

LE CONCEPT DE DÉPENDANCE PSYCHOLOGIQUE À L'ALCOOL EST-IL ENCORE VALABLE ?

E. PINTO (1)

RÉSUMÉ : Longtemps dissocié de la dépendance physique, le concept de dépendance psychologique à une substance est désormais l'objet de recherches croissantes dans le domaine des neurosciences et de la génétique, mettant en lumière un substratum physiopathologique complexe. Les manifestations cliniques de cette dépendance psychologique (craving) sont, en effet, sous-tendues par des bouleversements neurobiologiques liés à la consommation chronique, mais aussi par des facteurs de risque génétiques également à l'oeuvre dans les aspects plus physiques du syndrome de dépendance. La dichotomie entre dépendances physique et psychologique paraît donc devoir être remise en question.

MOTS-CLÉS : *Dépendance à l'alcool – Craving – Facteurs génétiques*

IS THE CONCEPT OF PSYCHOLOGICAL DEPENDENCE STILL VALID TODAY?

SUMMARY : Historically, psychological dependence to alcohol has been dissociated from physical dependence. Progress in neurosciences and genetics now question this dichotomy as complex neurobiological mechanisms and genetic factors seem to underlie craving, which is typically considered as the clinical manifestation of psychological dependence.

KEYWORDS : *Alcohol dependence – Craving – Genetic factors*

INTRODUCTION

On a longtemps considéré que le syndrome de dépendance à une substance pouvait être dissocié en une dépendance physique, s'illustrant en particulier au travers des phénomènes somatiques accompagnant le sevrage et par la tolérance (augmentation progressive de la consommation afin d'en retirer des effets constants), et une dépendance psychologique se traduisant par un malaise psychique et un besoin irrésistible de consommer (craving) qui survient lorsque le sujet dépendant n'a plus accès à son produit. Les progrès réalisés autour de la physiopathologie de la dépendance rendent cette distinction quelque peu obsolète dans la mesure où il est désormais bien établi que, tant les éléments physiques que psychologiques de ce syndrome procèdent de mécanismes neurobiologiques communs et pourraient être influencés par des facteurs génétiques spécifiques.

Parallèlement au phénomène de tolérance et au syndrome de sevrage, le craving est donc considéré comme une composante essentielle de la dépendance à une substance, en tant que facteur décisif de la rechute et du maintien du comportement d'intoxication chronique. Il n'existe pas de traduction française idéale de ce terme anglais qui, selon le dictionnaire Oxford, désigne un «besoin maladif», irrésistible, de

consommer une substance. S'il n'est pas satisfait, ce désir engendre une souffrance tant physique que psychologique associant asthénie, hyporexie, anxiété, troubles du sommeil ou agressivité (1).

Décrit depuis plus d'un siècle, ce phénomène a tout d'abord été rattaché à la seule alcoolo-dépendance avant d'être étendu aux autres types d'addictions, mais ce n'est que récemment qu'il a été dissocié du syndrome de sevrage. Il est, en effet, désormais clairement établi que le craving peut persister pendant des mois, voire des années, chez le sujet alcoolo-dépendant sevré. Objet de nombreuses recherches dans le champ de la psychologie cognitive ou dans celui des neurosciences, ce concept suscite cependant de multiples controverses tant il peut apparaître hétérogène, notamment en raison de la multitude et de la discutabilité de la fiabilité des instruments psychométriques, physiologiques ou de neuro-imagerie censés l'évaluer (2).

De plus, d'un point de vue phénoménologique, le craving a été conceptualisé de manière très variable selon les buts et les techniques des recherches le concernant. Il a, ainsi, tour à tour, recouvert des pensées récurrentes et persistantes concernant l'alcool, la lutte engagée par l'individu pour contrôler ces pensées, des schémas cognitifs et comportementaux similaires à ceux observés dans le trouble obsessionnel-compulsif, des désirs urgents et irrésistibles, des symptômes de sevrage ou le besoin de diminuer ceux-ci, l'intention de consommer de l'alcool et l'anticipation de son effet positif, le soulagement d'affects négatifs, la perte de contrôle vis-à-vis de la consommation ou la réponse conditionnée à un stimulus externe.

Le concept de craving a donc pendant longtemps souffert du manque d'un modèle étiopa-

(1) Psychiatre, ISoSL-Department of Addictive disorders, Université de Liège.

thogénique détaillé permettant de distinguer, tant d'un point de vue psychologique que neurobiologique, sa composante principale (désir irrépressible de consommer) de ses causes (symptômes de sevrage, réponses du système nerveux autonome à des stimuli externes) et de ses conséquences (perte du contrôle sur la consommation, impulsions comportementales).

Néanmoins, si des polémiques persistent, notamment en ce qui concerne l'implication réelle du craving dans la rechute après sevrage (bien des patients décrivent un phénomène de craving sans qu'il soit suivi par une rechute, tandis qu'une proportion notable de sujets ayant reconsumé de l'alcool après un sevrage ne décrivent pas de craving avant leur rechute), il est désormais possible de se faire une idée plus précise des mécanismes mis en jeu dans ce phénomène, pivot du concept de dépendance.

1. ASPECTS PSYCHOLOGIQUES

THÉORIES DU CONDITIONNEMENT

La première tentative de relier le craving à un modèle de conditionnement remonte à 1948, lorsque Wikler tenta de démontrer que des stimuli externes («cues») attachés à la consommation de substances pouvaient induire, chez les sujets alcoolodépendants, une réponse conditionnée à type de syndrome de sevrage. Dans cette hypothèse, la rechute survenait lorsque l'individu tentait de soulager cette symptomatologie désagréable (3).

Utilisant l'image et l'odeur de boissons alcoolisées en tant que stimuli et relevant systématiquement les signes de sevrage, l'équipe de Drummond a été en mesure de confirmer qu'un syndrome de sevrage conditionné pouvait apparaître en réponse à ces stimulations externes. Selon cet auteur, le craving serait donc inhérent au syndrome de sevrage et le craving conditionné, un élément de ce sevrage conditionné. Une distinction devrait ainsi être faite entre le craving découlant de la réponse à un stimulus externe et celui, non conditionné, accompagnant un véritable syndrome de sevrage. Bien que ces deux formes de craving soient similaires, corrélées et souvent coexistantes, le craving associé à des stimuli conditionnés permettrait de mieux prédire l'éventualité d'une rechute (4).

Dans ce modèle, les réactions déterminées par les stimuli externes peuvent concerner le système nerveux autonome (fréquence cardiaque, pression artérielle, transpiration), être d'ordre cognitif (craving subjectif) ou

comportemental (recherche de la substance), ce qui rend problématique la mesure du craving par des auto-questionnaires. Enfin, il semble que la réactivité aux stimuli soit atténuée lorsque l'individu n'a pas directement accès à l'alcool et que des différences interindividuelles marquées influencent son ampleur.

Sur le plan thérapeutique, ce modèle a inspiré le développement de thérapies destinées à diminuer le risque de rechute grâce à l'atténuation des stimuli ou de leur impact, tout en faisant parallèlement appel à une approche cognitive.

THÉORIES COGNITIVES

De nombreuses théories tentent de conceptualiser le craving selon des approches cognitives. Mais, que ce soit sur le mode d'un apprentissage social cognitif d'attente d'une gratification, obligeant l'individu à déterminer sa conduite en fonction de facteurs positifs (recherche de plaisir, réduction de la douleur) ou négatifs (inconfort), et dans lequel le craving représente un désir pour les effets renforçants de la substance, ou dans un modèle affectif où le craving est induit par des stimuli affectifs positifs (hédoniques) ou négatifs (affects dépressifs, anxiété, non-disponibilité de la substance), les données issues de la recherche en psychologie tentant de mettre en évidence les bases du craving distinguent généralement deux voies distinctes au sein desquelles le désir de boire est sous-tendu par un réseau cohérent de processus affectifs, motivationnels et cognitifs (5).

La première de ces deux voies est caractérisée par la présence d'affects positifs et par l'attente d'une stimulation hédonique au travers de la consommation d'alcool alors que la deuxième semble plus reliée à des affects négatifs, à la nécessité de boire pour faire diminuer une tension ou pour s'adapter à une situation. Deux processus induisant le craving pourraient donc être distingués : le craving issu de la recherche des propriétés stimulantes de l'alcool (renforcement positif) et celui né du besoin de soulagement que peut apporter sa consommation (renforcement négatif).

Un troisième aspect ne doit cependant pas être négligé dans la description des éléments cognitifs constitutifs du craving. Défini, en effet, par l'absence de contrôle vis-à-vis de l'intrusion de pensées centrées sur la consommation d'alcool, et lié plus fondamentalement à une capacité restreinte à maîtriser émotions, cognitions et processus attentionnels, un cra-

ving que l'on pourrait qualifier d'obsessionnel entraîne une altération marquée du fonctionnement de l'individu (temps excessif occupé par des pensées liées au produit, efforts fournis pour y résister, détresse liée à l'incapacité de les contrôler). Tout comme les deux autres types de craving, il pourrait être sous-tendu tant par des composants d'ordre psychologique et des traits de personnalité particuliers (désinhibition) que par des facteurs neurobiologiques. Il est, en effet, probable que parallèlement aux processus psychologiques mis en oeuvre dans le craving et les sous-tendant sans doute, des mécanismes impliquant les principaux neurotransmetteurs déterminent les différents types de craving définis précédemment.

2. ASPECTS NEUROBIOLOGIQUES

L'implication manifeste de facteurs neurobiologiques dans la genèse et le maintien de l'alcool-dépendance a logiquement conduit de nombreux chercheurs à relier le craving pour l'alcool, élément central du syndrome de dépendance, à des dysfonctionnements spécifiques de la neurotransmission. Les systèmes dopaminergiques, opioïdiques, GABAergiques, glutamatergiques et sérotoninergiques, connus pour leur rôle dans les mécanismes de renforcement, d'anxiolyse, de sédation ou d'analgésie, focalisent ainsi l'attention et ont fait l'objet de multiples expériences destinées à déterminer leur part respective dans les phénomènes constitutifs du craving (voir également l'article de J. Scuvée-Moreau dans ce numéro de la Revue).

SYSTÈME DOPAMINERGIQUE/OPIOÏDERGIQUE

L'implication du système dopaminergique dans le craving est vraisemblablement liée au rôle central que ce neurotransmetteur tient dans les processus d'apprentissage motivationnel, au travers de son relargage induit par l'ingestion d'alcool dans le système méso-limbo-cortical de récompense. Dans cette perspective, la dopamine occupe une place prépondérante dans la théorie de sensibilisation motivationnelle développée par Robinson et Berridge (6). Selon cette théorie, la stimulation répétée des neurones du système de récompense induit une adaptation neurochimique progressive (sensibilisation) entraînant une hypersensibilité de ces réseaux neuronaux tant aux psychotropes en général qu'aux stimuli qui leur sont associés. Un attrait pathologique est ainsi progressivement associé à la consommation de substances

et aux circonstances qui l'entourent. La prise de toxiques devient de plus en plus attractive et le désir de consommer évolue vers un véritable craving conduisant les individus à un comportement compulsif de recherche du produit d'élection. Des stimuli *a priori* neutres (lieux, objets), qui ont pu être associés de manière répétée à la consommation, acquièrent, au travers de ce processus d'apprentissage, un pouvoir attractif secondaire propre.

Cette hypothèse se nourrit d'observations (7) suggérant que la sensibilisation neuronale met en jeu de multiples changements au sein des circuits neuronaux du système de récompense lié au *nucleus accumbens* (NAcc). Il a ainsi été montré que la sensibilisation comportementale s'accompagnait, pour différents toxiques, d'une capacité accrue à déclencher un flux de dopamine au sein du NAcc, et que les récepteurs dopaminergiques D1 devenaient parallèlement hypersensibles, potentialisant ainsi le signal dopaminergique méso-limbique.

La découverte de changements morphologiques au sein des neurones du système de récompense renforce également la crédibilité de cette théorie. L'exposition répétée de ces cellules à différents toxiques entraîne, en effet, une modification irrémédiable du nombre de leurs épines dendritiques dont les synapses reçoivent des influx glutamatergiques et dopaminergiques. Les connections inter-synaptiques de cette région cérébrale s'en trouveraient ainsi affectées, entraînant une altération du traitement de l'information dans le système de récompense (8).

L'hypothèse de la sensibilisation n'est d'ailleurs pas incompatible avec la théorie du «Reward Deficiency Syndrome», elle aussi centrée sur le rôle potentiel d'un système dopaminergique méso-limbo-cortical déficient et responsable d'une diminution des renforcements positifs que viendrait compenser la consommation répétée et compulsive d'alcool (9).

La neurotransmission dopaminergique n'est cependant pas la seule impliquée dans le processus de sensibilisation et, plus largement, dans le craving. En raison de son intrication avec les réseaux dopaminergiques du système de récompense, le système opioïde endogène paraît, en effet, lui aussi jouer un rôle déterminant en favorisant la libération de dopamine lors de l'anticipation d'un apport d'alcool ou lors d'une ingestion effective. Ces deux voies de neurotransmission semblent donc étroitement associées dans la modulation neurochimique

des propriétés renforçantes et/ou motivantes de l'éthanol.

Un des mécanismes sous-tendant l'implication du système opioïde endogène dans l'alcool-dépendance et le craving pourrait être celui d'une hypoactivité opioïde basale, héritée par des individus aux antécédents familiaux d'éthylisme, par ailleurs hypersensibles aux effets de l'alcool. Il a, en effet, été démontré que les taux de β -endorphine étaient réduits tant chez le rongeur que chez l'être humain lorsqu'il existait des antécédents d'alcool-dépendance. L'ingestion d'éthanol déclenche, par ailleurs, chez ces sujets une sécrétion de β -endorphine plus élevée (10). Des différences dans l'activité de base et dans la réponse à l'alcool du système opioïde endogène pourraient donc accroître le risque de consommation excessive.

L'efficacité démontrée des antagonistes aux opiacés (Nalorex®) dans l'alcool-dépendance vient renforcer cette hypothèse. Il est, en effet, probable que ces agents, en bloquant l'ensemble des sites de fixation des peptides opioïdes, ne permettent pas aux opioïdes libérés par l'exposition à des stimuli spécifiques ou par l'ingestion directe d'éthanol de provoquer les phénomènes attendus de récompense et de plaisir et interrompent ainsi les processus neurobiologiques entretenant le craving (11).

SYSTÈME GABAERGIQUE / GLUTAMATERGIQUE

Selon le modèle du renforcement négatif, le craving peut correspondre à une composante inconditionnelle du syndrome de sevrage ou d'un état thymique négatif et être déclenché de manière conditionnée par l'exposition à des stimuli spécifiques. Il a ainsi été démontré que plus de 50 % de la variance du craving subjectif rapporté par des individus alcool-dépendants était expliquée par des réponses physiologiques et émotionnelles (fréquence cardiaque, salivation, éveil, stress, anxiété) induites par des stimuli externes et que, indépendamment de l'exposition à l'alcool, la vision d'images connotées négativement d'un point de vue affectif augmentait le craving subjectif (12).

Il existe donc probablement un corpus neurochimique commun à l'excitation induite par le sevrage et au craving en tant que réponse motivée à des stimuli physiologiques et émotionnels. La physiopathologie du syndrome de sevrage à l'alcool est bien connue. Elle se caractérise par un accroissement de l'excitabilité neuronale lié à une réduction de l'inhibition exercée par le système GABAergique, à des modifications

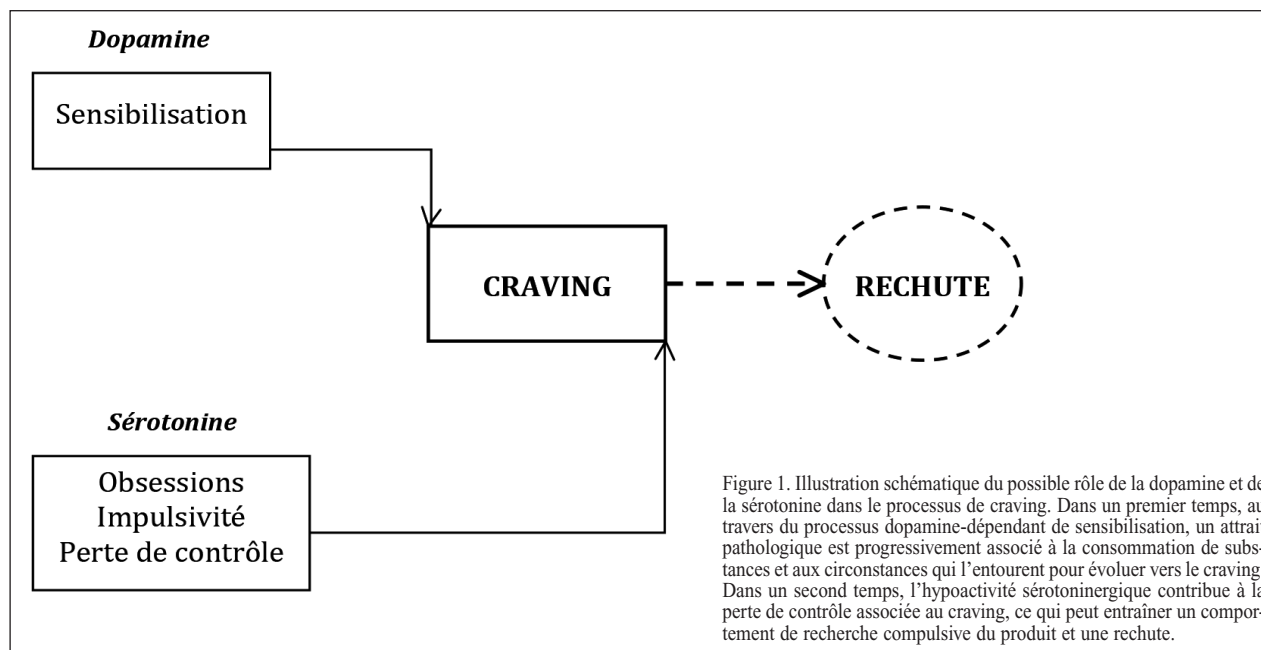
au niveau des canaux calciques voltage-dépendants de la membrane cellulaire, et à une activation de la neurotransmission glutamatergique excitatrice via les récepteurs NMDA (13). Il en résulte une hyperactivité noradrénergique responsable d'une symptomatologie commune au syndrome de sevrage et aux troubles anxieux, qui partagent des caractéristiques physiopathologiques semblables.

Les circuits neuronaux des systèmes GABAergiques et glutamatergiques, connectés au système de récompense méso-limbocortical pourraient donc être impliqués dans le craving induit par des schémas de renforcement négatif. Au sein de ces circuits, ont d'ailleurs été observées des modifications liées à l'exposition répétée à l'éthanol induisant, ici encore, un phénomène de sensibilisation neuronale et comportementale. Il est, par ailleurs, probable que cette sensibilisation, responsable du craving, découle également d'un effet neurotoxique exercé par l'hyperactivité glutamatergique liée aux sevrages répétés. Ces modifications neuronales provoquent, en effet, une altération des fonctions exécutives intervenant dans la régulation des processus décisionnels, et réduisent, par conséquent, la capacité de l'individu à contrôler son comportement vis-à-vis de l'alcool (14).

L'hypothèse d'une implication des systèmes GABAergique et glutamatergique dans la physiopathologie du craving alcoolique paraît renforcée par l'efficacité relative de l'acamprosate (Campral®) dans le maintien de l'abstinence chez les sujets alcool-dépendants sevrés (15). Il est, en effet, admis que cet agent pharmacologique interfère avec les effets de renforcement négatif de l'éthanol et atténue le craving en réduisant l'hyperexcitabilité neuronale survenant pendant le sevrage et persistant immédiatement après celui-ci, mais également en inhibant les effets de la réactivité physiologique aux stimuli externes. Ceci serait d'ailleurs plus spécifiquement observé chez les sujets alcool-dépendants de type I qui, présentant souvent des troubles d'ordre thymique, boiraient initialement pour bénéficier des effets apaisants de l'éthanol et seraient ainsi plus sensibles aux phénomènes de renforcement négatif.

SYSTÈME SÉROTONINERGIQUE

Différentes hypothèses, non exclusives les unes des autres, permettent d'attribuer une place prépondérante à la sérotonine dans les mécanismes neurobiologiques sous-tendant le



craving pour l'alcool et les autres substances psycho-actives.

Tout d'abord, il est actuellement largement admis que le système sérotoninergique intervient dans les processus d'apprentissage et de cognition, et exerce une influence sur le contrôle des comportements opérants. La neurotransmission sérotoninergique paraît, en effet, déterminante dans la régulation des réponses motivées envers des renforcements positifs ou négatifs et pourrait ainsi jouer un rôle crucial dans le contrôle des comportements impulsifs (16).

Des études précliniques montrent en effet qu'une déplétion en sérotonine réduit la capacité de l'animal à attendre une récompense retardée, pour lui préférer une satisfaction moindre, mais immédiate, alors qu'un traitement par des agents sérotoninergiques permet d'augmenter ce délai. De même, chez l'homme, il apparaît que les individus présentant des comportements marqués par une impulsivité pathologique ont, tout comme les sujets alcoolodépendants, des concentrations anormalement basses du métabolite de la sérotonine, l'acide 5-hydroxyindolacétique 5HIAA (17), et que les agents accroissant la neurotransmission sérotoninergique améliorent leur capacité à exercer un certain contrôle sur leur comportement.

Or, si le craving peut être décrit comme l'attribution d'un attrait excessif à un produit ou à sa représentation, ce processus conduit à un comportement compulsif et incontrôlable

de recherche de ce produit. Comme exposé précédemment, la dopamine semble intervenir de manière déterminante dans ces mécanismes d'apprentissage motivationnel. En raison de son implication dans le contrôle des impulsions, le système sérotoninergique pourrait, quant à lui, contribuer à une désinhibition comportementale et faciliter ainsi les comportements orientés de recherche et de consommation de la substance (18). Une part de la vulnérabilité individuelle aux psychotropes et l'augmentation du risque de rechute pourraient donc être déterminées par une hypoactivité sérotoninergique (Figure 1).

Une forte corrélation existe, en effet, entre abus de substance, hypofonctionnement sérotoninergique et maîtrise comportementale (19). Les alcooliques de type II, caractérisés par un déficit de contrôle des impulsions et des comportements violents, présenteraient ainsi de faibles taux de sérotonine déterminant une alcoolodépendance sévère associée à un fort craving et à des rechutes fréquentes.

Un autre biais par lequel la sérotonine pourrait influencer la survenue d'un phénomène de craving réside dans l'implication de ce neurotransmetteur dans les troubles de l'humeur et les troubles anxieux. Il existe, en effet, une comorbidité importante entre alcoolodépendance et troubles thymiques et, s'il est fréquent d'observer l'apparition de symptômes anxio-dépressifs parallèlement à un trouble d'utilisation de l'alcool, ceci est probablement plus évident encore lors du sevrage à l'étha-

nol. La survenue d'éléments dysthymiques à cette occasion pourrait reposer sur la déplétion sérotoninergique observée pendant le sevrage, comme cela a pu être démontré chez le rat où l'hypoactivité sérotoninergique dans le *nucleus accumbens* semble déterminer l'émergence de symptômes anxio-dépressifs et de comportements de recherche d'éthanol (13).

Chez l'homme, une corrélation significative entre baisse de la disponibilité en transporteurs de la sérotonine dans les noyaux du raphé d'alcooliques récemment sevrés et survenue d'une symptomatologie anxio-dépressive a été observée (20). La compulsion à consommer à nouveau de l'alcool au décours immédiat du sevrage pourrait donc être déterminée par la nécessité d'accroître l'activité sérotoninergique et apaiser ainsi les symptômes affectifs déplaisants éprouvés par le sujet alcoolo-dépendant sevré. Par ailleurs, il est également envisageable qu'une hypoactivité sérotoninergique constitutive, observée chez certains patients éthyliques, entraîne un besoin de consommer répété dans une perspective d'automédication vis-à-vis d'éléments affectifs désagréables, selon un modèle de renforcement négatif.

Enfin, la similitude phénoménologique entre les aspects obsessionnels et compulsifs du craving et le trouble obsessionnel compulsif (21) conduit certains auteurs à émettre l'hypothèse que le lien entre sérotonine et craving réside précisément dans l'émergence de pensées obsédantes concernant le produit et sa consommation. Tout comme les sujets alcoolo-dépendants, les patients souffrant d'un TOC se caractérisent, en effet, par un mauvais contrôle comportemental et la présence d'idéations obsédantes favorisant l'émergence de comportements compulsifs et répétés.

La sérotonine paraît directement impliquée dans cette pathologie puisqu'une baisse de la concentration en HIAA a pu être observée chez ces patients, tandis que les ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine), relativement efficaces dans le maintien de l'abstinence chez certains sujets alcoolo-dépendants (22), constituent le traitement de choix du TOC. De plus, des études de neuroimagerie destinées à étudier les régions cérébrales impliquées dans le craving induit par des stimuli et celles activées lors de la provocation de symptômes obsessionnels-compulsifs ont été réalisées. Dans les deux cas, on a pu observer une activation des régions frontales, paralimbiques (cortex temporal, région cingulaire antérieure) et limbiques (amygdale), suggérant l'existence

d'une parenté étiopathogénique entre ces deux entités.

MODÈLE PSYCHOBIOLOGIQUE INTÉGRATIF

Malgré la simplicité apparente de sa définition, le craving a donc longtemps souffert de la disparité des concepts utilisés pour le décrire tant en recherche qu'en clinique. Il n'est actuellement toujours pas clairement établi s'il s'agit, en premier lieu, d'une réponse émotionnelle (désir urgent de boire), physiologique (tachycardie) ou cognitive (biais attentionnel) à des stimuli internes (humeur) ou externes (odeur de l'alcool par exemple). Une autre possibilité serait que ces éléments constituent des sous-types de craving indépendants ou reliés entre eux. Le flou entourant ce concept-clé du syndrome de dépendance a longtemps constitué un obstacle tant pour la compréhension de sa physiopathologie que pour son utilisation en clinique.

C'est pour tenter de clarifier le concept et le rendre plus opérationnel que Verheul et al. (5), à la lumière des données psychologiques et neurobiologiques disponibles, ont proposé dans une très large revue de la littérature, un modèle tri-dimensionnel intégratif du craving pour l'alcool. Ce vaste travail repose sur l'hypothèse que le craving résulte probablement de mécanismes psychobiologiques distincts et que l'efficacité des traitements anti-craving est liée à des différences interindividuelles. Pour ces auteurs, les différents types de craving sont étroitement associés à des caractéristiques cliniques comme les antécédents familiaux, l'âge de début de la dépendance, les patterns d'alcoolisation (par exemple alcoolisations paroxystiques) ou la sévérité des symptômes de sevrage. Selon ce modèle psychobiologique, qui a fait l'objet d'une validation clinique (23), trois dimensions particulières peuvent donc être dégagées (Figure 2).

LA DIMENSION DE RÉCOMPENSE

Cette première dimension suggère que le craving, ou désir pour les propriétés gratifiantes et stimulantes de l'alcool, résulte d'un dysfonctionnement dopaminergique/opioïdérique, d'un profil de personnalité marqué par la recherche de récompense et/ou l'hédonisme, ou par la combinaison de ces facteurs neurobiologiques et psychologiques. Les sujets expérimentant ce type de craving présenteraient, en outre, une incapacité à demeurer abstinent, des alcoolisations paroxystiques, des antécédents

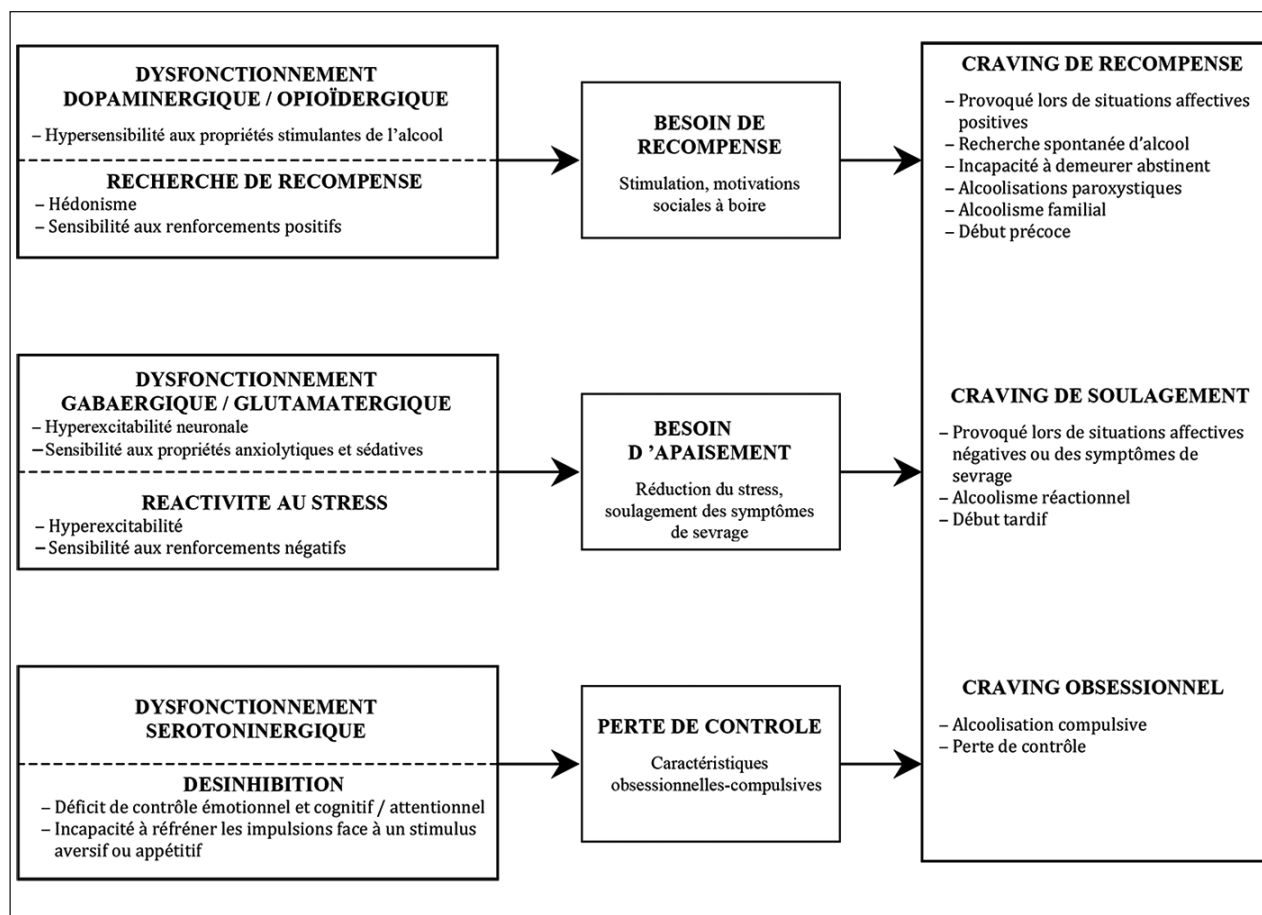


Figure 2. Modèle psychobiologique tridimensionnel du craving alcoolique d'après Verheul et coll. (5)

familiaux d'alcoolodépendance ou un alcoolisme à début précoce.

LA DIMENSION DE SOULAGEMENT

Le craving ou désir d'apaisement d'une tension, d'une excitation ou d'une symptomatologie de sevrage est issu, dans ce cas, d'un dysfonctionnement GABAergique et glutamatergique et/ou survient chez une personnalité caractérisée par une importante réactivité au stress et à l'anxiété et par une hyperexcitabilité. Les caractéristiques cliniques associées à ce craving d'apaisement seraient une symptomatologie de sevrage marquée, l'absence d'antécédents familiaux et une dépendance installée tardivement.

LA DIMENSION OBSESSIONNELLE

Ce craving pourrait être défini par le manque de contrôle exercé sur l'intrusion de pensées obsédantes concernant la consommation

d'alcool ainsi que par les difficultés de fonctionnement qui en résultent. Cette dimension pourrait être sous-tendue par une altération de la neurotransmission sérotoninergique et/ou par une personnalité marquée par la désinhibition (incapacité à contenir une impulsion face à des tentations ou à des désagréments imminents) et le refus de la contrainte. Sur le plan clinique, les sujets présentant ce type de craving sont caractérisés par la consommation compulsive d'alcool ou la perte de contrôle.

3. ASPECTS GÉNÉTIQUES

De nombreux travaux suggèrent que l'alcoolodépendance peut être influencée par un grand nombre de gènes (24). Ces derniers sont souvent particulièrement difficiles à identifier en raison du faible effet qu'ils exercent sur un trouble largement dépendant de facteurs environnementaux. Ces gènes peuvent cependant être détectés si leur impact se porte de manière

déterminante sur des phénotypes plus étroitement définis et susceptibles d'être hérités dans une population marquée par une forte prévalence de l'affection-cible. Compte tenu du poids des facteurs neurobiologiques qui semblent l'influencer, le craving pourrait s'avérer être un phénotype intermédiaire de choix dans l'étude de la génétique des troubles d'utilisation de substances, en général, et de l'alcoolisme, en particulier. Cependant, les études s'attachant à associer une composante génétique au craving sont, à ce jour, très rares (voir également l'article de E. Castermans et coll. dans ce numéro de la Revue).

HÉRITABILITÉ DU CRAVING

L'alcool-dépendance est un trouble marqué par une forte héritabilité. Grâce à de nombreux travaux, le poids des facteurs génétiques y a été estimé à environ 50 % (25). Néanmoins, en ce qui concerne le craving, une seule étude est actuellement disponible permettant d'envisager que cet élément-clé du syndrome de dépendance est sous-tendu par une composante héritable (26).

Réalisé chez des amérindiens, ce travail a pu bénéficier d'un échantillon de population très homogène au sein duquel la prévalence de l'alcool-dépendance était très élevée. Recrutés parmi environ 3.000 personnes vivant dans une réserve, les participants étaient tous issus d'une lignée amérindienne pour au minimum 1/16^{ème} de leur héritage génétique. Le diagnostic d'alcool-dépendance et l'évaluation de l'intensité du craving chez les individus définis comme alcooliques ont été réalisés lors d'un entretien semi-structuré utilisant un outil validé pour ce type d'investigation.

Sur les 480 participants, 280 (60%) ont pu, à un moment de leur existence, remplir les critères de l'alcool-dépendance. Trente pour cent d'entre eux rapportaient la présence habituelle d'un craving pour l'alcool et, grâce à une technique de «Whole Genome Linkage Scan», l'héritabilité de ce phénotype au sein de cette population a été estimée à 65 ± 6 %. Par ailleurs, un lien significatif a pu être établi entre le craving et le chromosome 5 qui n'avait pourtant, jusqu'alors, pas été particulièrement associé à l'alcool-dépendance dans de précédentes études d'association.

L'hypothèse des auteurs est que les régions identifiées pourraient jouer un rôle crucial, non seulement dans le développement de l'alcoolisation pathologique, mais aussi dans d'autres

formes de comportements, marqués par une appétence compulsive à certains produits hautement caloriques. Néanmoins, et bien que la technique utilisée pour mesurer le craving dans cette étude n'ait sans doute pas été optimale, la forte héritabilité observée autorise à penser que cette composante de l'alcool-dépendance est bien soumise à l'influence de facteurs génétiques.

ÉTUDE DE GÈNES CANDIDATS

Compte tenu de l'implication claire du système dopaminergique/opioïdérique dans la physiopathologie du craving, un certain nombre de gènes codant pour des récepteurs intervenant dans ces voies spécifiques de neurotransmission ont été étudiés. L'allèle A1 du récepteur dopaminergique D2 (DRD2), responsable d'un dysfonctionnement de la neurotransmission dopaminergique et fréquemment associé à un risque accru de dépendance, semble, en particulier, influencer l'intensité du craving chez des sujets alcool-dépendants sevrés depuis 3 mois (27).

Le polymorphisme VNTR à 7 répétitions du récepteur dopaminergique D4 (DRD4) a également pu être associé à l'expression du craving chez des sujets alcool-dépendants. Il a, en effet, été démontré que les porteurs de l'allèle long de ce polymorphisme éprouvaient un craving supérieur aux homozygotes pour l'allèle court lorsque l'on comparait l'effet produit par l'absorption d'une dose modérée d'alcool à celui découlant de la prise d'une boisson contrôle (28).

De plus, après constatation que l'antagoniste dopaminergique D4 olanzapine réduisait l'intensité du craving chez des alcooliques ayant absorbé une dose modérée d'alcool, il est apparu que des buveurs sociaux, porteurs de l'allèle long du DRD4 et traités par olanzapine, présentaient un besoin de boire atténué après absorption d'alcool ou exposition à des stimuli associés à l'alcool. Cet effet paraît persister pendant la durée de la prise d'olanzapine puisque, comparés à des alcooliques homozygotes pour l'allèle court, des sujets alcool-dépendants porteurs de l'allèle long ont éprouvé un craving induit et une consommation d'alcool moindres au cours d'un traitement de trois mois par olanzapine (29). Ce modèle pharmacogénétique permet donc de supposer de manière indirecte que le craving pour l'alcool pourrait être, lui aussi, modulé par des différences génétiques affectant les voies dopaminergiques.

De même, une association significative (30) a été observée entre l'intensité du craving et la présence, chez des patients alcoolo-dépendants de sexe masculin, de l'allèle G du polymorphisme du gène codant pour le récepteur μ aux opiacés (OMPR1), tandis que la présence de ce même allèle, modulant la densité des récepteurs au niveau synaptique dans le *nucleus accumbens*, prédisait l'efficacité du traitement par Nalorex[®], antagoniste aux opiacés dont les propriétés anti-craving ont pu être démontrées (31).

Enfin, en ce qui concerne le système sérotoninergique, il semble que le polymorphisme du gène codant pour le transporteur de la sérotonine, responsable de la recapture de ce neurotransmetteur, puisse exercer une influence sur le niveau du craving chez les patients alcoolo-dépendants (32, 33).

CONCLUSION

Au regard des avancées réalisées dans le domaine des neurosciences et de la génétique moléculaire, le concept de dépendance psychique, traduit cliniquement par le phénomène de craving, semble déborder le champ de la seule psychologie et s'inscrire dans le domaine plus large de la neurobiologie, illustrant ainsi l'évidence que le syndrome de dépendance relève bien d'une pathologie chronique du système nerveux central, génétiquement influencée et reposant sur des mécanismes physiopathologiques complexes. Dans cette perspective, le développement d'outils pharmacologiques ciblés associés aux prises en charge psychothérapeutiques permet d'envisager une plus grande efficacité dans le traitement de l'alcoolo-dépendance.

BIBLIOGRAPHIE

- Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, et al.— Neurobiochemical and clinical aspects of craving in alcohol addiction: A review. *Addict Behav*, 2005, **30**, 1209-1224.
- Geerlings P, Lesch O.— Introduction: craving and relapse in alcoholism: neurobio-psychosocial understanding. *Alcohol Alcohol*, 1999, **34**, 195-196.
- Wikler A.— Recent progress in research on the neurophysiological basis of the morphine addiction. *Am J Psychiatry*, 1948, **105**, 328-338.
- Drummond DC.— What does cue reactivity have to offer to clinical research? *Addiction*, 2000, S129-S144.
- Verheul R, Van den Brink W and Geerlings P.— A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol Alcohol*, 1999, 197-222.
- Robinson TE, Berridge KC.— The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev*, 1993, **18**, 247-291.
- Everitt BJ, Wolf ME.— Psychomotor stimulant addiction: a neural system perspective. *J Neurosci*, 2002, **22**, 3312-3320.
- Robinson TE, Berridge KC.— Addiction. *Addiction*, 2003, **54**, 25-53.
- Bowirrat A, Oscar-Berman M.— Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and Reward Deficiency syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2005, 29-37.
- Gianoulakis C.— Implications of endogenous opioids and dopamine in alcoholism: human and basic science studies. *Alcohol Alcohol*, 1996, **31** (Suppl.1), 33-42.
- Srisurapanont M, Jarusuraisin N.— *Opioid antagonists for alcohol dependence*. (Cochrane Review), The Cochrane Library, Issue 3. John Wiley & Sons, Chichester, 2004.
- Cooney NL, Litt M, Morse PA, et al.— Alcohol cue reactivity, negative-mood reactivity, and relapse in treated alcoholic men. *J Abnorm Psychol*, 1997, **106**, 243-250.
- De Witte P, Pinto E, Anseau M, et al.— Alcohol and withdrawal: from animal research to clinical issues. *Neurosci Biobehav Rev*, 2003, 189-197.
- Noël X, Van der Linden M, Sferrazza R, et al.— Supervisory attentional system in recently detoxified alcoholic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, **58**, 1152-1158.
- Garbutt JC, West SL, Carey TS, et al.— Pharmacological Treatment of Alcohol Dependence: A Review of the Evidence. *JAMA*, 1999, **281**, 1318-1325.
- Harrison AA, Everitt BJ and Robbins TW.— Central 5-HT depletion enhances impulsive responding without affecting the accuracy of attentional performance: interactions with dopaminergic mechanisms. *Psychopharmacology*, 1997, **133**, 329-342.
- Doudet D, Hommer D, Higley JD, et al.— Cerebral glucose metabolism, CSF 5-HIAA levels, and aggressive behavior in rhesus monkeys. *Am J Psychiatry*, 1995, **152**, 1782-1787.
- Ratsma JE, Van Der Stelt O and Gunning WB.— Neurochemical markers of alcoholism vulnerability in humans. *Alcohol Alcohol*, 2002, **37**, 522-533.
- Higley JD, Linnoila M.— A nonhuman primate model of excessive alcohol intake. Personality and neurobiological parallels of type I and type II-like alcoholism. *Rec Dev Alcohol*, 1997, **13**, 191-219.
- Heinz A, Ragan P, Jones DW, et al.— Reduced central serotonin transporters in alcoholism. *Am J Psychiatry*, 1998, 1544-1549.
- Graham K, West P, Heather N, et al.— *Alcohol and crime: Examining the link*, International handbook of alcohol dependence and problems. John Wiley and Sons, London, 2001, 439-470.
- Ooteman W, Verheul R, Naassila M, et al.— Patient-treatment matching with anti-craving medications in alcohol-dependent patients: A review on phenotypic, endophenotypic and genetic indicators. *J Substance Use*, 2005, **10**, 75-96.
- Heinz A, Liber S, Georgi A, et al.— Reward craving and withdrawal relief craving: Assessment of different motivational pathways to alcohol intake. *Alcohol Alcohol*, 2003, **38** 35-39.

24. Pinto E, Anseau M.— Genetic factors of alcohol-dependence. *Encephale*, 2009, **35**, 461-9.
25. Heath AC, Bucholz KK, Madden PA, et al.— Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of findings in women and men. *Psychol Med*, 1997 Nov; **27**(6), 1381-96.
26. Ehlers CL, Wihelmsen KC.— Genomic scan for alcohol craving in Mission Indians. *Psychiatr Genet*, 2005, **15**, 71-75.
27. Pinto E, Reggers J, Gorwood P, et al.— Implication of the A1 allele of the DRD2 in alcohol craving. *Am J Med Genet (Neuropsychiatric Genetics)*, 2005, 1.
28. Hutchison K, McGeary J, Smolen A, et al.— The DRD4 VNTR polymorphism moderates craving after alcohol consumption. *Health Psychol*, 2002, **21**, 139-146.
29. Hutchison K, Ray L, Sandman E, et al.— The effect of olanzapine on craving and alcohol consumption. *Neuropsychopharmacology*, 2006, **31**, 1310-1317.
30. van den Wildenberg E, Wiers RW, Dessers J, et al.— A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) influences cue-induced craving for alcohol in male heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*, 2007, **31**, 1-10.
31. Anton RF, Oroszi G, O'Malley S, et al.— An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, **65**, 135-44.
32. Ait-Daoud N, Seneviratne C, Smith JB, et al.— Preliminary Evidence for cue-induced Alcohol Craving Modulated by Serotonin Transporter Gene Polymorphism rs1042173. *Front Psychiatry*, 2012, **3**, 6.
33. Thompson RD, Heffner JL, Strong JA, et al.— Relationship between the serotonin transporter polymorphism and obsessive-compulsive alcohol craving in alcohol-dependent adults: a pilot study. *Alcohol*, 2010, **44**, 401-6.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr Emmanuel Pinto, ISoSL-Department of Addictive disorders, 4000 Liège, Belgique
Email : epinto@ulg.ac.be