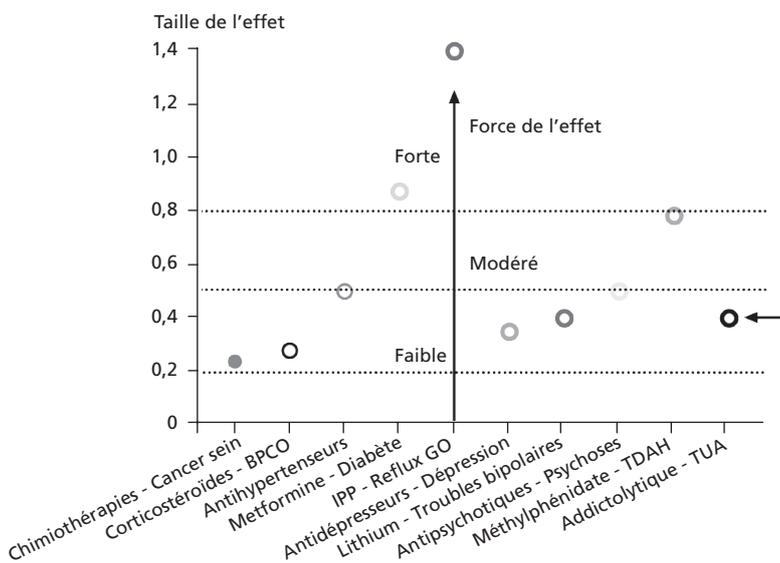


Figure 2. – Taille de l'effet des différents médicaments.

IPP : inhibiteurs des pompes à protons, GO : gastro-oesophagiens, BPCO : bronchopneumopathies chroniques obstructives, TDAH : troubles déficitaires de l'attention et hyperactivité, TUA : troubles de l'usage d'alcool.

La flèche à droite indique la taille d'effet faible à modérée des traitements des TUA.

miser l'intérêt du recours aux pharmacothérapies dans l'addiction. En effet, qui remettrait en cause l'utilisation des bêta-bloquants dans la prévention des hospitalisations ou de la mortalité liée à la dysfonction cardiaque, une thérapie considérée comme très efficace alors que le NST est du même ordre de grandeur que pour les traitements de l'addiction (17) ? L'effet des thérapies cognitivo-comportementales est lui aussi comparable à celui des médicaments de l'alcoolodépendance (0,17, de 0,09 à 0,47) (18).

L'arsenal thérapeutique actuel, avec une efficacité des médicaments qui peut apparaître comme modeste, nécessite de développer la recherche de nouveaux trai-

tements encore plus efficaces et présentant aussi un bon profil de sécurité pour les patients. Il faut aussi considérer l'ampleur de l'effet placebo dans les études, par exemple dans une étude sur le nalméfène dans laquelle le groupe placebo a reçu une intervention psychosociale minimale de type BRENDA (observance thérapeutique, encouragement au changement), ce groupe placebo présente 76 % de répondeurs et la diminution de la consommation totale d'alcool est d'au moins 30 % au premier mois de traitement et atteint environ 45 % au 13^e mois (25). L'effet placebo est un événement psychobiologique complexe et de nombreux mécanismes ont été proposés, y compris le phénomène d'attente, le conditionnement, la mémoire, la motivation, la focalisa-

tion somatique, la récompense, la réduction de l'anxiété et aussi l'évolution naturelle et donc la rémission (26). Le mécanisme biologique reste flou et plusieurs systèmes de neurotransmission ont été impliqués avec les systèmes opioïdergique, dopaminergique, adrénergique et sérotoninergique (26). Quel que soit son mécanisme, l'effet placebo observé lors des essais cliniques semble impliquer une interaction complexe entre le patient, les soignants et l'environnement de traitement. Atténuer l'effet placebo aidera probablement à améliorer la sensibilité dans la détection de traitements efficaces de futurs essais cliniques.

Développement des médicaments, la vallée de la mort

Aussi efficace soit un traitement, il est très peu probable qu'il soit efficace chez tous les patients. L'hétérogénéité clinique et la complexité comportementale associées à l'alcoolodépendance vont à l'encontre d'une approche simpliste qui consisterait à prescrire le même traitement à tous les patients. À l'instar du paradigme utilisé par les médecins pour traiter la dépression, un arsenal thérapeutique offrant un choix de traitements serait optimal pour le traitement efficace d'un trouble hétérogène comme le TUA. En ce qui concerne les médicaments du système nerveux central, leur développement est long (18 ans de la découverte à l'arrivée sur marché, d'où l'image de la "vallée de la mort") et coûteux (environ 2 milliards de \$) avec seulement une molécule qui arrive sur le marché sur 10 000. Pour les traitements des TUA, il est difficile d'avoir une idée précise de la durée et du coût de développement car la majorité a originellement été développée pour d'autres indications.

L'objectif premier dans le développement de médicaments est d'identifier des cibles thérapeutiques dont le fonctionnement sera modifié de manière efficace par les principes actifs. Dans les TUA, les médicaments ciblent les systèmes glutamatergiques, gabaergiques, opioïdergiques, eux-mêmes modulateurs des systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques. L'avancée des connaissances sur les mécanismes psychobiologiques des TUA a permis de cibler non plus seulement des systèmes de neurotransmission, mais des composantes de l'addiction telles que la récompense, l'état émotionnel négatif, le stress, le *craving*, le biais attentionnel, l'impulsivité, la compulsion, l'automatisme, les fonctions exécutives et cognitives. Des années de fortes consom-

mations d'alcool induisent des neuro-adaptations qui atténuent les effets récompensants de l'alcool, reflétant une diminution de la réponse à l'alcool du striatum ventral (noyau accumbens) au fil du temps. En parallèle, les systèmes impliqués dans le stress et l'anxiété sont recrutés et se sensibilisent.

La physiopathologie des TUA diffère entre les individus, mais fluctue aussi chez un même individu en fonction de leurs vulnérabilités génétiques pré-existantes, leur exposition à des facteurs de risque environnementaux et aussi pendant l'évolution de la maladie.

La complexité de la biologie et de la physiopathologie des TUA suggère que se focaliser seulement sur une seule cible ne permettra pas de combattre efficacement la maladie. Il peut apparaître ainsi comme plus judicieux de cibler une combinaison de systèmes de neurotransmission de manière simultanée, soit grâce à une pharmacothérapie combinée, soit grâce à des médicaments qui agissent sur des cibles multiples (large spectre). L'efficacité de cette approche nécessite de ne plus considérer les TUA comme une entité simple, mais de définir biologiquement des traits ou composants intermédiaires encore appelés endophénotypes qui pourraient être rencontrés selon une combinaison variée chez différents patients. Parmi ces endophénotypes, on retrouve par exemple : désinhibition, impulsivité, biais attentionnel, faible niveau de réponse à l'alcool, déficit de récompense, conditionnement, etc.

RDoC, NbN, théragnostique

Du point de vue heuristique, la compréhension mécanistique des processus addictifs nécessite des études à des niveaux multiples de complexité, des gènes et de leurs modifications épigénétiques, des processus transcriptionnels et traductionnels, des protéines, des voies de signalisation intracellulaires, des communications cellulaires et des réseaux neuronaux au comportement. La compréhension des "gènes au comportement" demande des études multidisciplinaires et l'on peut même noter actuellement des études computationnelles qui visent à élucider les circuits cérébraux impliqués dans les endophénotypes de l'addiction (27). De plus, les comorbidités psychiatriques associées à l'addiction à l'alcool étant plus la règle que l'exception, l'identification des systèmes neuronaux impliqués pourrait permettre d'entrevoir de nouvelles pistes thérapeutiques chez les patients présentant TUA et autres comorbi-

dités psychiatriques. Tous les systèmes de neurotransmission pourraient eux aussi sous-tendre les différents composants de la vision dimensionnelle avec un rôle par exemple dans le *craving*, l'anxiété, la dépression, la cyclothymie, le délire, l'impulsivité, la compulsion, le sommeil, l'éveil, l'attention ou l'hyperactivité. C'est ainsi que la *Neuroscience-based nomenclature* a été recommandée pour remplacer la nomenclature basée sur l'indication afin d'améliorer la prise de décision en pharmacologie (28, 29). Cette vision décloisonnée permet ainsi d'envisager par exemple l'utilisation d'un antipsychotique dans le traitement des addictions.

De cette idée holistique et des endophénotypes est apparue aussi celle des RDoC ou *Research domain criteria*. Il s'agit d'une déconstruction dimensionnelle des troubles en associant des bases génétiques, moléculaires, cellulaires, cérébrales, physiologiques et comportementales à des domaines fonctionnels : systèmes d'attribution de valeur négative (peur, anxiété), systèmes d'attribution de valeur positive (motivation, récompense), systèmes cognitifs, systèmes des processus sociaux, systèmes régulateurs et d'éveil. Ce système RDoC permet de mieux intégrer la notion de continuum entre l'état sain et pathologique (30).

La diversité des mécanismes biologiques qui sous-tend la physiopathologie des TUA entre les individus est à la base de la diversité des marqueurs biologiques qui pourraient prédire la réponse aux traitements d'une personne à un moment bien précis de la maladie alcoolique. Cette idée de dynamique dans le rôle que pourrait jouer ces marqueurs biologiques revêt une importance capitale et c'est ainsi que Heilig et Leggio ont proposé le concept de "théragnostique" (31). Effectivement, comment imaginer qu'un même facteur puisse jouer le même rôle à toutes les étapes du développement de la maladie alors qu'elles sont diverses, complexes et potentiellement différentes entre chaque personne. Parmi les biomarqueurs "théragnostiques" proposés dans l'addiction à l'alcool, on trouve l'activation du circuit cérébral de la récompense par l'alcool (libération de dopamine dans le noyau accumbens) qui peut être mesurée par l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et la tomographie par émission de positons (TEP), et le tonus cérébral glutamatergique qui peut être mesuré par l'IRM couplée à la spectroscopie de masse.

À l'avenir, un vrai challenge sera de prévoir des *designs* et des analyses d'essais cliniques incluant l'effet d'un traitement en fonction de variants génétiques. Parmi

les endophénotypes, l'activation cérébrale en réponse aux stimuli associés à l'alcool ou la sensibilité de la libération de dopamine en réponse à l'alcool semblent particulièrement bien positionnées.

Au total, les interventions de type pharmacothérapie et psychothérapie sont efficaces au niveau d'un groupe, mais la taille d'effet est faible à modérée et au mieux le nombre de sujets à traiter est compris entre sept et dix. Cela signifie que de nombreux patients continuent à souffrir de leur consommation excessive de drogues (alcool et tabac compris), ainsi que des effets secondaires liés aux traitements. La question est donc de savoir comment il est possible de mieux faire.

Comment faire mieux ?

Plusieurs pistes sont à envisager. Il faut tout d'abord améliorer l'observance thérapeutique, faciliter l'accès aux psychothérapies et, dans certains cas, utiliser des médicaments avec une formulation à longue durée d'action. La combinaison de la pharmacothérapie et de la psychothérapie est à privilégier. Combiner aussi différents médicaments à la mode d'une "polymédication" pourrait être envisagé. Trouver de nouveaux traitements en se basant sur les sciences fondamentales et de nouvelles modalités comme la neuro-modulation (stimulation cérébrale). Faire du neuf avec du vieux et ainsi repositionner des médicaments dans de nouvelles indications. Et enfin, donner le bon traitement au bon patient au bon moment avec cette idée d'individualisation et de personnalisation du traitement : la médecine de précision ou personnalisée (le *matching* ou comment faire correspondre le traitement au patient). Mais quelles variables utiliser dans cette médecine de précision ? Les variables phénotypiques (cliniques), les endophénotypes et les génotypes ont chacun leurs intérêts et limites en termes de stabilité, faisabilité, prix, processus biologiques et processus psychologiques (voir tableau II).

Tableau II : Caractéristiques des différentes variables potentiellement utilisables dans la médecine de précision

Caractéristique	Phénotype	Endophénotype	Génotype
Stabilité	Faible-moderée	Faible-élevée	Élevée
Faisabilité	Élevée	Faible	Élevé
Prix	Faible	Élevé	Modéré -> Faible
Processus			
- biologique	Distant	Proche	Proche
- psychologique	Proche	Distant	Distant

Médecine de précision basée sur les typologies de l'alcoolodépendance

Plusieurs classifications des patients présentant une dépendance à l'alcool ont été proposées dans le passé. Celles-ci comprennent des typologies à orientation biologique (32, 33) et des classifications axées sur les caractéristiques comportementales (34).

Dans les années 2000, différentes études se sont intéressées à la réponse aux traitements en fonction de la typologie de Lesch (35). La typologie de Lesch, qui est largement utilisée en Europe et en particulier dans les pays germanophones, intègre les facteurs biologiques, sociaux et psychologiques (35). La typologie distingue quatre sous-types : le type I (modèle d'allergie) comprend les patients présentant de graves symptômes de sevrage liés à l'alcool et ayant tendance à utiliser l'alcool pour atténuer ces symptômes. Les patients de type II (modèle d'anxiété ou de conflit) sont caractérisés par l'utilisation de l'alcool comme auto-médication pour ses effets anxiolytiques. La principale caractéristique chez les patients de type III est un trouble affectif sous-jacent (l'alcool en tant qu'antidépresseur). Les patients de type IV (alcool en tant que moyen d'adaptation) présentent des anomalies cérébrales pré-morbides, des troubles du comportement et un fardeau social élevé. Diverses études ont examiné les options de traitement en se basant sur la typologie de Lesch. La *UK multicentre acamprosate study* (UKMAS) du Royaume-Uni n'a révélé aucune différence dans la réponse à l'acamprosate en ce qui concerne la typologie de Lesch (36). Dans l'étude autrichienne sur l'acamprosate, les résultats montrent une meilleure réponse à l'acamprosate chez les patients des types I et II (37). Kiefer et al. ont constaté que l'acamprosate était particulièrement efficace chez les patients du type I de Lesch, alors que la naltrexone était plus efficace chez les patients du type III et du type IV (38). L'ensemble de ces résultats démontre que différents types de patients alcoolodépendants répondent de manière distincte aux interventions pharmacologiques.

La typologie de l'alcoolodépendance la plus étudiée est peut-être celle de Babor (33). Par rapport aux personnes alcoolodépendantes de type A, les types B se caractérisent par une plus grande gravité, un début précoce, des antécédents familiaux plus solides, davantage de facteurs de risque pendant l'enfance (par exemple, un trouble des conduites) et une plus grande fréquence de

troubles psychiatriques et d'addictions comorbides. Des études ont démontré une réponse relativement faible aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine chez les personnes ayant une dépendance à l'alcool de type B et une meilleure réponse à la naltrexone (39)

L'âge d'apparition (précoce ou tardif) a également été étudié comme prédicteur possible de la réponse au traitement pharmacologique de la dépendance à l'alcool. Ondansétron, acamprosate et naltrexone ont tous été rapportés comme étant plus efficaces dans l'alcoolodépendance de début précoce (38, 40, 41). Cependant, pour l'acamprosate, une analyse groupée des données de sept études européennes n'a pas permis de détecter des interactions significatives entre le traitement (acamprosate et un placebo) et l'âge de survenue, la dépendance physiologique, une histoire familiale positive de TUA, l'anxiété, le degré de *craving* ou le genre (42).

Certains travaux se sont intéressés à la réponse à l'acamprosate ou la naltrexone en fonction du type et de la sévérité du *craving* (43). Le *craving* peut être caractérisé selon trois types : le *craving* dit de soulagement (*relief craving*), le *craving* dit de récompense (*reward craving*) et le *craving* dit obsessionnel (44). Le *craving* obsessionnel serait lié à de moindres capacités d'inhibition et un déficit de fonctionnement du système sérotoninergique. Le *craving* de soulagement correspond à la motivation à consommer pour se soulager des sensations désagréables ressenties lors du sevrage ou abstinence. Le *craving* de soulagement serait plutôt lié à l'augmentation des taux cérébraux de glutamate. Le *craving* de récompense quant à lui correspond à la motivation à consommer pour les effets récompensants et plaisants de l'alcool. Ce dernier serait lié à l'augmentation des taux d'opioïdes endogènes. L'acamprosate qui est un antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate ciblerait donc spécifiquement le *craving* de soulagement, alors que la naltrexone, qui est un antagoniste des récepteurs mu des opioïdes endogènes, ciblerait spécifiquement le *craving* de récompense. En 2009, nous avons été les premiers à publier une étude dont les résultats suggèrent que la réponse (*craving*, réponse physiologique induite par un indice environnemental : une *cue*) à l'acamprosate ou la naltrexone pourrait dépendre de facteurs génétiques des systèmes de neurotransmission à la base du *craving* de soulagement ou de récompense (45). De manière intéressante, les sujets présentant à la fois un haut niveau de *craving* de soulagement et un niveau modéré de *craving* de récompense répondent mieux à l'acamprosate comparativement

au placebo ; aucune différence n'a été trouvée pour la naltrexone (46). Dans une autre étude très récente, Mann et ses collaborateurs ont démontré que la taille d'effet du traitement par la naltrexone sur la réduction des fortes consommations d'alcool est plus grande chez les patients présentant un *craving* de récompense (47).

La naltrexone semble particulièrement efficace chez les patients avec un haut niveau de *craving* ou une histoire familiale positive de TUA (48) et les patients présentant une plus forte activation du striatum ventral en réponse à un indice contextuel (*cue*), indiquant donc une plus grande sensibilité aux effets récompensants de l'alcool (49). Garbutt et ses collaborateurs ont démontré en 2016 qu'un haut niveau de *craving* associé à la forte propension à aimer le sucre (*sweet-liking*) est corrélé à une meilleure réponse à la naltrexone comparativement au placebo sur la réduction du nombre de jours de forte consommation et d'abstinence (50).

Plusieurs travaux indiquent que le niveau de consommation d'alcool et la capacité à rester abstinent avant un essai clinique conditionnent la réponse à la pharmacothérapie. L'un des facteurs prédictifs de la réponse aux traitements est le niveau de consommation d'alcool des patients ou leur capacité à s'abstenir avant l'initiation du traitement. Seuls les patients qui ne sont pas en mesure de s'abstenir de boire pendant les deux premières semaines avant l'initiation du traitement par le nalméfène bénéficient d'une amélioration avec la réduction de leur consommation d'alcool (51). Une étude récente a démontré que l'efficacité (taille d'effet) de l'acamprosate, de la naltrexone et du nalméfène est corrélée positivement au niveau de consommation d'alcool avant l'initiation du traitement (25).

À notre connaissance, aucune étude n'a rapporté de différence d'efficacité des traitements des TUA en fonction du genre (52). D'autre part, une étude sur le baclofène rapporte un effet significatif du traitement, mais uniquement chez les patients présentant un trouble anxieux sur la vie entière, et cet effet pourrait avoir une base génétique relayée par la variabilité génétique de la sous-unité B1 du récepteur GABAB (53, 50).

Quid de l'impulsivité ? Une étude a rapporté de manière très intéressante que le modafinil augmente significativement à six mois le nombre de jours d'abstinence chez les patients alcoolodépendants qui présentent une faible capacité d'inhibition (forte impulsivité), alors qu'à l'inverse il réduit significativement le nombre de jours d'abstinence chez les patients qui présentent une faible impulsivité (figure 3) (54). Dans une étude sur le jeu pathologique, le traitement par le modafinil entraîne aussi des effets différentiels en fonction du niveau d'impulsivité des sujets (55). Dans cette étude, le modafinil augmente l'impulsivité et le *craving* pour le jeu chez les sujets avec un faible niveau d'impulsivité, alors qu'il la diminue chez les sujets présentant une forte impulsivité avant traitement. Il faut souligner qu'une autre étude sur le jeu pathologique a démontré que l'histoire familiale de TUA positive prédit la réponse au traitement par le nalméfène ou la naltrexone (56).

Concernant les psychothérapies, le projet MATCH a comparé trois différents types de psychothérapie chez 1 726 sujets et a testé dix hypothèses a priori sur des caractéristiques des sujets. Ce projet n'a démontré aucune différence dans l'efficacité de ces trois pharmacothérapies et n'a trouvé aucune caractéristique phénotypique pouvant être associée à une meilleure efficacité

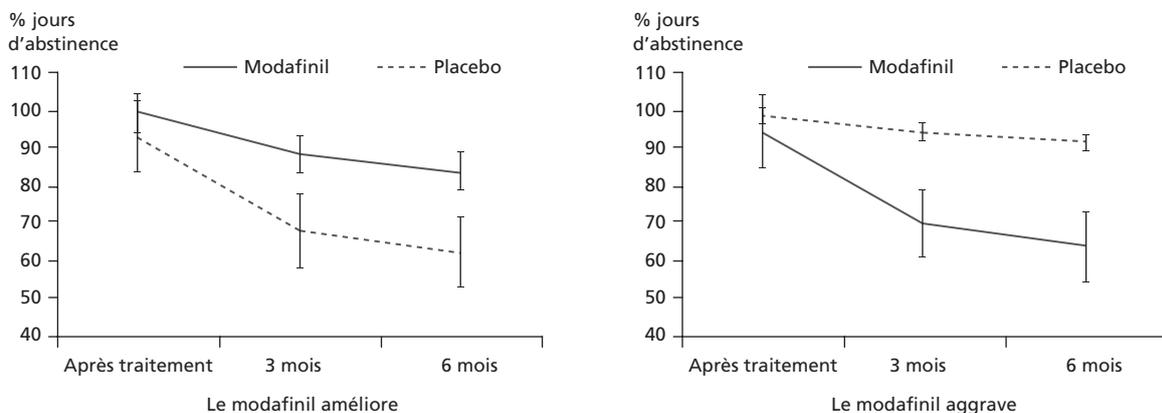


Figure 3. – Interaction temps x traitement (modafinil versus placebo) sur le pourcentage de jours d'abstinence dans les sous-groupes de patients alcoolodépendants présentant une faible capacité d'inhibition avant traitement (n = 30 – graphique de gauche) par rapport aux patients présentant une bonne capacité d'inhibition (n = 22 – graphique de droite) ; d'après (54).

(57). Une autre étude du même type n'a également démontré aucune différence de l'efficacité des psychothérapies en fonction de caractéristiques phénotypiques (58).

Même si les typologies de l'alcoolodépendance ont permis de faire avancer la connaissance en termes de personnalisation du traitement, elles ne prédisent pas toujours la réponse au traitement. La complexité de la vulnérabilité à l'addiction, du développement de la maladie et des facteurs potentiellement impliqués dans la réponse au traitement nécessite sûrement une approche personnalisée plus intégrative que la seule prise en compte de catégories de patients avec les typologies.

Médecine de précision basée sur la génétique

“et c'est la promesse de la médecine de précision – prescrire les bons traitements, au bon moment, à chaque fois à la bonne personne” - Président Obama, 2015 (59).

L'ère de la pharmacogénétique, c'est-à-dire d'étude de la réponse à un traitement en fonction de la présence d'un ou plusieurs variants (mutations) d'un même gène ou de plusieurs gènes, est déjà une réalité depuis plusieurs décennies. Certaines études (GWAS : *Genome wide association studies*, voir ci-après) permettent une approche encore plus holistique (mais aussi agnostique) avec l'étude de l'association d'une réponse avec les mutations au niveau d'un génome entier (la pharmacogénomique).

La médecine de précision basée sur la génétique jouera probablement un rôle majeur dans la prise en charge des addictions durant les prochaines décennies. Il sera possible de déterminer le génome entier d'une personne (ADN), son transcriptome (ARN) voire même son épigénome (ARN non codant, méthylation de l'ADN et modifications chimiques des histones) en seulement quelques minutes et pour moins de 100 €. Il sera donc possible d'adapter le traitement en fonction de facteurs de risque génétiques ou biologiques spécifiques. Déjà aujourd'hui, les tests pharmacogénétiques sont réalisés pour évaluer la sécurité et la tolérance des traitements de plusieurs maladies comme le cancer, les troubles bipolaires, l'épilepsie, la dépression et l'hypertension (60). Il est donc aussi possible d'utiliser cette médecine personnalisée pour identifier les patients à risque de

présenter des effets secondaires d'un traitement ; par exemple, des variants des gènes codant le transporteur CB1 des endocannabinoïdes, du transporteur de la sérotonine et de certaines enzymes CYP450 permettent d'identifier les sujets à risque d'effets secondaires psychiatriques comme l'anxiété et/ou la dépression suite au traitement par un antagoniste des récepteurs CB1 (60). Dans une autre étude, un variant dans l'intron 9 du gène codant le récepteur mGluR5 du glutamate (GRIK1) était associé avec une plus forte sévérité des effets secondaires du topiramate (61).

Récepteur mu des opioïdes

Oslin et ses collaborateurs ont été les premiers en 2003 à suggérer que le variant A118G du gène OPRM1 codant le récepteur mu des opioïdes est associé avec une plus grande réduction de la consommation chez les patients présentant un TUA et traités par la naltrexone (figure 4) (62). Ce résultat a été retrouvé dans une analyse secondaire de l'essai COMBINE (63), mais pas répliqué par d'autres auteurs (64). Il faut souligner qu'environ deux tiers des études concernant ce polymorphisme dans la réponse à la naltrexone chez les patients alcoolodépendants sont positives et un tiers négatives. Une méta-analyse comportant six études montre que la naltrexone est deux fois plus efficace dans la prévention des rechutes chez les patients porteurs de l'allèle G (AG ou GG) comparativement aux porteurs de l'allèle A (AA) (65). De nombreuses études précliniques chez le rongeur et le primate ont démontré que ce variant de l'OPRM1 joue un rôle dans l'effet récompensant de l'alcool et booste les effets de la naltrexone. Chez l'homme, les études d'imagerie ont démontré que les sujets avec le génotype AA de l'OPRM1 libèrent moins de dopamine dans le striatum ventral (noyau accumbens) en réponse à l'alcool comparativement aux sujets avec le génotype GG (66). Une étude encore plus récente n'a pas retrouvé d'association entre ce polymorphisme et la sensibilité aux effets de l'alcool ou la consommation d'alcool (67). L'ensemble de ces données a mis en lumière le fait que la naltrexone a un effet modéré dans la population générale des patients présentant un TUA, mais serait particulièrement efficace dans cette sous-population de patients porteurs de ce variant génétique (68). Cependant, une étude d'Oslin et ses collaborateurs, cette fois-ci prospective (choix du traitement après génotypage des patients), n'a pas trouvé d'influence du polymorphisme dans la réponse au traitement (69).

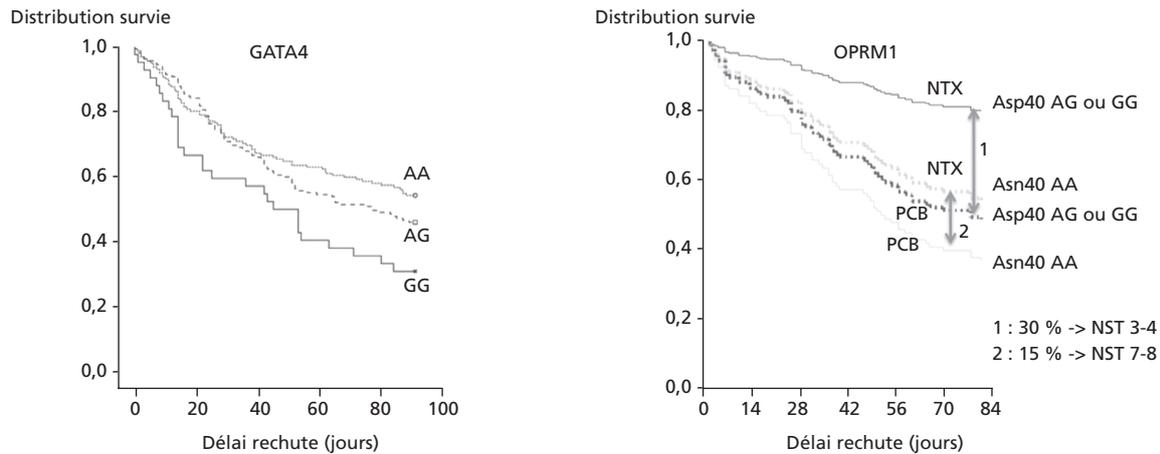


Figure 4. – À gauche, résultats de l'étude sur le GATA4. Courbe de survie de Kaplan – Meier : délai de récurrence d'une consommation excessive d'alcool dans les 90 jours suivant le traitement en fonction du variant GATA4, groupe de génotypes (test du logrank : $P = 0,014$; $N(AA) = 162$, $N(AG) = 164$, $N(GG) = 42$, d'après (75). Les sujets avec le génotype AA rechutent moins.

À droite, analyses de survie pour le délai de rechute chez les sujets avec un ou deux exemplaires de l'allèle Asp40 par rapport aux patients homozygotes pour l'allèle Asn40 par groupe de traitement PCB : placebo et NTX : naltrexone, d'après (62). Chez les patients porteurs de l'allèle Asp40, la naltrexone entraîne une augmentation de 30 % comparativement au groupe placebo, ce qui correspondrait à un NST de 3 à 4, alors que chez les porteurs de l'allèle Asn40, l'augmentation n'est que de 15 % ce qui correspondrait à un NST de 7 à 8. Les porteurs de l'allèle G (AG et GG) représentent 32 % de la population de patients alors que les porteurs de l'allèle A (AA) représentent 68 % de la population.

Une étude de type GWAS a identifié récemment le variant rs73568641 en amont du gène OPRM1 comme étant associé avec la dose efficace de méthadone chez des sujets noirs américains, mais pas chez les caucasiens (70). Il n'existe pas à l'heure actuelle de biomarqueurs connus pour prédire la dose efficace de méthadone et chaque patient présente une grande variabilité de sa réponse et de son métabolisme de la méthadone. Ce variant génétique (polymorphisme) est associé à une plus haute dose efficace de méthadone chez les patients dépendants des opiacés et, de manière intéressante, dans une autre population d'enfants, ce même variant est associé à une plus haute dose de morphine nécessaire pour l'analgésie post-opératoire, encore de manière spécifique dans la population noire américaine. Ainsi, ce variant génétique est intéressant non seulement dans la médecine de précision de l'addiction, mais aussi de la douleur.

Transporteur de la sérotonine

Johnson et ses collaborateurs ont montré en 2011 que deux polymorphismes du transporteur de la sérotonine (5-HTT) peuvent augmenter, lorsqu'ils sont présents chez un même patient, la taille de l'effet de l'ondansétron (71). La réponse à la sertraline est aussi modifiée par le variant long (LL) du transporteur de la sérotonine chez les patients alcoolodépendants (72). Une re-

vue systématique de la littérature sur le rôle des variants des gènes impliqués dans le système sérotoninergique dans l'efficacité des pharmacothérapies des addictions a déjà conclu sur l'importance de ce système qui apparaît comme prometteur dans la médecine de précision (73). Cette revue précise que la variabilité génétique de l'enzyme tryptophane hydroxylase 2 (TPH2) de biosynthèse de la sérotonine et aussi du transporteur de la sérotonine (SLC6A4) modère l'efficacité de plusieurs médicaments utilisés dans les addictions : ondansétron, disulfirame, bupropion, sertraline et nortriptyline.

Facteur transcriptionnel GATA4

Une étude GWAS a identifié un variant du gène codant la protéine 4 de liaison GATA (GATA4) avec l'alcoolodépendance. Parmi les technologies ouvrant des perspectives dans la médecine de précision des addictions, figurent les études d'association génome entier ou GWAS dans lesquelles il est possible de rapidement séquencer le génome entier d'une personne pour trouver une association entre des variants génétiques et des conditions spécifiques. Cette protéine de liaison GATA4 est un facteur transcriptionnel qui régule l'expression du gène codant le peptide natriurétique atrial, un peptide qui a déjà été impliqué dans la physiopathologie de l'alcoolodépendance et de la réponse au stress (74). Ce variant augmente significativement le délai de

rechute à de fortes consommations chez les patients traités à l'acamprosate (figure 4) (75). De manière intéressante, il est aussi associé à des taux circulants de peptide natriurétique atrial plus élevés. Une autre étude a démontré une plus faible activation de l'amygdale (région impliquée dans les émotions et le conditionnement) par un indice contextuel associé à l'alcool (*cue* alcool) chez les porteurs de l'allèle G par rapport aux sujets présentant le génotype homozygote AA (76). Dans cette même étude, l'analyse de survie a révélé qu'une réponse à l'alcool plus forte de l'amygdale prédisait un risque réduit de rechute après consommation excessive d'alcool chez les homozygotes AA, alors que cet effet n'était pas observé chez les porteurs de l'allèle G.

Récepteur D4 de la dopamine (DRD4)

Hutchinson et ses collaborateurs ont démontré en 2000 que les sujets alcoolodépendants porteurs de l'allèle à sept répétitions du DRD4 montrent une plus grande réduction du *craving* et de la consommation d'alcool après traitement par l'olanzapine (77).

Sous-unité B1 du récepteur GABAB

Les résultats d'une étude récente ont suggéré que le polymorphisme GABBR1 rs29220 modère la réponse au traitement (délai à rechuter et consommation) et permettrait éventuellement de prévoir les effets indésirables du baclofène dans le traitement des TUA (50).

Sous-unité GLUK1 du récepteur kaïnate (gène GRIK1)

Une étude réalisée chez 138 sujets alcoolodépendants a étudié l'effet du topiramate 200 mg pendant trois mois sur la réduction de la consommation d'alcool et les jours d'abstinence en fonction du variant rs2832407 du gène GRIK1 codant la sous-unité GLUK1 du récepteur glutamatergique de type kaïnate (78). Dans cette étude, le topiramate a réduit le nombre de jours de forte consommation et a augmenté le nombre de jours d'abstinence. Dans un sous-échantillon (N = 122), l'effet du topiramate sur les jours de forte consommation d'alcool était significativement supérieur à celui du placebo uniquement chez les homozygotes CC. D'autres études ont suggéré que cet effet du topiramate serait relayé par un renforcement des capacités d'inhibition plutôt que par

la diminution des effets récompensants de l'alcool ainsi que par le renforcement du sentiment d'efficacité, personnelle (79). Ces deux mécanismes pourraient faire le lien avec les mécanismes relayant l'efficacité des psychothérapies.

Exemple de la médecine de précision dans le sevrage tabagique

Une étude GWAS a identifié 133 variants génétiques de type SNP (*Single nucleotide polymorphism* ou polymorphisme génétique d'un seul nucléotide) qui sont prédictifs de l'arrêt du tabac chez 550 fumeurs recevant un traitement (80). Parmi ces SNP, 41 apparaissent comme spécifiques de la réponse à un traitement de substitution, 26 comme spécifiques de la réponse au bupropion et 66 comme non spécifiques.

Depuis plusieurs années, des recherches ont identifié des variants de différents gènes qui sont corrélés avec des variables associées à l'arrêt du tabac, incluant l'âge du premier usage, le succès à arrêter, le risque de rechute et la réponse au traitement. Ces recherches commencent à apporter les premiers résultats sur des biomarqueurs qui pourraient aider à la prise de décision et guider sur le meilleur traitement. Par exemple, des variants spécifiques liés au fonctionnement du récepteur cholinergique nicotinique 5 (CHRNA5) prédisent le fait d'être plutôt "gros" fumeur, de présenter un arrêt tardif et d'être plus enclin à rechuter. Dans une étude, ceux qui sont porteurs des variants à haut risque ont trois fois plus de chance de répondre aux pharmacothérapies que les sujets ne portant pas ces polymorphismes (81). En 2014, les mêmes chercheurs ont démontré le même type de résultats avec le gène CYP2A6 qui code une enzyme métabolisant la nicotine (82). Différents variants sont impliqués dans le métabolisme (dégradation) de la nicotine qui est donc dégradée à différentes vitesses, et les sujets qui métabolisent plus vite la nicotine ("métaboliseurs rapides") sont ceux qui fument le plus de cigarettes par jour et qui ont le moins de chance de succès à l'arrêt du tabac comparativement aux "métaboliseurs lents". Les chercheurs ont trouvé que les traitements de substitution à la nicotine sont particulièrement et spécifiquement efficaces (réduction de risque de rechute à trois mois) chez les métaboliseurs rapides, alors qu'ils sont sans effets chez les métaboliseurs lents. D'autre part, la réponse au bupropion n'est pas modifiée par les polymorphismes du CYP2A6.

Une autre étude publiée en 2008 avait suggéré qu'une évaluation du ratio nicotine/métabolites avant le traitement par le bupropion pourrait permettre d'identifier les fumeurs les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement au bupropion pour l'arrêt du tabac (83). De manière intéressante, une étude a démontré spécifiquement chez les fumeurs que les variants du CYP2A6 sont corrélés à la force de connectivité fonctionnelle entre le cortex cingulaire antérieur dorsal et le striatum ventral (84). Le fait que cette différence n'apparaisse que chez les fumeurs suggère que le tabac modifie la connectivité entre certaines aires cérébrales et que cet effet est, au moins en partie, dû à des concentrations de nicotine elles-mêmes influencées par les capacités de métabolisation de la nicotine des individus.

Une étude s'est aussi intéressée au rôle du transporteur de la sérotonine (gène SLC6A4) dans la réponse au traitement par le bupropion ou la nortriptyline dans l'arrêt du tabac (85). Cette étude a démontré que le bupropion et la nortriptyline semblent être plus efficaces pour arrêter de fumer chez les patients porteurs du variant long L (5-HTTLPR), conférant une plus grande activité du transporteur, probablement en bloquant l'activité accrue du transporteur de la sérotonine, augmentant ainsi les niveaux de sérotonine.

La médecine de précision vise non seulement à mieux cibler les traitements, mais aussi à améliorer le ciblage des interventions de prévention. Des chercheurs ont ainsi calculé un "score polygénique" (combinaison de plusieurs variants génétiques) associé à la chance de succès de l'arrêt du tabac dans un échantillon de 556 adolescents scolarisés (86). L'initiation de l'usage de cigarettes était plus tardive chez les adolescents qui ont reçu l'intervention de prévention comparativement à ceux qui ne l'ont pas reçue, mais la différence était plus grande chez ceux avec le risque hérité le plus faible pour l'usage de nicotine et l'addiction à la nicotine, comme indiqué par leur haut score polygénique. Cet effet d'interaction gène-environnement suggère que les facteurs génétiques protecteurs pourraient être amplifiés par un environnement enrichi tel que celui procuré par une intervention de prévention en milieu scolaire.

Il faut rappeler que la prise en compte uniquement de la génétique dans la médecine de précision ne semble pas constituer l'approche la plus judicieuse. La contribution de différents facteurs physiopathologiques à la pathologie clinique d'un individu unique varie au cours du développement de la maladie (50). Des sujets

alcoolo-dépendants ont présenté aux étapes initiales de la maladie un haut niveau de vulnérabilité génétique et ont peu été influencés par des facteurs environnementaux. À l'inverse, d'autres sujets sont devenus alcoolo-dépendants après une longue histoire d'exposition à des facteurs de risque environnementaux tels que la consommation d'alcool elle-même ou des événements traumatisants. L'origine génétique des variations phénotypiques est plutôt statique. Utiliser le génotype comme prédicteur de la réponse au traitement se base donc sur l'hypothèse implicite que sa contribution reste largement la même tout au long de la vie de l'individu et, de manière encore plus importante, toute au long du développement de la maladie. Les résultats de l'épidémiologie génétique des troubles comportementaux remettent en cause cette hypothèse (87). C'est ainsi que le concept de "théradagnostic" stipule que l'avenir de la médecine de précision consisterait donc plutôt à utiliser des marqueurs biologiques capables de prédire la réponse à un traitement spécifique chez un patient donné et à un moment précis (88).

La médecine de précision consistera donc sûrement à personnaliser le traitement à chaque individu en fonction de son profil : caractéristiques démographiques, culturels, marqueurs physiologiques, biochimiques, génétiques, épigénétiques, transcriptomiques, métaboliques et comportementales à un moment précis de la maladie. Ces profils individuels pourraient être liés à différentes composantes des TUA (récompense, affect négatif, *craving*, etc.). Il faudra à l'avenir développer un algorithme qui combine tous ces éléments afin de prédire la réponse du patient à un traitement spécifique à un moment donné de la maladie.

Pour conclure

L'addiction est une maladie du cerveau qui peut/doit (aussi) être traitée. Les traitements actuels et en cours d'essai ont une taille d'effet limitée. Il est nécessaire d'envisager d'adapter les traitements avec le recours à une combinaison de traitements et/ou une médecine de précision. Cette médecine de précision doit être basée sur des données heuristiques (mécanismes neurobiologiques) et sur une approche holistique (typologie, caractéristiques phénotypiques, RDoC, théradagnostic, etc.). Les futures études devront aussi prendre plus en compte le critère évolutif et dynamique de la maladie. Par exemple, le *craving* et l'état émotionnel négatif fluctuent pendant l'abstinence, tout comme la réponse

aux signaux environnementaux associés à la drogue, les fameuses *drug cues*. Des études ont par exemple bien montré que la force de ces *cues* augmente au fil du sevrage, un phénomène appelé “incubation”. Comme évoqué dans la déclaration du Président Obama, il faut se demander à quel moment un gène intervient précisément dans la consommation de drogue.

Les résultats actuels de médecine de précision concernant l'alcool et le tabac sont très encourageants et peuvent déjà être envisagés dans la pratique clinique. Des études plus larges (avec plus de patients) et des études de réplication avec des protocoles bien pensés, incluant les bonnes populations témoins pour des comparaisons multiples, sont maintenant nécessaires.

Sur la pharmacogénétique en particulier, l'ensemble des résultats de la littérature permet d'affirmer l'existence d'effet pharmacogénétique pertinent du point de vue de la clinique. Cependant, de nombreuses études sont aussi contradictoires et cela implique de meilleurs contrôles statistiques et sûrement aussi l'utilisation et la détermination empirique de sous-groupes les plus homogènes possibles (endophénotypes) pour permettre d'identifier de la manière la plus sûre possible les modérateurs/médiateurs génétiques de la réponse pharmacologique des traitements de l'addiction. L'identification de ces variants génétiques et modérateurs pharmacologiques pourra informer les soignants sur l'existence de facteurs de risque et prédire aussi à la fois les effets secondaires et la bonne réponse au traitement dans le cadre d'un traitement spécifique chez un sujet donné.

Enfin, l'un des plus gros frein à la médecine de précision provient du déséquilibre entre notre capacité à générer des données et celle à les analyser. Il devient ainsi moins coûteux de générer des données que de les analyser et c'est l'un des enjeux des “big data” que de pouvoir maintenant résoudre ce déséquilibre et arriver ainsi au fait que la médecine de précision en addictologie ne soit plus réservée qu'à des recherches, mais arrive bel et bien au niveau du terrain pour une vraie prise en charge individualisée et personnalisée de manière à maximiser les chances des interventions de prévention et les thérapies. ■

Liens d'intérêt. – MN déclare avoir reçu des honoraires des laboratoires Lundbeck, Merck-Serono et Indivior. WvdB a reçu des honoraires des laboratoires Lundbeck, Indivior, Mundipharma, Novartis, Bioproject, Eli Lilly et Pfizer.

M. Naassila, W. van den Brink

La médecine de précision en addictologie. Un besoin médical non satisfait

Alcoologie et Addictologie. 2018 ; 40 (4) : 314-327

Références bibliographiques

- 1 - World Health Organisation. Global status report on alcohol and health. Genève : WHO ; 2014.
- 2 - Rehm J, Anderson P, Barry J, Dimitrov P, Elekes Z, Feijão F, et al. Prevalence of and potential influencing factors for alcohol dependence in Europe. *Eur Addict Res*. 2015 ; 21 : 6-18.
- 3 - Rehm J, Shield KD, Gmel G, Rehm MX, Frick U. Modeling the impact of alcohol dependence on mortality burden and the effect of available treatment interventions in the European Union. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 ; 23 : 89-97.
- 4 - Emamjomeh MM, Sivakumar M. Fluoride removal by a continuous flow electrocoagulation reactor. *J Environ Manage*. 2009 ; 90 : 1204-12.
- 5 - Guérin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. *Eur J Public Health*. 2013 ; 23 : 588-93.
- 6 - Fuster D, Samet JH. Alcohol use in patients with chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2018 ; 379 : 1251-61.
- 7 - Rehm J, Guiraud J, Poultais R, Shield KD. Alcohol dependence and very high risk level of alcohol consumption: a life-threatening and debilitating disease. *Addict Biol*. 2018 ; 23 : 961-8.
- 8 - Rehm J, Shield KD, Rehm M, Frick U. Alcohol consumption, alcohol dependence, and attributable burden of disease in Europe: potential gains from effective interventions for alcohol dependence. Toronto : CAMH ; 2012. DOI : 10.1037/e506502014-001.
- 9 - Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Use of mental health services in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand*. 2004 ; 109 : 47-54.
- 10 - Kohn R, Saxena S, Levav I, Saraceno B. The treatment gap in mental health care. *Bull World Health Organ*. 2004 ; 82 : 858-66.
- 11 - Mark TL, Kassed CA, Vandivort-Warren R, Levit KR, Kranzler HR. Alcohol and opioid dependence medications: prescription trends, overall and by physician specialty. *Drug Alcohol Depend*. 2009 ; 99 : 345-9.
- 12 - Hunt WA, Barnett LW, Branch LG. Relapse rates in addiction programs. *J Clin Psychol*. 1971 ; 27 : 455-6.
- 13 - Brandon TH, Vidrine JI, Litvin EB. Relapse and relapse prevention. *Annu Rev Clin Psychol*. 2007 ; 3 : 257-84.
- 14 - Rolland B, Paille F, Gillet C, Rigaud A, Moirand R, Dano C, et al. Pharmacotherapy for alcohol dependence: the 2015 Recommendations of the French Alcohol Society, issued in partnership with the European Federation of Addiction Societies. *CNS Neurosci Ther*. 2016 ; 22 : 25-37.
- 15 - Leucht S, Hiehl S, Kissling W, Dold M, Davis JM. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry*. 2012 ; 200 : 97-106.
- 16 - Kranzler HR, Kirk J. Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001 ; 25 : 1335-41.
- 17 - Shibata MC, Flather MD, Wang D. Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001 ; 3 : 351-7.
- 18 - Magill M, Ray LA. Cognitive-behavioral treatment with adult alcohol and illicit drug users: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stud Alcohol Drugs*. 2009 ; 70 : 516-27.
- 19 - Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K, Finney JW. Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addiction*. 2013 ; 108 : 275-93.
- 20 - Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings. *JAMA*. 2014 ; 311 : 1889.
- 21 - Blodgett JC, Del Re AC, Maisel NC, Finney JW. A meta-analysis of topiramate's effects for individuals with alcohol use disorders.

- Alcohol Clin Exp Res.* 2014 ; 38 : 1481-8.
- 22 - Aubin HJ, Reimer J, Nutt DJ, Bladström A, Torup L, François C, et al. Clinical relevance of as-needed treatment with nalmefene in alcohol-dependent patients. *Eur Addict Res.* 2015 ; 21 : 160-8.
- 23 - van den Brink W, Addolorato G, Aubin HJ, Benyamina A, Caputo F, Dematteis M, et al. Efficacy and safety of sodium oxybate in alcohol-dependent patients with a very high drinking risk level. *Addict Biol.* 2018 ; 23 : 969-86.
- 24 - Naassila M, Paille F. Baclofène et consommation d'alcool : que peut-on en dire en 2018 ? Rapport mars 2018. Amiens : SFA ; 2018. https://www.sfalcoologie.asso.fr/download/SFA-Rapport_baclofenemars2018.pdf.
- 25 - van den Brink W, Sørensen P, Torup L, Mann K, Gual A. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: a 1-year, randomised controlled study. *J Psychopharmacol.* 2014 ; 28 : 733-44.
- 26 - Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet.* 2010 ; 375 : 686-95.
- 27 - Fiore VG, Ognibene D, Adinoff B, Gu X. A multilevel computational characterization of endophenotypes in addiction. *eNeuro.* 2018 ; 5. DOI : 10.1523/ENEURO.0151-18.2018.
- 28 - Zohar J, Stahl S, Moller H-J, Blier P, Kupfer D, Yamawaki S, et al. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 ; 25 : 2318-25.
- 29 - Caraci F, Enna SJ, Zohar J, Racagni G, Zalsman G, van den Brink W, et al. A new nomenclature for classifying psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 ; 83 : 1614-6.
- 30 - Anderzhanova E, Kirmeier T, Wotjak CT. Animal models in psychiatric research: the RDoC system as a new framework for endophenotype-oriented translational neuroscience. *Neurobiol Stress.* 2017 ; 7 : 47-56.
- 31 - Heilig M, Leggio L. What the alcohol doctor ordered from the neuroscientist. *Progress in Brain Research.* 2015 ; 224 : 401-18.
- 32 - Cloninger CR, Sigvardsson S, Gilligan SB, von Knorring AL, Reich T, Bohman M. Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism. *Adv Alcohol Subst Abuse.* 1988 ; 7 : 3-16.
- 33 - Babor TF. Types of alcoholics, I. *Arch Gen Psychiatry.* 1992 ; 49 : 599.
- 34 - Jellinek EM. The disease concept of alcoholism. New Haven : Hillhouse Press ; 1960.
- 35 - Lesch OM, Kefer J, Lentner S, Mader R, Marx B, Musalek M, et al. Diagnosis of chronic alcoholism – Classificatory problems. *Psychopathology.* 1990 ; 23 : 88-96.
- 36 - Chick J. United Kingdom multicentre acamprosate study (UK-MAS): a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol Alcohol.* 2000 ; 35 : 176-87.
- 37 - Lesch OM, Riegler A, Gutierrez K, Hertling I, Ramskogler K, Semler B, et al. The European acamprosate trials: conclusions for research and therapy. *J Biomed Sci.* 2001 ; 8 : 89-95.
- 38 - Kiefer F, Helwig H, Tarnaske T, Otte C, Jahn H, Wiedemann K. Pharmacological relapse prevention of alcoholism: clinical predictors of outcome. *Eur Addict Res.* 2005 ; 11 : 83-91.
- 39 - Bogenschütz MP, Scott Tonigan J, Pettinati HM. Effects of alcoholism typology on response to naltrexone in the COMBINE study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009 ; 33 : 10-8.
- 40 - Johnson BA, Roache JD, Javors MA, DiClemente CC, Cloninger CR, Prihoda TJ, et al. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients. *JAMA.* 2000 ; 284 : 963.
- 41 - Kiefer F, Jiménez-Arriero MA, Klein O, Diehl A, Rubio G. Cloninger's typology and treatment outcome in alcohol-dependent subjects during pharmacotherapy with naltrexone. *Addict Biol.* 2008 ; 13 : 124-9.
- 42 - Verheul R, Lehert P, Geerlings PJ, Koeter MWJ, van den Brink W. Predictors of acamprosate efficacy: results from a pooled analysis of seven European trials including 1,485 alcohol-dependent patients. *Psychopharmacology (Berl).* 2005 ; 178 : 167-73.
- 43 - Glöckner-Rist A, Léménager T, Mann K. Reward and relief craving tendencies in patients with alcohol use disorders: results from the PREDICT study. *Addict Behav.* 2013 ; 38 : 1532-40.
- 44 - Verheul R, van den Brink W, Geerlings P. A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol Alcohol.* 1999 ; 34 : 197-222.
- 45 - Ooteman W, Naassila M, Koeter MWJ, Verheul R, Schippers GM, Houchi H, et al. Predicting the effect of naltrexone and acamprosate in alcohol-dependent patients using genetic indicators. *Addict Biol.* 2009 ; 14. DOI : 10.1111/j.1369-1600.2009.00159.x.
- 46 - Roos CR, Mann K, Witkiewitz K. Reward and relief dimensions of temptation to drink: construct validity and role in predicting differential benefit from acamprosate and naltrexone. *Addict Biol.* 2017 ; 22 : 1528-39.
- 47 - Mann K, Roos CR, Hoffmann S, Nakovics H, Léménager T, Heinz A, et al. Precision medicine in alcohol dependence: a controlled trial testing pharmacotherapy response among reward and relief drinking phenotypes. *Neuropsychopharmacology.* 2018 ; 43 : 891-9.
- 48 - Monterosso JR, Flannery BA, Pettinati HM, Oslin DW, Rukstalis M, O'Brien CP, Volpicelli JR. Predicting treatment response to naltrexone: the influence of craving and family history. *Am J Addict.* 2001 ; 10 : 258-68.
- 49 - Mann K, Vollstädt-Klein S, Reinhard I, Léménager T, Fauth-Bühler M, Hermann D, et al. Predicting naltrexone response in alcohol-dependent patients: the contribution of functional magnetic resonance imaging. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014 ; 38 : 2754-62.
- 50 - Morley KC, Luquin N, Baillie A, Fraser I, Trent RJ, Dore G, et al. Moderation of baclofen response by a GABA B receptor polymorphism: results from the BacALD randomized controlled trial. *Addiction.* 2018 ; 113 (12) : 2205-13. DOI : 10.1111/add.14373.
- 51 - Mann K, Torup L, Sørensen P, Gual A, Swift R, Walker B, et al. Nalmefene for the management of alcohol dependence: review on its pharmacology, mechanism of action and meta-analysis on its clinical efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016 ; 26 : 1941-9.
- 52 - Greenfield SF, Pettinati HM, O'Malley S, Randall PK, Randall CL. Gender differences in alcohol treatment: an analysis of outcome from the COMBINE study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010 ; 34 : 1803-12.
- 53 - Morley KC, Baillie A, Leung S, Addolorato G, Leggio L, Haber PS. Baclofen for the treatment of alcohol dependence and possible role of comorbid anxiety. *Alcohol Alcohol.* 2014 ; 49 : 654-60.
- 54 - Joos L, Goudriaan AE, Schmaal L, Fransen E, van den Brink W, Sabbe BGC, et al. Effect of modafinil on impulsivity and relapse in alcohol dependent patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013 ; 23 : 948-55.
- 55 - Zack M, Poulos C. Effects of the atypical stimulant modafinil on a brief gambling episode in pathological gamblers with high vs. low impulsivity. *J Psychopharmacol.* 2009 ; 23 : 660-71.
- 56 - Grant JE, Kim SW, Hollander E, Potenza MN. Predicting response to opiate antagonists and placebo in the treatment of pathological gambling. *Psychopharmacology (Berl).* 2008 ; 200 : 521-7.
- 57 - Anonymous. Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: treatment main effects and matching effects on drinking during treatment. Project MATCH Research Group. *J Stud Alcohol.* 1998 ; 59 : 631-9.
- 58 - Heather N, Copello A, Godfrey C, Hodgson R, Orford J, Rais-trick D, et al. UK alcohol treatment trial: client-treatment matching effects. *Addiction.* 2008 ; 103 : 228-38.
- 59 - Obama B. Remarks by the President on precision medicine. Washington : The White House ; January 30, 2015.. <http://www.webcitation.org/6tZ7l0oA>.
- 60 - Lazary J, Juhasz G, Hunyady L, Bagdy G. Personalized medicine can pave the way for the safe use of CB1 receptor antagonists. *Trends Pharmacol Sci.* 2011 ; 32 : 270-80.
- 61 - Ray LA, Miranda R, MacKillop J, McGeary J, Tidey JW, Rohsenow DJ, et al. A preliminary pharmacogenetic investigation of adverse events from topiramate in heavy drinkers. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2009 ; 17 : 122-9.
- 62 - Oslin DW, Berrettini W, Kranzler HR, Pettinati H, Gelernter J, Volpicelli JR, et al. A functional polymorphism of the μ -opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology.* 2003 ; 28 : 1546-52.
- 63 - Gelernter J, Gueorguieva R, Kranzler HR, Zhang H, Cramer J, Rosenheck R, et al. 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 (4) : 555-63. DOI : 10.1111/j.1530-0277.2007.00339.x.
- 64 - Kong X, Deng H, Gong S, Alston T, Kong Y, Wang J. Lack of associations of the opioid receptor mu 1 (OPRM1) A118G polymorphism (rs1799971) with alcohol dependence: review and meta-analysis.

- lysis of retrospective controlled studies. *BMC Med Genet.* 2017 ; 18 (1) : 120. DOI : 10.1186/s12881-017-0478-4.
- 65 - Chamorro AJ, Marcos M, Mirón-Canelo JA, Pastor I, González-Sarmiento R, Laso FJ. Association of μ -opioid receptor (OPRM1) gene polymorphism with response to naltrexone in alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis. *Addict Biol.* 2012 ; 17 : 505-12.
- 66 - Ramchandani VA, Umhau J, Pavon FJ, Ruiz-Velasco V, Margas W, Sun H, et al. A genetic determinant of the striatal dopamine response to alcohol in men. *Mol Psychiatry.* 2011 ; 16 : 809-17.
- 67 - Sloan ME, Klepp TD, Gowin JL, Swan JE, Sun H, Stangl BL, et al. The OPRM1 A118G polymorphism: converging evidence against associations with alcohol sensitivity and consumption. *Neuropsychopharmacology.* 2018 ; 43 : 1530-8.
- 68 - Heilig M, Goldman D, Berrettini W, O'Brien CP. Pharmacogenetic approaches to the treatment of alcohol addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2011 ; 12 : 670-84.
- 69 - Oslin DW, Leong SH, Lynch KG, Berrettini W, O'Brien CP, Gordon AJ, et al. Naltrexone vs placebo for the treatment of alcohol dependence. *JAMA Psychiatry.* 2015 ; 72 : 430.
- 70 - Smith AH, Jensen KP, Li J, Nunez Y, Farrer LA, Hakonarson H, et al. Genome-wide association study of therapeutic opioid dosing identifies a novel locus upstream of OPRM1. *Mol Psychiatry.* 2017 ; 22 : 346-52.
- 71 - Johnson BA, Ait-Daoud N, Seneviratne C, Roache JD, Javors MA, Wang X-Q, et al. Pharmacogenetic approach at the serotonin transporter gene as a method of reducing the severity of alcohol drinking. *Am J Psychiatry.* 2011 ; 168 : 265-75.
- 72 - Kranzler HR, Armeli S, Tennen H, Covault J, Feinn R, Arias AJ, et al. A double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol.* 2011 ; 31 : 22-30.
- 73 - Bauer IE, Graham DP, Soares JC, Nielsen DA. Serotonergic gene variation in substance use pharmacotherapy: a systematic review. *Pharmacogenomics.* 2015 ; 16 : 1305-12.
- 74 - Kiefer F, Wiedemann K. Neuroendocrine pathways of addictive behaviour. *Addict Biol.* 2004 ; 9 : 205-12.
- 75 - Kiefer F, Witt SH, Frank J, Richter A, Treutlein J, Lemenager T, et al. Involvement of the atrial natriuretic peptide transcription factor GATA4 in alcohol dependence, relapse risk and treatment response to acamprosate. *Pharmacogenomics.* 2011 ; 11 : 368-74.
- 76 - Jorde A, Bach P, Witt SH, Becker K, Reinhard I, Vollstädt-Klein S, et al. Genetic variation in the atrial natriuretic peptide transcription factor gata4 modulates amygdala responsiveness in alcohol dependence. *Biol Psychiatry.* 2014 ; 75 : 790-7.
- 77 - Hutchison KE, Ray L, Sandman E, Rutter MC, Peters A, Davidson D, et al. The effect of olanzapine on craving and alcohol consumption. *Neuropsychopharmacology.* 2006 ; 31 : 1310-7.
- 78 - Kranzler HR, Covault J, Feinn R, Armeli S, Tennen H, Arias AJ, et al. Topiramate treatment for heavy drinkers: moderation by a GRIK1 polymorphism. *Am J Psychiatry.* 2014 ; 171 : 445-52.
- 79 - Kranzler HR, Armeli S, Wetherill R, Feinn R, Tennen H, Gelernter J, et al. Self-efficacy mediates the effects of topiramate and GRIK1 genotype on drinking. *Addict Biol.* 2016 ; 21 : 450-9.
- 80 - Uhl GR, Liu Q-R, Drgon T, Johnson C, Walther D, Rose JE, et al. Molecular genetics of successful smoking cessation. *Arch Gen Psychiatry.* 2008 ; 65 : 683.
- 81 - Chen LS, Baker TB, Piper ME, Breslau N, Cannon DS, Doherty KF, et al. Interplay of genetic risk factors (CHRNA5 - CHRNA3 - CHRN4) and cessation treatments in smoking cessation success. *Am J Psychiatry.* 2012 ; 169 : 735-42.
- 82 - Chen LS, Bloom AJ, Baker TB, Smith SS, Piper ME, Martinez M, et al. Pharmacotherapy effects on smoking cessation vary with nicotine metabolism gene (CYP2A6). *Addiction.* 2014 ; 109 : 128-37.
- 83 - Patterson F, Schnoll R, Wileyto E, Pinto A, Epstein L, Shields P, et al. Toward personalized therapy for smoking cessation: a randomized placebo-controlled trial of bupropion. *Clin Pharmacol Ther.* 2008 ; 84 : 320-5.
- 84 - Li S, Yang Y, Hoffmann E, Tyndale RF, Stein EA. CYP2A6 Genetic variation alters striatal-cingulate circuits, network hubs, and executive processing in smokers. *Biol Psychiatry.* 2017 ; 81 : 554-63.
- 85 - Quak M, van Schayck CP, Postma DS, Wagena EJ, van Schooten FJ. Genetic variants in the serotonin transporter influence the efficacy of bupropion and nortriptyline in smoking cessation. *Addiction.* 2012 ; 107 : 178-87.
- 86 - Musci RJ, Fairman B, Masyn KE, Uhl G, Maher B, Sisto DY, et al. Polygenic score \times intervention moderation: an application of discrete-time survival analysis to model the timing of first marijuana use among urban youth. *Prev Sci.* 2018 ; 19 : 6-14.
- 87 - Bergen SE, Gardner CO, Kendler KS. Age-related changes in heritability of behavioral phenotypes over adolescence and young adulthood: a meta-analysis. *Twin Res Hum Genet.* 2007 ; 10 : 423-33.
- 88 - Ozdemir V, Williams-Jones B, Glatt SJ, Tsuang MT, Lohr JB, Reist C. Shifting emphasis from pharmacogenomics to theragnostics. *Nat Biotechnol.* 2006 ; 24 : 942-6.