

MÉCANISMES NEUROBIOLOGIQUES DE L'ALCOOLO-DÉPENDANCE

PINTO E (1)

RÉSUMÉ : L'alcoolo-dépendance est une maladie chronique et polyfactorielle, exposant à un risque élevé de rechute. Sous-tendue par des mécanismes neurobiologiques de mieux en mieux identifiés, elle est également influencée par des facteurs génétiques et des éléments environnementaux propres à chaque individu présentant cette pathologie.

MOTS-CLÉS : *Alcoolo-dépendance - Pathophysiologie - Facteurs génétiques*

NEUROBIOLOGICAL MECHANISMS OF ALCOHOL DEPENDENCE

SUMMARY : Alcohol dependence is a chronic and multifactorial disease with well-identified neurobiological substrates and a high relapse rate. In interaction with the environment, personal genetic vulnerability may influence the course of the disease.

KEYWORDS : *Alcohol dependence - Pathophysiology - Genetic factors*

INTRODUCTION

Un vif débat oppose, depuis des années, les défenseurs du modèle médical aux tenants de la responsabilité personnelle dans l'émergence et l'évolution des troubles liés à l'utilisation excessive d'alcool. Cette opposition peut affecter de manière décisive l'efficacité des prises en charge des troubles de consommation d'alcool.

En effet, selon une opinion très largement répandue, la dépendance relèverait d'une faille morale, de choix de vie mettant en danger les individus s'écartant des normes du « bien boire ». Des règles implicites valorisant le contrôle de soi définissent des limites quant aux manières de boire, aux natures des consommations et aux comportements liés à ces consommations. Des transgressions répétées de ces valeurs normatives d'ordre collectif sont perçues comme une déviance, et la réprobation-, voire la répression-, tente de contenir ou de contrôler les excès. En déviant de ces normes, le buveur est exclu et stigmatisé et l'attention est alors focalisée sur les dommages liés à cette déviance. Cette conception de l'alcoolisme met en lumière toute l'ambivalence d'une société louant la sociabilité et les capacités d'adaptation des buveurs excessifs, mais rejetant l'ivrogne, jugé moralement et évincé socialement (1).

Une autre représentation de l'alcoolisme tend, cependant, à voir dans le buveur excessif un malade comme un autre, qu'il faut soutenir dans sa souffrance. Au-delà de la posture morale,

cette vision s'appuie, en particulier, sur les progrès récents des neurosciences qui ont permis de relier les comportements de dépendance à des facteurs génétiques, environnementaux et épidémiologiques. Elle renforce l'hypothèse d'une base neurobiologique dans les troubles d'utilisation de substances, comme l'alcool.

Dans bien des cas, l'alcoolisation excessive n'est donc, probablement, pas une simple affaire de choix. Les individus ont recours à des substances addictives parce qu'elles génèrent, par l'intermédiaire de différents neurotransmetteurs (et en particulier par celui de la dopamine), des effets intenses (récompense, envie irrésistible ou « craving », manque) qui peuvent fortement influencer le comportement. Par ailleurs, en parasitant le fonctionnement de régions cérébrales impliquées dans des processus cognitifs fondamentaux, comme le cortex pré-frontal, l'alcool altère la prise de décision et l'évaluation des conséquences d'un comportement, directement et sur le long terme. En outre, suite à des processus de renforcement impliquant le circuit cérébral méso-cortico-limbique et à des stimuli et facteurs de stress environnementaux, la recherche d'alcool se fera de plus en plus impérieuse pour l'individu devenu dépendant. De plus, un certain nombre de variations génétiques spécifiques influençant la réponse aux produits addictogènes ont été identifiées. En modifiant la sensibilité des neurorécepteurs au niveau cérébral ou en altérant le métabolisme de l'alcool, ces polymorphismes constituent des facteurs de vulnérabilité aux addictions pour les individus qui en sont porteurs. En interaction avec l'environnement du sujet, ils peuvent également exercer une influence négative sur l'évolution et l'intensité des symptômes de la dépendance. Enfin, il a été démontré que la consommation chronique et importante d'alcool entraînait des modifications neuroanatomiques et neurochimiques cérébrales permanentes (2).

(1) Docteur en Médecine, Docteur en Sciences cliniques, chargé de cours adjoint, Faculté de Médecine, ULiège; Chef du Département d'Addictologie, Intercommunale de Soins Spécialisés de Liège, Belgique.

Ces éléments permettent donc de considérer qu'à l'instar d'autres pathologies, comme les cancers ou les maladies cardio-vasculaires, sous-tendues par des mécanismes physiopathologiques spécifiques affectant un organe cible et favorisées par l'existence d'une vulnérabilité génétique et par des éléments environnementaux particuliers (3), la dépendance à l'alcool est bien une maladie chronique complexe, exposant les individus qui en sont affectés à un risque élevé de rechute. Faciliter l'accès aux dispositifs de soins, en déstigmatisant cette pathologie, permet d'en améliorer sensiblement le pronostic. Comprendre ses mécanismes physiopathologiques représente un enjeu crucial dans l'identification d'outils thérapeutiques performants.

Dans cet article, nous nous proposons de résumer les mécanismes neurobiologiques et génétiques impliqués dans l'installation et la persistance de l'alcoolo-dépendance.

MÉCANISMES NEUROBIOLOGIQUES DE L'ALCOOLO-DÉPENDANCE

On a longtemps considéré que le syndrome de dépendance à une substance pouvait être dissocié, d'une part, 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, d'autre part, en 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. 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.

SYSTÈME GABAERGIQUE / GLUTAMATERGIQUE

La physiopathologie du syndrome de sevrage à l'alcool est bien connue. Reflet des mécanismes de neuro-adaptation du système nerveux central face aux consommations répétées d'éthanol, 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 (N-méthyl-D-aspartate) (4). Il en résulte une hyperactivité noradrénergique, responsable d'une symptomatologie commune au syndrome de sevrage et aux troubles anxieux; ainsi, les deux partagent des caractéristiques physiopathologiques semblables. A l'arrêt de la consommation d'alcool, cette hyperexcitabilité neuronale est démasquée et responsable de l'activation du système nerveux autonome qui se traduit cliniquement par le syndrome de sevrage.

Les circuits neuronaux des systèmes GABAergiques et glutamatergiques, connectés au système de récompense méso-limbo-cortical, pourraient être impliqués dans l'appétance vis-à-vis de l'alcool par l'intermédiaire de processus de renforcement négatif : le craving pourrait correspondre à une composante inconsciente du syndrome de sevrage ou d'un état thymique négatif et être déclenché, de manière conditionnée, par l'exposition à des stimuli spécifiques déplaisants apparaissant lors du syndrome de sevrage. Au sein de ces circuits ont d'ailleurs été observées des modifications liées à l'exposition répétée à l'éthanol, induisant 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 (5).

SYSTÈME DOPAMINERGIQUE / OPIOÏDERGIQUE

L'implication du système dopaminergique dans l'alcoolo-dépendance est vraisemblablement liée au rôle central que ce neurotransmetteur tient dans les processus d'apprentissage

motivational, 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 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), mais qui ont pu être associés de manière répétée à la consommation, acquièrent un pouvoir attractif secondaire propre au travers de ce processus d'apprentissage.

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*. Il a, ainsi, été montré que la sensibilisation comportementale s'accompagnait d'une capacité accrue par l'alcool à déclencher un flux de dopamine au sein du *nucleus accumbens*, 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 l'éthanol entraîne, en effet, une modification irréversible du nombre de leurs épines dendritiques, dont les synapses reçoivent des influx glutamatergiques et dopaminergiques. Les connexions 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 l'appétance vis-à-vis de l'alcool. 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'alcoolodépendance 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'alcoolodépendance. 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.

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 l'installation et la persistance de la dépendance à l'alcool.

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 (11).

Des études pré-cliniques montrent, en effet, qu'une déplétion en sérotonine réduit la capacité de l'animal à attendre une récompense retardée, pour lui préférer une satisfaction

moins 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 alcoolo-dépendants, des concentrations anormalement basses du métabolite de la sérotonine, l'acide 5-hydroxyindolacétique (5HIAA) (12), 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 (13). Une part de la vulnérabilité individuelle aux psychotropes et l'augmentation du risque de rechute pourraient, donc, être déterminées par une hypoactivité sérotoninergique.

Une forte corrélation existe, en effet, entre abus de substance, hypofonctionnement sérotoninergique et maîtrise comportementale (14). Les personnes alcoolo-dépendantes de type II, caractérisées par un déficit de contrôle des impulsions et des comportements violents, présenteraient ainsi de faibles taux de sérotonine, déterminant une alcoolo-dépendance sévère associée à un fort craving et à des rechutes fréquentes.

Une autre voie par laquelle 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. On remarque, en effet, une association très fréquente entre alcoolo-dépendance et troubles thymiques. De plus, 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'éthanol. 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 (4).

Chez l'homme, une corrélation significative entre baisse de la disponibilité en transporteurs de la sérotonine dans les noyaux du raphé de personnes alcoolo-dépendantes récemment sevrées et survenue d'une symptomatologie anxio-dépressive a été observée (15). 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 répété de consommer 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 pour l'alcool et le trouble obsessionnel compulsif (TOC) (16) a 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'idées obsédantes, favorisant l'émergence de comportements compulsifs et répétés.

La sérotonine paraît directement impliquée dans le TOC comme dans l'alcoolo-dépendance. En effet, une baisse de la concentration en 5-HIAA a pu être observée chez ces patients, tandis que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), relativement efficaces dans le maintien de l'abstinence chez certains sujets alcoolo-dépendants (17), 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.

ASPECTS GÉNÉTIQUES DE L'ALCOOLO-DÉPENDANCE

Les avancées dans le domaine des neurosciences permettent donc de mieux cerner l'hétérogénéité de l'alcoolo-dépendance. Ces techniques ont, ainsi, permis d'identifier des mécanismes cérébraux au sein desquels une variation génétique semble pouvoir influencer la vulnérabilité individuelle à l'alcoolo-dépendance. Il est de plus en plus évident que l'alcoolisme est bien le produit d'une interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux, influençant l'expression et le cours de la maladie (18). De nombreux travaux suggèrent, en effet, que l'alcoolo-dépendance peut être influencée par un grand nombre de gènes. Cependant, ceux-ci sont souvent particulièrement difficiles à identifier en raison du faible effet qu'ils exercent sur un trouble largement dépendant de facteurs environnementaux.

Plaide pour une origine génétique le fait que l'alcoolo-dépendance est, tout d'abord, une maladie à composante familiale : avoir un parent alcoolo-dépendant multiplie, en effet, par 5 le risque de développer cette pathologie et l'alcoolisme de parents biologiques augmente le risque de survenue d'un trouble d'utilisation de l'alcool chez leur enfant adopté par une tierce famille. De même, alors que la fréquence de l'alcoolisme en population générale est estimée entre 5 et 8 %, elle atteint 30 à 50 % dans la fratrie d'un patient alcoolo-dépendant. De larges études menées dans des populations de jumeaux permettent d'estimer que le poids des facteurs génétiques dans l'alcoolo-dépendance est de l'ordre de 50 %. De nombreux arguments plaident, donc, en faveur de l'existence d'un terrain génétique dans l'alcoolo-dépendance, en général, mais plus spécifiquement dans certains sous-types d'alcoolisme, comme par exemple dans les lignées masculines de patients dépendants.

Différentes régions du génome paraissent pouvoir être mises en relation soit avec l'alcoolo-dépendance en général, soit avec certaines de ses formes cliniques. Ces observations permettent d'orienter la recherche de gènes particuliers, susceptibles d'influencer la survenue ou la persistance de comportements liés à l'alcoolisation pathologique (19). Parmi les gènes étudiés, ceux codant pour les enzymes hépatiques intervenant dans la dégradation de l'alcool par le foie, présentent une variation particulière chez près de 43 % de la population japonaise, qui semble protéger ses porteurs du risque de développer une dépendance à l'alcool. Ces

sujets sont, en effet, incapables de dégrader l'acétaldéhyde lors de la consommation d'alcool, ce qui provoque un phénomène de flush (20).

Par ailleurs, compte tenu de l'implication prépondérante du système dopaminergique dans les mécanismes neurobiologiques sous-tendant l'alcoolo-dépendance, de nombreuses études de génétique moléculaire ont tenté de relier cette pathologie, ou certaines de ses manifestations, à la présence de variations génétiques affectant les récepteurs dopaminergiques cérébraux. Ainsi, une variation du gène codant pour le récepteur D2 pourrait déterminer l'émergence d'une sévère alcoolo-dépendance associée à des comportements anti-sociaux, en particulier chez les hommes (21). La survenue d'hallucinations visuelles, d'un *delirium tremens* ou de crises convulsives semble plus fréquente chez les sujets porteurs d'une autre variation génétique, diminuant l'efficacité des neurones dopaminergiques. Ces personnes apparaissent, d'une manière générale, plus susceptibles, lors de l'arrêt de la consommation d'alcool, de présenter une symptomatologie de sevrage sévère que les patients non porteurs (22).

La vulnérabilité individuelle vis-à-vis de l'intensité du craving semble également être, pour partie, influencée par des facteurs génétiques chez certains patients alcoolo-dépendants. 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, plus particulièrement, influencer l'intensité du craving chez des sujets alcoolo-dépendants sevrés depuis 3 mois (23).

Le polymorphisme VNTR à 7 répétitions du récepteur dopaminergique D4 (DRD4) a également pu être associé à l'expression du craving chez des sujets alcoolo-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 (24). De même, une association significative a été observée entre l'intensité du craving et la présence, chez des patients alcoolo-dépendants de sexe masculin, de l'allèle G du poly-

morphisme du gène codant pour le récepteur μ aux opiacés (OMPR1) (25).

Un certain nombre d'autres associations semblent confirmer l'implication de facteurs génétiques dans l'alcoolo-dépendance, comme celles reliant des variations de gènes impliqués dans la régulation des émotions ou des comportements (système sérotoninergique) et des formes graves d'alcoolisme caractérisées par des consommations brutales et massives. D'autres études suggèrent, également, que les porteurs de ces variations ont une plus grande vulnérabilité à devenir dépendants en raison d'une excellente tolérance initiale lors des premières expériences d'alcoolisation, ce qui représente l'un des grands facteurs de risque d'alcoolo-dépendance ultérieure. Enfin, il semble qu'une variation du gène codant pour le promoteur du transporteur de la sérotonine, responsable de la recapture de ce neurotransmetteur, puisse exercer une influence sur le niveau du craving (26, 27), voire augmenter le risque de rechuter chez des patients alcoolo-dépendants sevrés porteurs homozygotes de l'allèle court de ce polymorphisme (28).

CONCLUSION

L'alcoolo-dépendance est une maladie très hétérogène résultant d'une interaction gènes-environnement différente pour chaque sujet. Il est donc illusoire d'imaginer qu'un traitement unique puisse être proposé à tous les patients alcooliques. L'efficacité des aides pharmacologiques au maintien de l'abstinence réside, probablement, dans le ciblage de différents sous-types de dépendance, prenant en compte tant le profil de personnalité que le poids probable de la part génétique dans la survenue de la maladie. La prise en charge de l'alcoolo-dépendance est détaillée dans un autre article de ce numéro (29).

BIBLIOGRAPHIE

- Pérez-Diaz P.— Les déterminants sociaux des addictions, in, Reynaud M Ed., *Traité d'addictologie*. Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 2006, 146-150.
- Ross S, Peselow E.— The neurobiology of addictive disorders. *Clin Neuropharmacol*, 2009, **32**, 269-276.
- Scheen AJ, Bours V.— Maladies complexes : des interactions gènes-environnement au problème de santé publique. *Rev Med Liege*, 2012, **67**, 217-219.
- De Witte P, Pinto E, Anseau M, et al.— Alcohol and withdrawal : from animal research to clinical issues. *Neurosci Biobehav R*, 2003, **27**, 189-197.
- Noël X, Van der Linden M, Sferrazza R, et al.— Supervisory attentional system in recently detoxified alcoholic patients. *Arch Gen Psychiat*, 2001, **58**, 1152-1158.
- Robinson TE, Berridge KC.— The neural basis of drug craving : an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*, 1993, **18**, 247-91.
- 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, **132B**, 29-37.
- Gianoulakis C.— Implications of endogenous opioids and dopamine in alcoholism : human and basic science studies. *Alcohol Alcohol*, 1996, **31**, 33-42.
- Harrison AA, Everitt BJ, Robbins TW.— Central 5-HT depletion enhances impulsive responding without affecting the accuracy of attentional performance : interactions with dopaminergic mechanisms. *Psychopathology*, 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, 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. *Recent Dev Alcohol*, 1997, **13**, 191-219.
- Heinz A, Ragan P, Jones DW, et al.— Reduced central serotonin transporters in alcoholism. *Am J Psychiat*, 1998, **155**, 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 Subst Abuse*, 2005, **10**, 75-96.
- Pinto E et Anseau M.— Facteurs génétiques de l'alcoolo-dépendance. Revue des principales données de la littérature. *Encephale*, 2009, **35**, 461-469.
- Iyer-Eimerbrink PA, Nurnberger JI.— Genetics of alcoholism. *Curr Psychiatry Rep*, 2014, **16**, 518.
- Paquot N.— Métabolisme de l'alcool. *Rev Med Liege*, 2019, **74**, 265-267.

21. Limosin F, Gorwood P, Loze JY, et al.— Male limited association of the dopamine receptor D2 gene TaqI a polymorphism and alcohol dependence. *Am J Med Genet*, 2002, **112**, 343-6.
22. Grzywacz A, Jasiewicz A, Malecka I, et al.— Influence of DRD2 and ANKK1 polymorphisms on the manifestation of withdrawal syndrome symptoms in alcohol addiction. *Pharmacol Rep*, 2012, **64**, 1126-34.
23. Pinto E, Reggers J, Gorwood P, et al.— Implication of the A1 allele of the DRD2 in alcohol craving. *Am J Med Genet*, 2005, **1**.
24. Hutchison K, McGeary J, Smolen A, et al.— The DRD4 VNTR polymorphism moderates craving after alcohol consumption. *Health Psychol*, 2002, **21**, 139-146.
25. 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.
26. 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.
27. 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**, 401-406.
28. Pinto E, Reggers J, Gorwood P, et al.— The short allele of the serotonin transporter promoter polymorphism influences relapse in alcohol dependence. *Alcohol Alcohol*, 2008, **43**, 398-400.
29. Pinto E.— L'alcool-dépendance : une prise en charge efficace est réellement possible. *Rev Med Liege*, 2019, **74**, 294-299.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr E. Pinto, Département d'Addictologie, Intercommunale de Soins Spécialisés de Liège, Belgique.
Email : epinto@uliege.be