

# 9

## Données épidémiologiques sur l'abus, la dépendance et les comorbidités

Parmi les disciplines scientifiques mobilisées pour l'étude de la santé des populations, l'épidémiologie classique (développée à l'origine pour suivre les maladies transmissibles et établir des bases scientifiques à des actions de prévention et de prise en charge des malades) fournit encore un cadre conceptuel d'actualité pour l'adaptation des structures de santé publique aux besoins actuels, qu'ils soient liés à des comportements individuels (comme l'abus d'alcool) ou à des facteurs environnementaux (comme les infections nosocomiales). L'extension du schéma médical classique (ou « pasteurien ») : « agent-hôte-contexte » des maladies à d'autres troubles (en particulier liés à des conduites à risque d'abus, de dépendance à des substances psychoactives) nécessite des articulations pluridisciplinaires pour la compréhension des processus bio-psycho-sociaux et pour l'implantation des interventions de natures différentes (médico-psycho-sociales) requises dans l'accompagnement des personnes en difficulté avec l'alcool. L'adaptation de l'épidémiologie aux différents domaines de santé suit l'évolution de l'Organisation mondiale de la santé qui considère le champ de la santé humaine dans un contexte plus global, défini comme l'univers du bien-être. Les domaines de la santé concourant au bien-être englobent les différentes fonctions, comme la vue, la parole, la mémoire. Les autres domaines du bien-être concernent l'éducation, l'emploi et l'environnement.

### Outils

Les épidémiologistes distinguent plusieurs types d'outils pour mesurer les niveaux de santé : les classifications, les outils pour étudier le fonctionnement des sujets et les outils pour le repérage de certaines situations.

### Classifications

Les outils utilisés pour mesurer les niveaux de santé des individus, et par suite des populations, ont considérablement évolué et la Classification internationale des maladies (CIM) en est à sa dixième version. Elle est structurée

suivant les maladies en fonction de classements étiologiques, anatomiques et des causes externes de traumatismes. Elle permet, par son utilisation sur des populations importantes, d'étudier les facteurs influant sur l'état de santé et les motifs de recours aux services de santé.

Pour repérer des problèmes liés à des usages nocifs de substances psychoactives (SPA) la rubrique F10, complétée par ses subdivisions, distingue produits et symptômes (Adams et coll., 1989) (tableaux 9.I et 9.II).

**Tableau 9.I : CIM-10 : Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de diverses substances psychoactives (SPA)**

CIM-10	Produits
F 10.-	Alcool
F 11.-	Opiacés
F 12.-	dérivés du Cannabis
F 13.-	Sédatifs ou Hypnotiques
F 14.-	Cocaïne
F 15.-	autres Stimulants y compris la Caféine
F 16.-	Hallucinogènes
F 17.-	Tabac
F 18.-	Solvants volatils
F 19.-	Drogues multiples et autres SPA

**Tableau 9.II : CIM-10 : Subdivisions utilisées comme quatrième caractère avec les rubriques F10-F19 (Troubles mentaux et du comportement)**

CIM-10	Subdivisions
.0	Intoxication aiguë
.1	Utilisation nocive pour la santé
.2	Syndrome de dépendance
.3	Syndrome de sevrage
.4	Syndrome de sevrage avec <i>delirium</i>
.5	Trouble psychotique
.6	Syndrome amnésique
.7	Trouble résiduel ou psychotique de survenue tardive
.8	Autres troubles mentaux et du comportement
.9	Trouble mental ou du comportement, sans précision

### Outils pour étudier le fonctionnement des sujets

Parallèlement aux outils de mesure de l'état de santé, des outils pour étudier le fonctionnement des sujets sont mis en place. En 1980, la Classification

internationale des handicaps vise à mesurer à titre expérimental les déficiences, incapacités et désavantages. En 2001, la Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF) est approuvée par l'Assemblée mondiale de la santé. Elle est publiée en anglais, arabe, chinois, espagnol, français et russe. Le service CépïcDc-Inserm est son correspondant.

La structure de la CIF se décompose en deux parties : fonctionnement-handicap et facteurs contextuels. La partie 1 détaille d'une part les fonctions organiques et structures anatomiques et d'autre part les niveaux de capacité et performances dans les activités et la participation. La partie 2 décrit les facteurs environnementaux et personnels en termes d'aide ou d'obstacle.

Dans le domaine des conduites d'abus et dépendance aux substances psychoactives, les principales classifications sont les suivantes (Paille, 2000) :

- DSM-IV et CIM-10, classifications internationales, utilisées en psychiatrie et en médecine générale, où la dépendance est une entité psychopathologique de même que l'abus. Les grandes enquêtes américaines utilisent ces outils.
- Typologies comportementales : elles distinguent alcoolisations aiguës, chroniques et intermittentes.
- Typologies psycho-comportementales développées par Jenicek (Dixit et Crum, 2000 ; Hanna et Grant, 1999).
- Typologies à partir des données épidémiologiques et cliniques : alcoolismes primaire et secondaire sont distingués (Nelson et coll., 1998).
- Typologies multidimensionnelles (Cloninger, 1987 ; Babor et coll., 1992).
- Typologies cliniques (Little, 1990 ; Van Dijk, 1979).

Actuellement les impératifs de santé publique plaident en faveur d'outils internationaux validés qui facilitent la comparaison des populations traitées et l'évaluation des interventions. Cependant des outils ont été construits en fonction de situations cliniques où sélection des patients et options théoriques ont prévalu et l'un des outils les plus utilisés en milieu clinique est le DSM-IV (*American psychiatric association*, 1996) qui permet la distinction entre abus et dépendance (tableau 9.III).

### Outils de repérage

Pour l'étude de sous-groupes de population, l'épidémiologie, comme d'autres disciplines scientifiques, requiert la définition la plus précise possible des cas. L'utilisation du dépistage est particulièrement développée en épidémiologie classique (pour les maladies transmissibles), elle donne lieu à de nombreuses discussions dans le domaine des comportements individuels dommageables pour la santé et particulièrement pour les usages d'alcool (Adès, 2002). Les outils de repérage sont élaborés en situation d'observation globale de population, en situation clinique (de médecine générale, de psychiatrie), ou dans d'autres situations de fonctionnement social – par rapport à la réglementation par exemple – (Adès, 2002). L'évolution des connaissances et des pratiques

**Tableau 9.III : Critères d'abus et dépendance à l'alcool selon le DSM-IV**

---

**Abus d'une substance selon le DSM-IV**

---

Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de douze mois :

1. utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.
  2. utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
  3. problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance.
  4. utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents.
- 

**Dépendance à une substance selon le DSM-IV**

---

Présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

1. tolérance (quantité ou effet).
  2. sevrage (syndrome).
  3. substance souvent prise en quantité plus importante ou prolongée.
  4. désir persistant.
  5. beaucoup de temps passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance.
  6. activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes abandonnées.
  7. utilisation de la substance poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent.
- 

montre en une vingtaine d'années différents schémas d'observation et d'intervention : depuis les modèles socio-cognitifs développés par Skinner (Skinner, 1953 ; Skinner et Sheu, 1982) au diagramme de Van Dijk (1979), les trajectoires individuelles sont appréhendées en termes de complexité et diversité. Les réponses au niveau des préventions primaire, secondaire et tertiaire ne peuvent plus suivre l'évolution d'une maladie classique, transposée *stricto sensu* aux conséquences de comportements individuels.

Le concept d'addiction réutilisé en France dans l'approche des effets des substances psychoactives provoque des confrontations entre options cliniques et choix de santé publique : le modèle de Goodman (1990) donne des critères communs à l'addiction et à la dépendance tandis que Reynaud et coll. (2000) englobent abus et dépendance.

## **Méthodologies des études en population générale et en population clinique**

La prévalence de l'abus et la dépendance à l'alcool est estimée à partir des études en population générale alors que l'épidémiologie clinique s'adresse aux situations d'observation et de prises en charge des patients.

### En population générale

En population générale, différentes considérations de méthodologie peuvent être faites à la confrontation des études internationales : représentativité des échantillons (critères de choix, groupes cachés tels les sans domicile fixes, précaires, toxicomanes), modes d'entretien (téléphone, rencontre et refus), nature des questions suivant les outils (comme DSM, Audadis – *Alcohol use disorders and associated disabilities interview schedule*). Les risques de non-réponses se conjuguent à la sous-estimation d'une consommation auto-rapportée.

Pour l'analyse des résultats recueillis, des hypothèses sont classiques dans le traitement des données par âge (Anthony et Echeagaray-Wagner, 2000) pour comparer les groupes et leurs évolutions. La répétition des études dans l'espace et le temps fournit des indicateurs d'évolution et de contexte des consommations.

Les méthodologies utilisées diffèrent suivant les plans d'observation : cohortes longitudinales (Grant, 2000 ; Tam et Midanik, 2000 ; Muthen et Muthen, 2000) ; enquête nationale américaine transversale (Grant, 2000 ; Nelson et coll., 1998) ; groupes comparatifs (Regier et coll., 1990) en des lieux contrastés (rue, route), structures (prévention, soins), milieux de vie (travail, loisirs).

En France, l'absence de grande enquête nationale, avec des outils validés, est manifeste. Des groupes comparatifs sont souvent décrits mais les biais de sélection sont nombreux et limitent les extrapolations.

La complémentarité entre épidémiologie (qui sous-estime généralement les situations marginales) et disciplines des sciences humaines (qui au contraire les prennent en compte) est nécessaire pour compléter les observations (Widlöcher et coll., 1997). C'est pourquoi il serait intéressant d'affiner les liens entre usages de psychotropes et adaptations aux contextes. En effet, la comparaison avec les facteurs classiquement retenus pour les inégalités sociales (l'âge, le genre, l'ethnie, CSP) serait utile pour le suivi épidémiologique des abus d'alcool (Nelson et coll., 1998 : problèmes d'origine ; Tam et Midanik, 2000 : différence démographique).

L'approche macro-épidémiologique des processus de consommation permet de délimiter des typologies d'usages et de les corrélérer avec les données environnementales. Par exemples : marché et offres de produits – style de vie et jeunes (Grant, 2000) – polyconsommations alcool-tabac (Anthony et Echeagaray-Wagner, 2000) – occasions et quantités (mode) – symptômes (Harford, 1991 ; Tam et Midanik, 2000) – suites d'intervention : contrôles routiers (Got et Weill, 1997), traitement de substitution – expositions familiales (Grant, 2000).

La description des usages et seuils de risque encourus ou consentis fournit des éléments de progression temporelle des symptômes (Nelson et coll., 1998).

L'analyse des processus de consommation en interaction avec le contexte permet de tester des hypothèses cliniques (Tam et Midanik, 2000).

Deux processus sont identifiés :

- abus, vulnérabilité du contrôle, dépendance ;
- abus, tolérance, vulnérabilité du contrôle, dépendance psychique.

### Épidémiologie clinique

Parallèlement aux études d'épidémiologie en population générale, l'épidémiologie clinique (telle que la définit Jenicek – Jenicek et Cléroux, 1985), s'adresse aux situations d'observation et prise en charge de patients. Ses caractéristiques sont un petit échantillon, une sélection de structures et d'interventions, des outils spécifiques tel l'entretien individuel (ASI – *Addiction severity index* ; IGT – Indice de gravité de toxicomanie). Son intérêt principal est de permettre un suivi en termes de parcours individuel (début, pics de consommation, durée...) en parallèle avec le parcours de vie et le recours aux soins.

Des études plus larges peuvent reprendre des hypothèses sur les liens entre trajectoires et comorbidité (Jackson et coll., 2000). Des sous-groupes étudiés permettent des estimations de risques relatifs en fonction de co-occurrences entre abus d'alcool et troubles mentaux. Les limites de cette approche tiennent à différents points : sélection des sujets ; déperdition dans le temps (prospective) ; biais de mémorisation (rétrospective) ; orientation psychologique ou somatique ou judiciaire (pluri-approche rare due au cloisonnement des interventions) ; outils internationaux non validés.

### Prévalences d'abus et de dépendance à l'alcool

Les données de prévalence d'abus et de dépendance à l'alcool sont essentiellement issues des travaux américains.

#### Données américaines

La prévalence d'abus-dépendance à l'alcool a été évaluée dans les grandes enquêtes nationales américaines : *Epidemiologic catchment area* (ECA), *National longitudinal alcohol epidemiologic survey* (NLAES), *National comorbidity survey* (NCS), *National household survey on drug abuse* (NHSDA). La prévalence est déterminée sur la base d'autoquestionnaires établis d'après le DSM (*proxy measure*).

La prévalence-vie de dépendance à l'alcool dans un échantillon représentatif de la population américaine âgée de 15 à 54 ans est estimée à 14 % dans l'échantillon total et à 15 % parmi les consommateurs. À titre de comparaison, dans la même enquête, la prévalence-vie de dépendance au tabac est

de 24 % et de 32 % parmi les usagers. La dépendance à l'alcool touche donc une personne sur sept (tableau 9.IV).

**Tableau 9.IV : Prévalence-vie de consommation de tabac et d'alcool et de dépendance à ces substances dans un échantillon représentatif de la population américaine âgée de 15 à 54 ans (d'après Anthony et coll., 1994)**

Substance	Prévalence (% ± déviation standard)		
	Consommation	Dépendance dans l'échantillon total	Dépendance parmi les usagers
Tabac	75,6 ± 0,6	24,1 ± 1,0	31,9
Alcool	91,5 ± 0,5	14,1 ± 0,7	15,4 ± 0,7

Les hommes sont plus souvent affectés par la dépendance que les femmes. La prévalence-vie de dépendance est de 20 % chez les hommes (21 % parmi les consommateurs) et de 8 % chez les femmes (9 % parmi les consommatrices) (tableau 9.V).

**Tableau 9.V : Prévalence-vie de consommation et de dépendance à l'alcool selon le sexe, dans un échantillon représentatif de la population américaine âgée de 15 à 54 ans (d'après Anthony et coll., 1994)**

	Prévalence (% ± déviation standard)		
	Consommation	Dépendance dans l'échantillon total	Dépendance parmi les usagers
Hommes	93,5 ± 0,5	20,1 ± 1	21,4 ± 1
Femmes	89,6 ± 0,7	8,2 ± 0,7	9,2 ± 0,8

Les personnes sans emploi ont 2,4 fois plus de risque d'avoir une dépendance à l'alcool que les personnes qui ont une activité professionnelle (Anthony et coll., 1994). De même les personnes qui ont été peu à l'école sont plus à risque que des personnes ayant fait de longues études.

Les personnes vivant seules sont plus susceptibles de devenir dépendantes. Si l'on considère le statut marital, les personnes divorcées, veuves ou séparées auront plus tendance à devenir dépendantes que les personnes mariées ou n'ayant jamais été mariées (Anthony et coll., 1994).

Kandel et coll. (1997) ont rassemblé trois grandes enquêtes transversales de 1991, 1992 et 1993 (NHSDA) en population générale de plus de 12 ans (n = 87 915). La prévalence sur les douze derniers mois pour la dépendance à l'alcool (selon les critères DSM-IV par une mesure proxy) est de 3,4 %, celle pour le tabac de 8,6 %. Les hommes sont plus dépendants que les femmes.

Mais l'analyse par sous-groupe d'âge indique que les adolescentes (12-17 ans) sont plus à risque de dépendance que les adolescents et plus à risque que les autres groupes de femmes (tableau 9.VI).

**Tableau 9.VI : Prévalence de la dépendance à l'alcool parmi les usagers au cours des douze derniers mois selon l'âge et le sexe (d'après Kandel et coll., 1997)**

Tranches d'âges (ans)	Prévalence (%) de dépendance à l'alcool		
	Total	Hommes	Femmes
12-17	8,1 ± 0,6	7,5 ± 0,7	8,7 ± 0,8
18-25	8,1 ± 0,5	10,7 ± 0,7	5,4 ± 0,5***
26-34	5,8 ± 0,3	8,0 ± 0,5	3,4 ± 0,3***
35-49	4,6 ± 0,4	6,0 ± 0,6	3,1 ± 0,3***
> 50	2,9 ± 0,4	3,5 ± 0,6	2,1 ± 0,4*
Total	5,2 ± 0,2	6,7 ± 0,3	3,6 ± 0,2***

\* p ≤ 0,05 ; \*\*\* p ≤ 0,001

Le concept de syndrome de dépendance affecté d'un degré de sévérité est issu du travail effectué avec les consommateurs excessifs d'alcool, plus tard avec les fumeurs de tabac et enfin généralisé à toutes les substances (Woody et coll., 1993). Pour l'ensemble des substances, la sévérité est globalement corrélée aux mesures de quantité et de fréquence ainsi que de problèmes associés. Un score reflétant la sévérité de l'usage est calculé pour tous les sujets ayant utilisé 6 fois ou plus chaque substance. Le tableau 9.VII indique que dans 61 % des cas une consommation élevée est associée à une dépendance sévère.

**Tableau 9.VII : Sévérité de la dépendance à l'alcool en fonction de la consommation (d'après Woody et coll., 1993)**

Dépendance (nombre de critères DSM-IV)	Répartition (%) des sujets en fonction du type de consommation											
	Basse			Intermédiaire			Élevée			Total		
	T	A	C	T	A	C	T	A	C	T	A	C
Nulle (0-2)	18	88	85	14	45	53	5	8	35	13	47	59
Faible (3-4)	28	8	11	30	22	21	22	12	24	27	14	18
Modérée (5-6)	34	3	2	39	15	14	51	19	23	40	12	13
Sévère (7-9)	19	1	3	17	17	12	23	61	17	20	27	10

T : tabac ; A : alcool ; C : cannabis



### Données françaises

En France, d'après les données du Baromètre santé, 8,6 % des 12 à 75 ans sont ou ont été à risque de consommation excessive (selon le questionnaire DETA) : 13,3 % des hommes et 4 % des femmes. La prévalence la plus élevée se situe entre 45-54 ans. Les hommes au chômage (19,4 %), les travailleurs indépendants (20,3 %) et les femmes cadres (9 %) constituent les groupes où la fréquence de dépendance selon le test DETA est la plus élevée. Trois régions se distinguent en ce qui concerne la prévalence des dépendances : l'Île-de-France (principalement parmi les femmes), la Champagne-Ardenne et la Lorraine. Un lien est mis en évidence avec la fréquence des ivresses, la consommation de tabac et de cannabis. On n'observe pas d'évolution de la dépendance (selon le DETA) entre 1992, 1995 et 2000 pour les plus de 20 ans.

### Consommation d'alcool et troubles mentaux

Trois types d'études portent sur les interrelations entre les troubles mentaux et l'alcoolodépendance.

- La recherche de la prévalence d'abus et de dépendance à l'alcool parmi les sujets souffrant de troubles mentaux.
- La recherche de la prévalence de trouble mentaux chez les sujets alcoolodépendants.
- L'évaluation en population générale de la fréquence de la co-occurrence alcoolodépendance et trouble mental.

Les grandes enquêtes américaines ont recherché la fréquence des co-occurrences entre troubles mentaux et abus, dépendance à l'alcool. D'après l'*Epidemiologic catchment area program* (ECA) du *National institute of mental health*, en 1990 (Regier et coll., 1990) parmi les individus avec un diagnostic de trouble mental (22,5 % de prévalence-vie dans la population), la prévalence-vie de trouble lié à une substance psychoactive était de 29 % (incluant le chevauchement de 22 % pour l'alcool et de 15 % pour les autres drogues). Parmi ceux qui n'ont pas de diagnostic de trouble mental, la prévalence d'abus de substance est de 13 % et d'abus d'alcool de 11 %. Ainsi, avoir un trouble mental multiplie par deux le risque d'avoir un trouble lié à l'alcool et par quatre celui d'avoir un trouble d'abus de drogues.

Pour les sujets présentant abus ou dépendance à l'alcool (13,5 % de la population), le taux de comorbidité avec un autre trouble mental était de 37 %. Le plus haut taux de comorbidité se retrouvait chez ceux ayant un trouble lié à une autre drogue (6 % de la population) : plus de la moitié (53 %) d'entre eux avaient un diagnostic concomitant de trouble mental. Ainsi, pour un individu qui présente abus ou dépendance à l'alcool, le taux de trouble mental est presque doublé par rapport aux personnes qui n'ont pas de problème avec l'alcool. La dépendance ou l'abus d'une substance augmente de sept fois le risque de dépendance à une autre substance addictive.

D'après les résultats de l'enquête ECA (Regier et coll., 1990), la population schizophrène est trois fois plus à risque de développer un trouble relié à l'alcool et six fois plus à risque pour les autres drogues. Chez les patients avec une personnalité antisociale, l'abus de substance qui est un des principaux critères diagnostiques se retrouve dans plus de 80 % des cas (*odds ratio* – OR – de 30). Parmi les sujets souffrant de troubles de l'humeur, l'abus de substance est beaucoup plus fréquent (OR de 8) chez ceux ayant un trouble bipolaire (trouble maniaco-dépressif) que chez ceux avec une dépression unipolaire. Un diagnostic d'abus ou de dépendance à l'alcool est retrouvé dans 46 % des cas. Un quart des sujets souffrant de troubles anxieux présentent abus ou dépendance à une substance et 18 % abus ou dépendance à l'alcool. Les sujets souffrant de trouble panique ou de trouble obsessionnel compulsif présentent le risque le plus élevé (tableau 9.VIII).

**Tableau 9.VIII : Prévalence-vie d'abus et de dépendance dans la population présentant des troubles mentaux (d'après Regier et coll., 1990)**

Population clinique	Alcool (%)	Autres drogues (%)
Patients schizophrènes	33,7	27,5
Patients bipolaires	46	41
Personnalité antisociale	74	42
Troubles anxieux	18	12
Trouble panique	29	17
Trouble obsessionnel compulsif	24	18

Les prévalences des troubles mentaux dans la population présentant abus ou dépendance à l'alcool est présentée dans le tableau 9.IX (Regier et coll., 1990). Même si les troubles anxieux sont les plus prévalents chez les sujets présentant abus et dépendance à l'alcool (19 %), l'OR n'est que de 1,5, les troubles étant très fréquents dans la population générale. La prévalence de la personnalité antisociale dans la population présentant abus et dépendance à

**Tableau 9.IX : Prévalence-vie et *odds ratio* (OR) des troubles mentaux parmi les personnes ayant un trouble d'abus et de dépendance à l'alcool et autres substances (d'après Regier et coll., 1990)**

	Schizophrénie % et OR	Personnalité antisociale % et OR	Troubles anxieux % et OR	Troubles de l'humeur % et OR
Abus et dépendance à l'alcool	3,8 ± 0,6 3,3	14,3 ± 1,1 21	19,4 ± 1 1,5	13,4 ± 0,9 1,9
Abus et dépendance aux autres drogues	6,8 ± 0,9 6,2	17,8 ± 1,6 13,4	28,3 ± 1,8 2,5	26,4 ± 1,8 4,7

l'alcool n'est que de 14 % mais le trouble est associé à l'OR le plus élevé (21). Les troubles de l'humeur sont présents chez 13 % des personnes avec abus ou dépendance à l'alcool (OR de 1,9). La schizophrénie est retrouvée chez seulement 3,8 % des sujets ayant un trouble lié à l'alcool mais trois fois plus souvent qu'en population générale. Le trouble bipolaire est cinq fois plus élevé chez les personnes présentant abus et dépendance à l'alcool qu'en population générale.

En clinique, les associations addictions et troubles mentaux conduisent à établir un double diagnostic et à définir le caractère primaire ou secondaire du trouble mental nécessaire pour développer une stratégie thérapeutique. Les taux de comorbidité sont particulièrement élevés pour les troubles mentaux sévères et compliquent considérablement le traitement. Une étude de Kosten et Kleber (1988) relève que de 30 % à 50 % des patients psychiatriques, et 80 % des toxicomanes, seraient des cas de double diagnostic. Drake et coll. (1991) estiment pour leur part que cette prévalence pourrait atteindre la moitié des patients en milieu psychiatrique. Les patients à double diagnostic apparaîtraient aussi souvent dans le système de traitement pour la toxicomanie que dans celui de la santé mentale (Minkoff, 1991).

La prévalence des troubles mentaux est très différente selon qu'elle est évaluée dans des populations de sujets traités en milieu psychiatrique ou dans des populations de sujets traités en centre spécialisé dans la prise en charge des troubles de l'alcool. Très souvent dans les études, symptômes psychiatriques et maladies psychiatriques sont confondus. La prévalence des symptômes psychiatriques parmi les alcoolodépendants est de 80 % *versus* 20 % en population générale alors que celle des maladies psychiatriques est identique (17 %). Généralement donc il y a une surélévation du nombre de troubles mentaux et ces troubles ne sont que transitoires. Ils diminuent ou disparaissent avec le sevrage.

Suivant les données les plus récentes, les taux de comorbidité ne cessent de s'accroître. En 1990, on considérait qu'en moyenne 20 % des patients se présentant en traitement pour un problème de santé mentale répondaient aussi aux critères d'un trouble d'abus ou de dépendance à une substance (Regier et coll., 1990). D'après les données publiées en 1993 et 1994, jusqu'à la moitié des personnes avec un diagnostic de schizophrénie avaient aussi un diagnostic d'abus ou de dépendance (Drake et coll., 1993 ; Warner et coll., 1994). Enfin, suivant Cuffel (1996) la moitié des jeunes à leur premier épisode de schizophrénie ou de trouble bipolaire vont présenter au cours de leur vie un trouble lié à l'usage de substances psychotropes.

### **Problématique française**

En France, depuis 1996, les nouveaux consultants dans les centres de cures ambulatoires en alcoologie (CCAA) sont enregistrés suivant le logiciel GISPAC (Gestion informatisée du suivi des patients et des activités des

centres d'alcoologie). Ce logiciel couvre plusieurs domaines sociodémographiques et sanitaires, le lieu géographique de consultation, le sexe, la nationalité, l'âge, la situation juridique, le cadre de vie, le nombre d'enfants, le niveau d'études, la catégorie socioprofessionnelle et la situation actuelle. Pour la conduite d'alcoolisation, les informations portent sur l'âge de début d'alcoolisation, le mode d'alcoolisation, le type d'alcool le plus consommé et le nombre de verres moyen par semaine. Les conséquences de l'alcoolisation sont appréciées par la fréquence des maladies, les principales difficultés, leur ancienneté, l'existence de tentative de suicide, la présence de problèmes d'alcool pour le conjoint.

Des résultats sont actuellement fournis aux partenaires de l'Anpa, instances publiques et corps professionnels. L'évolution des nouveaux consultants est régulièrement analysée, par rapport aux hypothèses cliniques ou aux demandes extérieures. Ainsi, les orientations et propositions de soins par les équipes montrent à la fois une grande stabilité de la nature des interventions mais une accentuation de partenariat en fonction de l'origine de la démarche, pour l'alcoolémie routière ou la médecine du travail par exemple. D'autres études, à partir du logiciel GISPAC, approfondissent certains sous-groupes notamment pour l'approche des comorbidités. Ainsi l'étude des suicidants parmi les nouveaux consultants alcooliques CCAA 1998 montre les sur-risques de polyconsommations associés aux conduites suicidaires. Quelques études françaises montrent l'utilisation d'outils internationaux. Ainsi l'ASI, traduit en français par l'IGT (Guyon et coll., 1998), a donné lieu à une étude européenne (EuropASI) et à des comparaisons franco-canadiennes. L'outil recueille des informations individuelles dans sept domaines : état de santé physique (médical), emploi/ressources, usage de drogue/alcool, situation judiciaire, antécédents familiaux, relations familiales/sociales et état psychiatrique. Les appréciations du patient et du clinicien sont complétées par deux tests : BDI (*Beck depression inventory*) et SCL-90-R (*Symptom checklist-90-R*). Une comparaison expérimentale entre centres de soins français et montréalais a permis de tester la faisabilité d'une évaluation épidémiologique et de situer des niveaux de gravité de patients accueillis dans des centres séparés suivant le produit (en France) ou mixtes en toxicomanie et alcoologie (au Québec).

En terme d'épidémiologie clinique, les questions actuelles peuvent se distinguer ainsi : y-a-t-il évolution des populations exposées et des clientèles ? Le système de soins est-il adapté aux nouveaux besoins de la population toxicomane ? Peut-on évaluer certains modes de prise en charge ou actions de prévention ?

**En conclusion**, l'approche épidémiologique peut répondre à un réel souci actuel d'évaluation, en délimitant des protocoles d'action, permettant un suivi d'indicateurs spécifiques de façon à réaliser un état des lieux des besoins d'une population. D'après les études actuelles, les variables liées au patient (la stabilité sociale par exemple) ont plus d'influence sur l'issue du traitement que

le type de traitement. La question du traitement idéal est d'ailleurs pratiquement abandonnée au profit d'une problématique de l'appariement optimal entre les caractéristiques des patients et les modalités du traitement. L'organisation des soins en addictologie devrait comporter un livret d'accueil des consultants, une charte d'accueil et un contrat de séjour. Un suivi épidémiologique serait utilement inclus, synthétisant le dossier clinique, partageable dans l'équipe et base d'analyses plus globales par rapport à des hypothèses cliniques ou des questionnements de santé publique.

## BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS EH, GFROERER JC, ROUSE BA. Epidemiology of substance abuse including alcohol and cigarette smoking. *Ann NY Acad Sci* 1989, **562** : 14-20
- ADÈS J. Les conduites alcooliques et toxicomaniaques du risque à la prévention. In : Conduites addictives, conduites à risques, quels liens, quelle prévention ? VENISSE JL, BAILLY D, REYNAUD M eds, Masson, Paris 2002 : 95-103
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, DSM-IV. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Coordinateur traduction française GUELFJ JD, Masson, Paris 1996
- ANTHONY JC, WARNER LA, KESSLER RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants : basic findings from the national comorbidity survey. *Exp and clin in psychopharmacology* 1994, **2** : 244-268
- ANTHONY J, ECHEGARAY-WAGNER F. Epidemiologic analysis of alcohol and tobacco use : patterns of co-occurring consumption and dependence in the United States. *Alcohol Res Health* 2000, **24** : 201-208
- ASSOCIATION NATIONALE DE PREVENTION DE L'ALCOOLISME. Consultants des CCAA 2000. Anpa, Paris 2001, 25 p
- BABOR TF, HOFMANN M, DELBOCA FK, HESSELBROCK V, MEYER RE et coll. Types of alcoholics, I. Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 599-608
- BATEL P., LEJOYEUX M., ADÈS J. Prevalence and severity of alcoholism among schizophrenics : a clinical study. *Alc Alcoholism* 1993, **28** : 242
- BRADY KT, SONNE SC. The relationship between substance and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1995, **56** : 19-24
- CHIAUZZI E. Brief inpatient treatment of dual diagnosis patients. *New Directions for Mental Health Services* 1994, **63** : 47-57
- CIF. Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé. OMS, Genève, 2001, 279 p
- CIM-10. Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement. OMS, Masson, Paris 1993, 1331 p
- CLARK DB, POLLOCK N, BURKSTEIN OG, MEZZICH AC, BROMBERGER JT, DONOVAN JE. Gender and comorbid psychopathology in adolescents with alcohol dependence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 1195-1203

- CLONINGER C. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Arch Gen Psychiatry* 1987, **44** : 573-588
- CRAIG RJ. A psychometric study of the prevalence of DSM-III personality disorders among treated opiate addicts. *Int J Addict* 1988, **23** : 115-124
- CUFFEL BJ. Comorbid substance use disorder : prevalence, patterns of use, and course. *New Directions for Mental Health Services* 1996, **70** : 93-106
- DIXIT AR, CRUM RM. Prospective study of depression and the risk of heavy alcohol use in women. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 751-758
- DRAKE RE, MC LAUGHLIN P, PEPPER B, MINKOFF K. Dual diagnosis of major mental illness and substance use disorder : an overview. *New Directions for Mental Health Services* 1991, **50** : 3-12
- DRAKE RE, ALTERMAN AI, ROSENBERG SR. Detection of substance use disorders in severely mentally ill patients. *Community Mental Health Journal* 1993, **29** : 175-192
- GOODMAN A. Addiction : definition and implication. *Br J Addict* 1990, **11** : 1403-1408
- GOT C, WEILL J. L'alcool à chiffres ouverts. Consommations et conséquences : indicateurs en France. Seli Arslan, Paris 1997, 350 p
- GRANT BF. Estimates of US children exposed to alcohol abuse and dependence in the family. *Am J Public Health* 2000, **90** : 112-115
- GRANT BF, HARFORD TC. Comorbidity DSM-IV alcohol use disorders and major depression : results of a national survey. *Drug Alcohol Depend* 1995, **30** : 197-206
- GUYON L, LANDRY M, BROCHU S, BERGERON J. L'évaluation des clientèles alcooliques et toxicomanes. Presses de l'université de Laval, Québec, 1998, 204 p
- HANNA EZ, GRANT BF. Parallels to early onset alcohol use in the relationship of early onset smoking with drug use and DSM-IV drug and depressive disorders : findings from the National Longitudinal Epidemiologic Survey. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 513-522
- HARFORD TC. Effect of average daily consumption and frequency of intoxication on the occurrence of dependence symptoms and alcohol-related problems. In : *Alcohol in America : drinking practices and problems*. CLARK WB, HILTON ME eds, State University of New York Press, 1991 : 213-237
- JACKSON KM, SHER KJ, WOOD PK. Trajectories of concurrent substance use disorders : a developmental, typological approach to comorbidity. *Alc Clin Exp Res* 2000, **24** : 902-913
- JENICEK M, CLEROUX R. Épidémiologie clinique : clinimétrie. Edisem et Maloine, Saint-Hyacinthe et Paris 1985, 242 p
- KANDEL D, CHEN K, WARNER LA, KESSLER RC, GRANT B. Prevalence and demographic correlates of symptoms of last year dependence on alcohol, nicotine, marijuana and cocaine in the U.S. population. *Drug Alcohol Depend* 1997, **44** : 10-29
- KOSTEN TR, KLEBER HD. Differential diagnosis of psychiatric comorbidity in substance abusers. *J Subst Abuse Treat* 1988, **5** : 201-206

- LITTLE PA. Treatment for patient with acute behavioral-emotional and chemical dependency problems : an analysis of outcome in an intensive residential program. *Int J Partial Hosp* 1990, **6** : 103-109
- MINKOF K. Program components of a comprehensive integrated care system for serious mentally ill patients with substance disorders. *New Directions for Mental Health Services* 1991, **50** : 13-27
- MUTHEN BO, MUTHEN LK. The development of heavy drinking and alcohol-related problems from ages 18 to 37 in US national sample. *J Stud Alcohol*, 2000, **61** : 290-300
- NELSON CB, HEALTH AC, KESSLER RC. Temporal progression of alcohol dependence symptoms in the U.S. household population : results from the national comorbidity survey. *J Consult Clin Psychol* 1998, **66** : 474-483
- PAILLE F. L'alcool : de l'usage à la dépendance. Roche Gaillard, 2000
- REGIER DA, FAREMER ME, RAE DS, LOCKE BZ, KEITH SJ et coll. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the epidemiologic catchment area (ECA) study. *Jama* 1990, **264** : 2511-2518
- REYNAUD M, PARQUET PJ, LAGRUE G. Les pratiques addictives. Odile Jacob, Paris, 2000
- SCHUCKIT MA. The relationship between alcohol problems, substance abuse, and psychiatric syndromes. DSM-IV sourcebook, volume 1. American Psychiatric Association 1994 : 45-66
- SKINNER BF. Science and human behaviour Macmillan, New York 1953
- SKINNER HA, SHEU WJ. Reliability of alcohol use indices. The Life Time Drinking History and the MAST. *J Stud Alcohol* 1982, **43** : 1157-1170
- TAM TW, MIDANIK LT. The effect of screening on prevalence estimates of alcohol dependence and social consequences. *J Stud Alcohol* 2000, **61** : 617-621
- VAN DIJK WK. Alcoholism, a many-sided problem. In : Alcoholism, a multidisciplinary approach. Karger, Basél, 1979
- WARNER R, TAYLOR D, WRIGHT J, SLOAT A, SPRINGETT G et coll. Substance use among the mentally ill : prevalence, reasons for use, and effects on illness. *Am J Orthopsychiatry* 1994, **64** : 30-39
- WIDLÖCHER D, FACY F, CASADEBAIG F, THURIN JM. Consommation de psychotropes et morbidité en population générale : indicateur de santé mentale. Analyse seconde des données de l'enquête INSEE-CREDES sur la santé et les soins médicaux 1991-1992. Convention MIRE/Inserm, Rapport final, Tome 1, 1997, 128 p
- WINOKUR G, CORYEL W, AKISKAL HS, MASER JD, KELLER MB et coll. Alcoholism in manic-depressive (bipolar) illness : familial illness, course of illness, and the primary-secondary distinction. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 365-372
- WOODY GE, COTTLER LB, CACCIOLA J. Severity of dependence : data from the DSM-IV field trials. *Addiction* 1993, **88** : 1573-1579

## 10

## Rôle des attentes dans les comportements de consommation

Les attentes sont des croyances subjectives que chacun de nous manifeste à propos des effets physiques et psychologiques de l'alcool : attente d'un changement global positif, de l'assertivité, du plaisir, de l'éveil sexuel... Les chercheurs dans ce champ ont repris de manière humoristique l'illustration des sept nains *sleepy* (endormi), *dopey* (excité), *bashful* (modeste), *happy* (heureux), *grumpy* (grognon)... pour décrire les différentes attentes.

Elles constituent des anticipations du type « si-alors » qui se construisent au sein d'un apprentissage de l'alcoolisation. Elles sont la mémoire des expériences, la médiation cognitive des comportements antérieurs. Dans l'étiologie de la dépendance, la mémoire est une fonction commune à divers processus et particulièrement la mémoire des renforcements positifs : la disponibilité du souvenir et son association avec la consommation d'alcool et ses bénéfices. La répétition des expériences de consommation influence la disponibilité des pensées sur les conséquences les plus acceptables de la consommation (Stacy et coll., 1994). Cette association se renforce avec le temps et entraîne des implications sur la médiation cognitive de l'usage et de l'abus.

Les attentes de l'individu quant aux effets de l'alcool sur son comportement et son humeur font l'objet d'un nombre croissant de travaux. L'hypothèse centrale qui sous-tend ce champ de recherches est que les effets de l'alcool sur le comportement humain ne peuvent être expliqués entièrement par l'action pharmacologique de l'éthanol mais sont aussi médiés par un apprentissage culturel, un modelage social. Ainsi, peuvent-ils varier fortement d'un groupe social à l'autre, d'une époque à l'autre. On définira donc ces attentes comme des « entités cognitives spécifiant les relations entre un état d'intoxication et des effets spécifiques » (Goldman et coll., 1991). Ceci est démontré par les expériences comparant l'administration d'une dose d'alcool et d'un placebo. De nombreuses transformations du comportement social (agression, sexualité...) et des performances motrices sont observées parmi les sujets qui croient avoir ingéré une dose d'alcool (Brown et coll., 1980).

Comme pour la prise de risque sur la route, on peut dégager un certain nombre d'« utilités perçues » du comportement d'alcoolisation. Ainsi, 20 % des adolescents pensent que l'alcool a des pouvoirs thérapeutiques et qu'il peut



agir comme un médicament (Zourbas et coll., 1985). Les analyses factorielles effectuées sur ce thème chez des collégiens ont permis de dégager six principaux types d'attentes (Brown et coll., 1980) : une transformation globalement positive, une augmentation des capacités et du plaisir sexuel, un plaisir physique et social, un renforcement de son assurance en société, une relaxation et une réduction de la tension, une activation et une augmentation de l'agressivité.

Johnston et O'Malley (1986) ont analysé les motivations des consommations d'alcool et de drogues des étudiants américains (expérimentation, récréation, relaxation...). Ils notent que les motivations changent moins que les niveaux de consommation.

Diverses variables influent sur la force de chacune de ces attentes : l'âge, le sexe, la quantité et la fréquence de l'alcoolisation, le type de boisson alcoolique, le contexte social...

## **Développement des attentes, attentes des enfants**

Les attentes relatives aux effets de l'alcool font l'objet d'un apprentissage social précoce. Ainsi, les travaux de Zourbas et coll. (1985) et Isaacs (1977) ont montré que les enfants connaissent bien les effets de l'alcool sur l'adulte (que ce soit sur la santé, sur l'agressivité, sur la vie familiale ou sur le comportement routier, par exemple, mais aussi sur le plaisir ressenti...). Weiss (1988) a analysé l'évolution de ce phénomène : vers 7 ans, l'accent est mis sur les effets sensori-moteurs, puis, après 12 ans, les adolescents insistent sur les effets émotionnels, sociaux et cognitifs.

Lorsqu'on impulse un programme de prévention de l'alcoolisme dans l'enfance (par exemple, le comité départemental de prévention de l'alcoolisme – CDPA – du Morbihan), on ne peut évaluer l'impact du programme sur l'objectif distant (la modération de la consommation à l'âge adulte). Il peut donc être intéressant d'évaluer l'impact sur une variable intermédiaire – les attentes des enfants –, variable qui aura un effet sur la consommation adulte (Assailly, 1995).

On a observé des trajectoires divergentes d'adolescents manifestant des fortes et des faibles attentes (Smith et coll., 1995) : les attentes initiales de non-consommateurs prédisent l'importance de la consommation deux ans plus tard. L'implication préventive devrait intervenir avant que les attentes ne s'installent, donc dans l'enfance.

Peut-on prémunir les enfants contre l'alcoolisme en modifiant leurs attentes ? Quelques études évaluatives de programmes de prévention précoce apportent des résultats mitigés (Assailly, 1998). Il faut créer les conditions d'un tel impact et tenir compte de la cascade de facteurs de risque environnementaux qui perdure au-delà de l'enfance.

Un effet pervers de l'évaluation des attentes des enfants d'âge scolaire est parfois suggéré (Wiers et coll., 2000) : est-ce une mesure ou une modification ? Les attentes existent avant l'initiation mais le problème est que les mesurer amène parfois à augmenter les attentes positives.

## Différences liées au sexe et au contexte

Les hommes et les femmes n'ont pas les mêmes attentes vis-à-vis de l'alcool. Par exemple, on a observé que la fréquence des consommations des étudiants était liée à un changement global positif, au plaisir, à l'éveil sexuel, et que la fréquence des consommations des étudiantes était liée à une réduction de la tension. Les quantités bues par les étudiants sont liées à l'assertivité, celles des étudiantes à l'éveil de l'affection et de la sexualité.

De plus, le contexte de l'alcoolisation modifie les attentes : un homme n'a pas les mêmes attentes de l'alcool s'il est en présence d'un homme ou d'une femme, ce qui est le cas également pour une femme (par exemple, être perçu comme plus amical, être plus relaxé si on boit).

Les stratégies de prévention devraient donc être différentes en fonction des attentes des hommes et des femmes. On voit aussi que le groupe des pairs au sein duquel ces attentes se développent peut être un relais préventif plus efficace que des experts ou des autorités.

Par ailleurs, nous savons que le situationnel joue autant que le dispositionnel (les caractéristiques du sujet) pour expliquer un comportement. Selon le type de contexte (social, sexuel ou de réduction de la tension), les attentes varient pour les femmes comme pour les hommes. Par exemple, l'influence du contexte sur les conséquences des ivresses des étudiants a été étudié (Clapp et coll., 2000) : le contexte-boire entre amis avec de la nourriture disponible ne donne pas suite à des problèmes importants ; le contexte-boire avec des drogues illicites disponibles occasionne des problèmes plus importants.

Certaines attentes sont donc spécifiques à certains contextes (croire que l'alcool fait décroître la tension et éveille les affects positifs dans les contextes sociaux, croire qu'il fait décroître la tension et éveille l'érotisme dans les contextes « sexuels ») qui accroissent les consommations. Or, les campagnes de prévention ne portent jamais sur ces aspects.

Ainsi, les femmes tendent à associer des expériences plus négatives au fait de boire entre amis que les hommes (une femme ivre est jugée plus négativement qu'un homme ivre ; l'alcoolisation peut parfois entraîner un rapport sexuel non désiré ; les femmes ont plus tendance à boire en réaction à un état émotionnel négatif, les hommes ont plus tendance à boire pour célébrer ou maintenir un état émotionnel positif). Autrement dit, les hommes tirent plus de bénéfices hédoniques, les femmes de bénéfices fonctionnels (Makela et Mustonen, 2000).

Les effets des attentes sur les problèmes d'alcool sont donc médiés par le genre et l'appartenance ethnique (Johnson et Glassman 1999) : l'anticipation de la perte de contrôle a plus d'effets négatifs sur les femmes et les Portoricains que sur les hommes et les Irlando-Américains.

Les attentes des parents vis-à-vis de l'alcool ont été associées à la consommation des filles mais non pas à celle des garçons. De même, les influences des attentes du pair de sexe opposé sur la consommation sont observées chez les femmes mais non pas chez les hommes (Mooney et Gilbert, 1999), ce qui rejoint la constatation classique d'une importance plus grande du relationnel dans les comportements féminins. D'autres facteurs contextuels influencent les attentes, par exemple, la taille du groupe lors d'une soirée.

### **Lien entre attentes et consommation**

Une consommation modérée d'alcool, à l'adolescence, est associée à des attentes positives (Russell et Mehrabian, 1975), c'est-à-dire qu'elle est censée produire un état émotionnel favorisant le plaisir, la dominance et l'activation. En revanche, une dose supérieure est associée à une diminution de la dominance et de l'activation, et à une faible augmentation du plaisir. Les sujets alcooliques adultes (Gustafson, 1989) attendent quant à eux des effets positifs avec des doses importantes, ce qui semble montrer une relation entre l'accoutumance et les attentes.

Une structure hiérarchique des attentes positives et négatives de type doses-effets chez les alcooliques et les associations avec l'histoire familiale d'alcoolisme ont été mises en évidence (Wiers et coll., 2000). Les quatre cas de figure (attentes positives/attentes négatives et forte dose/faible dose) existent : parmi les alcoolodépendants avec histoire familiale d'alcoolisme, il existe des attentes positives liées aux fortes doses.

Une question importante réside dans le fait de savoir si les attentes ont une valeur prédictive de l'installation et du maintien du comportement d'alcoolisation. Les diverses recherches longitudinales et transversales menées à l'adolescence comme à l'âge adulte sur ce thème font apparaître plusieurs constats.

- Une corrélation entre attentes et comportement existe mais elle est modérée (les buveurs excessifs et les buveurs dépendants ont généralement des attentes plus positives quant aux effets de l'alcool que les abstinents). Les attitudes sont plus prédictives que les attentes en ce qui concerne la quantité de la consommation (Burden et Maisto, 2000). Le fait de se restreindre (efficacité du soi pour refuser de boire) est un meilleur indicateur des problèmes d'alcool que les attentes (Connor et coll., 2000).
- La modération de la corrélation provient de facteurs sociodémographiques corrélés à l'alcoolisation.

- Les attentes prédisent mieux la quantité de la consommation d'alcool que sa fréquence.
- Les attentes positives sont plus fortement corrélées à l'usage que les attentes négatives à l'abstinence (différence entre des utilités positives à court terme et des utilités négatives à long terme ; de même, les expériences négatives étant généralement plus rares, elles sont moins « accessibles » à la mémoire lors de la décision). Néanmoins, attentes positives et négatives influencent toutes deux la fréquence et la quantité de la consommation : les attentes négatives jouent plus sur la fréquence de la consommation, les attentes positives sur la quantité bue par épisode d'alcoolisation (par exemple, dans le cas d'une attente d'amélioration de l'assertivité). Ainsi, ceux qui attendent une amélioration de l'assertivité et une levée des inhibitions sociales sont plus incités à consommer le premier verre. Ceux qui attendent un état émotionnel négatif ou une levée des inhibitions sexuelles sont davantage poussés à limiter leur consommation.
- Les attentes du type « amélioration de la sociabilité » ou « amélioration de l'humeur » semblent être celles qui sont corrélées le plus significativement aux conséquences négatives du comportement de boisson.
- La causalité ne semble pas linéaire mais circulaire (les attentes influencent le comportement qui, en retour, influence les attentes).
- Les attentes sont indépendantes de la connaissance : des étudiantes américaines qui avaient des connaissances précises sur la substance ont le même type d'attentes que celles qui avaient des connaissances moins précises.
- Au sein d'un épisode d'alcoolisation, les attentes peuvent varier avec le temps : positives au début, négatives à la fin... C'est un phénomène dynamique : on attend une réduction de la tension au début, une induction de la tension à la fin.

## Spécificité des attentes

Le lien entre l'attente relative aux effets de l'alcool et sa consommation, ainsi que le lien entre l'efficacité de soi pour refuser de boire et la consommation d'alcool sont spécifiques : les attentes relatives aux effets de l'alcool et l'efficacité de soi pour refuser de boire prédisent la consommation d'alcool mais non pas celles de tabac ou de café. Il faudra donc employer des stratégies de prévention qui prennent en compte les attentes pour chaque produit.

### Système particulier d'attentes : le modèle tension/réduction

L'alcool est supposé réduire la tension et l'anxiété. Les facteurs sociaux de stress sont donc des prédicteurs de la consommation d'alcool qui viendra réduire cette tension. Effectivement, on trouve des niveaux élevés de consommation chez les groupes vivant sous tension : panique anxieuse, phobies sociales. Il a été montré expérimentalement que l'alcool réduit le trac avant

une manifestation publique, il réduit aussi le stress cognitif (images déplaisantes) (Turrisi, 1999). La réduction de la tension est l'une des attentes principales, et les sujets atteints de troubles paniques vont croire encore plus à cette propriété anxiolytique.

La sensibilité à l'anxiété peut se fonder sur l'attention portée aux sensations corporelles (par exemple l'hyperventilation) et à la signification de menace qu'on leur donne. Les sujets anxieux boiraient donc surtout pour réduire la tension, les sujets peu anxieux pour la valeur conviviale et sociale de l'alcool.

L'utilisation de l'alcool pour la réduction de la tension pourrait même être considérée comme un facteur de risque : elle permet au sujet de ne pas développer des mécanismes de faire-face différents (et peut-être plus efficaces...). L'attente de type réduction de la tension et une faible confiance en soi-même pour refuser une consommation lors d'un état de tension se combinent pour prédire la consommation. Nous pouvons donc les associer dans un « profil d'attentes des effets de l'alcool ».

### **Attentes et conduite automobile sous l'influence de l'alcool**

Lors d'une soirée où prend place l'alcoolisation et où les sujets doivent conduire, les attentes positives (euphorie, désinhibition...) et négatives (arrestations, accidents, conflits...) sont en concurrence. Selon Devine et Rosenberg (2000), les attentes négatives ont plus de poids dans les décisions ; elles médiatisent plus la relation entre l'expérience de l'accident et les modifications du comportement (Ramsey et coll., 2000). Toutefois, d'autres observations sur les retours de discothèque (Assailly, 1995) ont montré que les craintes de l'arrestation ou de l'accident n'ont pas d'effets dissuasifs sur de nombreuses personnes, même lorsqu'elles savent qu'elles sont au-dessus de la limite.

Turrisi (1999) a analysé les facteurs cognitifs et relevant des attitudes des alternatives au comportement d'excès. À partir d'un modèle théorique de la décision, il suggère qu'il serait possible de diminuer la fréquence des excès en faisant comprendre aux sujets que l'alcool ne les aide pas tant « que ça » pour les bénéfices communicationnels qu'ils en attendent, que le moi intoxiqué n'est pas tellement plus performant que le moi sobre. Il ne s'agit pas seulement de diminuer les attentes positives de l'ivresse mais aussi d'augmenter les attentes positives vis-à-vis des alternatives à l'ivresse.

**En conclusion**, les attentes constituent un champ de recherche prometteur dans le domaine de l'étiologie psychologique des abus et des dépendances : elles sont à l'œuvre dans la construction des attitudes du sujet envers l'alcool lors du passage de l'enfance à l'adolescence ; elles permettent de mieux comprendre les différences de consommation entre les hommes et les femmes, de mieux saisir les influences du contexte sur le comportement. Elles ne

prédisent ni de manière linéaire ni à elles seules quantité et fréquence de consommation mais elles contribuent aux processus d'alcoolisation.

## BIBLIOGRAPHIE

- ASSAILLY JP. La conduite sous l'influence de l'alcool : un risque pris, mal perçu et accepté. Numéro spécial sur le risque dans les transports RTS 1995, **49** : 43-50
- ASSAILLY JP. L'évaluation d'une action de prévention précoce des consommations d'alcool, de drogues illicites et de médicaments au moyen d'une pièce de théâtre dans le Morbihan. Rapport final de convention DSCR-INRETS, 1998
- BROWN SA, GOLDMAN MS, INN A, ANDERSON LR. Expectations of reinforcement from alcohol : their domain and relation to drinking patterns. *J Cons Clin Psychol* 1980, **48** : 419-426
- BURDEN JL, MAISTO SA. Expectancies, evaluations and attitudes : prediction of college student drinking behavior. *J Stud Alcohol* 2000, **61** : 323-331
- CLAPP JD, SHILLINGTON AM, SEGARS LB. Deconstructing contexts of binge drinking among college students. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2000, **26** : 139-154
- CONNOR JP, YOUNG RM, WILLIAMS RJ, RICCIARDELLI LA. Drinking restraint versus alcohol expectancies : which is the better indicator of alcohol problems ? *J Stud Alcohol* 2000, **61** : 352-359
- DEVINE EG, ROSENBERG H. Understanding the relation between expectancies and drinking among DUI offenders using expectancy categories. *J Stud Alcohol* 2000, **61** : 164-167
- GOLDMAN MS, BROWN SA, CHRISTIANSEN BA, SMITH GT. Alcoholism and memory : broadening the scope of alcohol-expectancy research [see comments]. *Psychol Bull* 1991, **110** : 137-146
- GUSTAFSON R. Self-reported expected emotional changes as a function of alcohol intoxication by alcoholic men and women. *Psychol Rep* 1989, **65** : 67-74
- ISAACS M. Stereotyping by children of the effects of drinking on adults. *J Stud Alcohol* 1977, **38** : 913-921
- JOHNSON PB, GLASSMAN M. The Moderating effects of gender and ethnicity on the relationship between effect expectancies and alcohol problems. *J Stud Alcohol* 1999, **60** : 64-69
- JOHNSTON LD, O'MALLEY PM. Why do the nation's students use drugs and alcohol ? Self reported reasons from nine nations survey. *J Drug Issues* 1986, **16** : 29-66
- MAKELA K, MUSTONEN H. Relationships of drinking behaviour, gender and age with reported negative and positive experiences related to drinking. *Addiction* 2000, **95** : 727-736
- MOONEY DK, GILBERT BO. Predicting alcohol consumption : the influences of perceived opposite- sex peer expectancies and drinking behavior. *J Child Adolesc Subst Abuse* 1999, **9** : 73-84

- RAMSEY SE, GOGINENI A, NIRENBERG TD, SPARADEO F, LONGABAUGH R et coll. Alcohol expectancies as a mediator of the relationship between injury and readiness to change drinking behavior. *Psychol Addict Behav* 2000, **14** : 185-191
- RUSSEL JA, MEHRABIAN A. The Mediating role of emotions in alcohol use. *J Stud Alcohol* 1975, **36** : 1508-1536
- SMITH GT, GOLDMAN MS, GREENBAUM PE, CHRISTIANSEN BA. Expectancy for social facilitation from drinking: the divergent paths of high-expectancy and low-expectancy adolescents. *J Abnorm Psychol* 1995, **104** : 32-40
- STACY AW, LEIGH BC, WEINGARDT KR. Memory accessibility and association of alcohol use and its positive outcomes. *Exp Clin Psychopharmacol* 1994, **2** : 269-282
- TURRISI R. Cognitive and attitudinal factors in the analysis of alternatives to binge drinking. *J Appl Soc Psychol* 1999, **29** : 1512-1535
- WEISS W. Représentations sociales de l'alcool, du tabac et du cannabis chez les enfants et les adolescents. *Psychotropes* 1988, **4** : 35-49
- WIERS RW, HARTGERS C, VAN DEN BRINK W, GUNNING WB, SERGEANT JA. A confirmatory analysis of the hierarchical structure of positive and negative dose-related alcohol expectancies in alcoholics and the associations with family history of alcoholism. *J Stud Alcohol* 2000, **61** : 177-186
- WIERS RW, SERGEANT JA, GUNNING WB. The Assessment of alcohol expectancies in school children : measurement or modification ? *Addiction* 2000, **95** : 737-746
- ZOURBAS J, VILLERET P, MAINGUET C, TOUFFET R, BIELECKI J, RICHARD D. Études épidémiologiques prospectives par sondage d'opinion des attitudes et des comportements à l'égard des boissons alcoolisées de 1 899 écoliers de 7 ans à 11 ans des secteurs de Rennes, Saint-Malo et Fougères. *Revue de l'alcoolisme* 1985, **30** : 41-53

# 11

## Facteurs cliniques prédictifs d'abus ou de dépendance

Plusieurs facteurs cliniques sont principalement impliqués dans le risque d'abus ou de dépendance à l'alcool : le niveau de recherche de sensations, l'âge de la première consommation d'alcool et enfin la résistance aux effets de ce produit. Les troubles psychiatriques associés et le développement pubertaire précoce se présentent également comme des facteurs de risque.

### Recherche de sensations

La notion de recherche de sensations, issue des travaux de Zuckerman est évaluée à l'aide d'échelles spécifiques. La première, qui date de 1964, est un autoquestionnaire appelé « échelle de recherche de sensations ». Celle-ci individualise quatre facteurs principaux.

- La recherche de danger et d'aventure comprend, par exemple, l'item : « J'aime bien faire parfois des activités quelque peu dangereuses. »
- La recherche d'expériences nouvelles et excitantes est poursuivie, même si celles-ci sont illégales et non conventionnelles.
- La désinhibition correspond à un ensemble d'attitudes hédoniques et extraverties : l'utilisation d'alcool ou d'autres substances dans un but de désinhibition sociale, le goût des fêtes, le besoin de variété et d'expériences diverses dans la vie sexuelle... Elle comporte, par exemple, un item : « J'aime les fêtes sauvages et désinhibées. »

La susceptibilité à l'ennui regroupe des items qui impliquent une vive aversion pour la monotonie, pour toute activité routinière et répétitive, l'attrait pour l'imprévu dans les activités ou les relations, une impatience générale quand rien ne change. On peut citer l'item : « Cela m'ennuie de voir toujours les mêmes visages. »

Cette échelle permet globalement de distinguer, en fonction d'un score total et de sous-scores, les sujets dits « HS » (*High sensation seeker*), présentant un niveau élevé de recherche de sensations, des sujets dits « LS » (*Low sensation seeker*) à bas niveau de recherche de sensations. La tendance à la recherche de nouveauté et de sensations a pu être rapportée, comme l'extraversion, à un



# 11

## Facteurs cliniques prédictifs d'abus ou de dépendance

Plusieurs facteurs cliniques sont principalement impliqués dans le risque d'abus ou de dépendance à l'alcool : le niveau de recherche de sensations, l'âge de la première consommation d'alcool et enfin la résistance aux effets de ce produit. Les troubles psychiatriques associés et le développement pubertaire précoce se présentent également comme des facteurs de risque.

### Recherche de sensations

La notion de recherche de sensations, issue des travaux de Zuckerman est évaluée à l'aide d'échelles spécifiques. La première, qui date de 1964, est un autoquestionnaire appelé « échelle de recherche de sensations ». Celle-ci individualise quatre facteurs principaux.

- La recherche de danger et d'aventure comprend, par exemple, l'item : « J'aime bien faire parfois des activités quelque peu dangereuses. »
- La recherche d'expériences nouvelles et excitantes est poursuivie, même si celles-ci sont illégales et non conventionnelles.
- La désinhibition correspond à un ensemble d'attitudes hédoniques et extraverties : l'utilisation d'alcool ou d'autres substances dans un but de désinhibition sociale, le goût des fêtes, le besoin de variété et d'expériences diverses dans la vie sexuelle... Elle comporte, par exemple, un item : « J'aime les fêtes sauvages et désinhibées. »

La susceptibilité à l'ennui regroupe des items qui impliquent une vive aversion pour la monotonie, pour toute activité routinière et répétitive, l'attrait pour l'imprévu dans les activités ou les relations, une impatience générale quand rien ne change. On peut citer l'item : « Cela m'ennuie de voir toujours les mêmes visages. »

Cette échelle permet globalement de distinguer, en fonction d'un score total et de sous-scores, les sujets dits « HS » (*High sensation seeker*), présentant un niveau élevé de recherche de sensations, des sujets dits « LS » (*Low sensation seeker*) à bas niveau de recherche de sensations. La tendance à la recherche de nouveauté et de sensations a pu être rapportée, comme l'extraversion, à un

faible niveau de base d'activité cérébrale. Les « chercheurs de sensations » pourraient ainsi tenter d'élever leur niveau d'activation et d'éveil cérébral au moyen d'expériences nouvelles et complexes. Cette donnée, cependant, n'a jamais été confirmée par des travaux de neurophysiologie. Elle était un postulat de départ que les travaux ultérieurs sur la question n'ont pas vérifié.

Les travaux conduits en utilisant ce questionnaire ont permis de conclure à la fréquence particulièrement importante de cette constellation de traits chez les alcooliques les plus impulsifs, ainsi que chez les patients présentant d'autres conduites de dépendance. Les études en population générale, notamment chez des lycéens, ont permis d'établir une relation entre les scores à l'échelle de Zuckerman et la consommation moyenne de drogues ou d'alcool. La quantité d'alcool consommée par les garçons est corrélée aux facteurs « recherche de danger et d'aventure » et « désinhibition » et, chez les filles, au seul facteur « désinhibition » (Zuckerman, 1999). La recherche de sensations peut donc constituer l'un des facteurs favorisants essentiels des premières alcoolisations, notamment chez les sujets les plus jeunes (Adès, 1995).

Zuckerman (1990) résume ainsi les rapports entre alcoolisme et recherche de sensations : « Une première période, dite expérimentale ou initiale, est suscitée par la recherche de sensations dans toutes ses expressions comportementales et notamment la susceptibilité à l'ennui, la désinhibition et la recherche d'expériences. » Cette recherche de sensations (Zuckerman, 1999) détermine donc une tendance à la consommation d'alcool paroxystique et précoce chez l'adolescent ou l'adulte jeune. La période plus tardive, correspondant à l'installation de la dépendance, est moins induite par la recherche de sensations que par les nécessités adaptatives vis-à-vis de l'anxiété du sevrage, du stress et de difficultés familiales secondaires par rapport à l'alcoolodépendance. Les sujets alcoolodépendants présentant un niveau élevé de recherche de sensations sont plus sociables, ont plus confiance en eux et s'engagent plus dans des comportements risqués, stimulants ou désinhibés que les autres alcooliques. Ils sont plus souvent arrêtés pour conduite en état d'ivresse ou à la suite de bagarres. La recherche de sensations est également associée à un risque accru de polytoxicomanie, avec consommation d'alcool et de drogues illicites (Zuckerman, 1999).

Par ailleurs, toutes les formes cliniques d'alcoolisme ne sont pas également marquées par la recherche de sensations (tableau 11.1). Les alcoolismes de type II de la classification de Cloninger (Cloninger, 1996 ; Cloninger et coll., 1988 et 1996) présentent des scores de recherche de sensations plus élevés (Von Knorring et coll., 1987). Ces patients présentent aussi davantage de comportements agressifs et antisociaux, plus d'abus de drogues et de médicaments associés.

Epstein et coll. (1994) ont confirmé que les alcooliques de type II présentant une personnalité antisociale associée commencent à boire de l'alcool plus tôt, ont des scores de recherche de sensations (échelle de Zuckerman) plus élevés,

**Tableau 11.I : Différenciation des alcoolismes de type I et de type II (d'après Cloninger et coll., 1996)**

	Alcoolisme de type I	Alcoolisme de type II
Facteurs influençants	génétiques et environnementaux affecte les femmes comme les hommes	principalement génétiques affecte plus souvent les hommes
Âge habituel d'apparition	après 25 ans	avant 25 ans
Problèmes associés à l'alcool	perte du contrôle de soi-même avec la prise d'alcool ; ivresse fréquente ; sentiment de culpabilité lié à l'alcool ; la sévérité de l'abus d'alcool augmente progressivement	incapacité à l'abstinence ; prise d'alcool souvent associée à des bagarres et des arrestations ; la sévérité de l'abus d'alcool n'est pas progressive
Traits de personnalité caractéristiques	grande attention à ne pas causer de tort ; faible recherche de nouveauté ; prise d'alcool pour se libérer de l'angoisse	forte recherche de nouveauté ; prise d'alcool pour accéder à l'euphorie

signes d'« hypermasculinité » plus marqués (attitude sexuelle vis-à-vis des femmes, violence et recherche du danger).

Lejoyeux et coll. (1998) ont étudié l'impulsivité et la recherche de sensations chez les alcooliques. Cette étude a porté sur 60 patients présentant les critères du DSM-IV de dépendance alcoolique. Les sujets présentant des scores de recherche de sensations élevés selon l'échelle de Zuckerman (score global, sous-scores de désinhibition et de recherche d'expériences) présentaient plus souvent des troubles du contrôle des impulsions et notamment un trouble explosif intermittent, des conduites de jeu pathologique ou une kleptomanie (tableau 11.II). L'alcoolisme associé à un niveau élevé de recherche de sensations apparaît donc comme une forme impulsive d'addiction, marqué par la présence de troubles des conduites.

### Âge de début de la consommation d'alcool ou de l'abus d'alcool

Prescott et Kendler (1999) ont montré que la consommation précoce d'alcool était associée à un risque plus élevé d'abus et de dépendance. Leur travail a porté sur 8 746 sujets (5 091 hommes et 3 655 femmes). Leur population est issue d'une population de jumeaux et jumelles de Virginie (États-Unis). Les diagnostics d'alcoolodépendance et d'abus d'alcool ont été posés selon les critères du DSM-III-R et du DSM-IV. Ils ont montré que les sujets commençant les plus jeunes à consommer de l'alcool présentent plus de risques de devenir dépendants. Cette association entre alcoolisation précoce et risque de dépendance est plus marquée chez les filles que chez les garçons. Comparant les jumeaux entre eux, Prescott et Kendler (1999) ont montré une association

**Tableau 11.II : Niveau de recherche de sensations (selon l'échelle de Zuckerman) chez les alcooliques présentant un trouble du contrôle des impulsions\*, chez les alcooliques sans trouble du contrôle des impulsions associé et chez les témoins\*\* (d'après Lejoyeux et coll., 1998)**

Groupe de patients	Facteur général évaluant le niveau de recherche de sensations (écart type)				
	Recherche de sensations	Recherche de danger et d'aventure	Désinhibition	Intolérance à l'ennui	Recherche d'expériences
Alcoolisme + TCI	11,2 <sup>a</sup> (3,9)	7,7 (3,7)	6,2 <sup>b</sup> (2,9)	8 (2,7)	8,2 <sup>c</sup> (3,7)
Alcoolisme isolé	8,6 (4,1)	6,6 (3,4)	5 (1,8)	7 (3,2)	6,5 (3,2)
Témoins	8,96 <sup>d</sup> (2,84)	6,13 (2,89)	4,76 <sup>e</sup> (3)	7,8 (3,13)	6,23 <sup>f</sup> (2,04)

\* TCI : trouble explosif intermittent, jeu pathologique, kleptomanie

\*\* Étude réalisée sur 30 patients dans chacun des trois groupes

Statistiques : <sup>a</sup> : différence statistiquement significative entre les alcooliques avec et sans troubles du contrôle des impulsions,  $t = 2,56$ ,  $ddl = 65$ ,  $p = 0,01$  ; <sup>b</sup> : différence statistiquement significative entre les alcooliques avec et sans troubles du contrôle des impulsions,  $t = 2,023$ ,  $ddl = 47$ ,  $p = 0,04$  ; <sup>c</sup> : différence statistiquement significative entre les alcooliques avec et sans troubles du contrôle des impulsions,  $t = 2,043$ ,  $ddl = 65$ ,  $p = 0,04$  ; <sup>d</sup> : différence statistiquement significative entre les alcooliques avec troubles du contrôle des impulsions et les témoins,  $t = 2,53$ ,  $ddl = 53$ ,  $p = 0,01$  ; <sup>e</sup> : différence statistiquement significative entre les alcooliques avec troubles du contrôle des impulsions et les témoins,  $t = 1,964$ ,  $ddl = 58$ ,  $p = 0,027$  ; <sup>f</sup> : différence statistiquement significative entre les alcooliques avec troubles du contrôle des impulsions et les témoins,  $t = 2,617$ ,  $ddl = 58$ ,  $p = 0,005$

familiale dans l'âge de consommation : les paires de jumeaux homozygotes ont tendance à consommer de l'alcool pour la première fois au même âge. Ces données les incitent à encourager, en termes de politique de prévention, une attention particulière vis-à-vis de l'âge de début de consommation. Concrètement cependant, le fait de retarder l'âge du début de la consommation d'alcool ne « protégera » pas d'une éventuelle maladie alcoolique. Les auteurs notent cependant que les sujets consommant tôt de l'alcool sont ceux qui présentent le niveau le plus élevé de vulnérabilité à ce produit. Selon Prescott et Kendler (1999), les facteurs déterminants de cette vulnérabilité sont à la fois génétiques et environnementaux.

Johnson et coll. (2000) ont étudié 253 alcooliques, hommes ou femmes, demandant un traitement. Ils ont classé leurs patients en trois catégories :

- abus ou dépendance à l'alcool ayant commencé avant 20 ans ;
- abus ou dépendance à l'alcool apparaissant entre 20 et 25 ans ;
- abus ou dépendance à l'alcool après 25 ans.

Dans ces trois catégories, ils ont comparé la sévérité de l'envie de boire, les antécédents familiaux, le comportement dans l'enfance, les troubles de la personnalité, le niveau d'hostilité, l'agressivité, l'humeur et le retentissement social. Les alcoolismes ayant commencé avant 20 ans sont les plus sévères (tableau 11.III). Ces sujets ont plus d'antécédents familiaux et plus de troubles

du comportement dans l'enfance. Ils ont un niveau plus élevé d'envie de boire, de troubles du comportement et de fluctuation de l'humeur. Les troubles psychiatriques associés sont à la fois plus sévères et plus fréquents. Cette population de patients nécessite donc une intervention spécifique et des attitudes de dépistage particulières.

**Tableau 11.III : Comparaison entre les alcoolismes à début précoce et plus tardif (items significativement différents) (d'après Johnson et coll., 2000)**

	Âge de début < 20 ans	Âge de début 20 à 25 ans	Âge de début > 25 ans
Nombre de patients	90	53	110
Problèmes liés à l'alcool* (évalués à l'aide de l'échelle MAST <sup>1</sup> )	30,06	28,15	24,35
Complications médicolégales* (score de l'échelle ASI <sup>2</sup> )	0,08	0,03	0,04
Antécédents familiaux d'alcoolisme chez les hommes de la famille* **	8,48	6,64	5,32
Agressivité* (inventaire d'hostilité)	4,15	3,18	3,30
Prévalence (%) de la personnalité antisociale	18,9	17,0	6,4

\* toutes les valeurs représentent la moyenne

\*\* parent, frère ou sœur = 3 ; grand-parent, oncle ou tante = 2 ; cousin = 1

<sup>1</sup> MAST : *Michigan alcohol screening test* ; <sup>2</sup> ASI : *Addiction severity index*

## Résistance à l'alcool

Le psychiatre alcoologue Marc Schuckit a montré le poids de la résistance à l'alcool dans le risque de dépendance. Son travail a porté sur plus de 450 fils d'alcooliques et témoins sans antécédents familiaux d'alcoolisme, travaillant ou étudiant à l'université de San Diego. Âgés de 18 à 29 ans au début de l'étude (1978), ces sujets consommaient de l'alcool sans en être dépendants. La sensibilité à l'alcool a été étudiée de manière standardisée. Les effets subjectifs de l'alcoolisation ont été quantifiés à l'aide d'une échelle évaluant les sentiments d'euphorie, d'intoxication, de somnolence, de flottement et de nausée. Les effets psychomoteurs de l'alcool ont également été mesurés de manière standardisée. La prise d'alcool, effectuée en laboratoire, consistait en une ingestion de 0,75 à 1,1 ml d'éthanol par kilo de poids, dilué à 20 % et bu en 10 minutes. Au moment de la première évaluation, les sujets ayant des antécédents familiaux d'alcoolisme ont moins réagi aux effets de l'alcool. Ils ont présenté moins d'euphorie et d'impression subjective d'intoxication. Cette différence a été observée bien que les taux d'alcoolémie aient été comparables dans les deux groupes (avec et sans antécédents familiaux). Cette différence n'est pas davantage expliquée par les attentes concernant l'alcool.

Tous les sujets ont consommé l'alcool en aveugle, ne sachant pas si la boisson qui leur était servie était alcoolique ou non.

Le groupe de Schuckit a suivi ces sujets pendant plus de quinze ans. Parmi les fils d'alcooliques, 29 % sont devenus alcoolodépendants eux-mêmes, contre seulement 11 % des sujets contrôles après 8 années de suivi (Schuckit et Smith, 1996 ; Schuckit, 1998). Les auteurs ont aussi observé une forte corrélation ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,001$ ) entre la résistance aux effets de l'alcool, mise en évidence dix ans plus tôt, et le risque de présenter des symptômes d'abus ou de dépendance à l'alcool. Cette résistance ne s'accompagne pas d'un risque accru d'autres maladies psychiatriques ou de dépendance aux drogues illicites (toxicomanie). La corrélation entre les antécédents familiaux d'alcoolisme et le risque de dépendance est moins élevée ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,01$ ).

La prédisposition à l'alcoolisme chez les sujets résistants à l'alcool fait aussi intervenir des facteurs sociaux. Ceux qui, en société, « résistent » le mieux à l'alcool ont sans doute tendance à boire davantage pour se trouver dans un état d'ébriété comparable à ceux qui les entourent. Les « alcoolrésistants » ne sont pas avertis du degré de leur consommation par des signaux comportementaux comme la somnolence ou l'instabilité motrice.

Un travail plus récent de Schuckit et coll. (2000) a porté sur 38 filles d'alcooliques, âgées de 18 à 29 ans. Elles faisaient partie de l'étude COGA (*Collaborative study on the genetics of alcoholism*). Elles ont été comparées à 75 hommes ayant des antécédents familiaux d'alcoolisme et à 68 hommes n'en ayant pas. À plusieurs reprises, les sujets ont reçu 0,75 mg (femmes) ou 0,9 mg (hommes) d'alcool par kilo de poids ou un placebo (protocole contrôlé en aveugle). Les femmes et les hommes ayant des antécédents familiaux d'alcoolisme ont présenté moins de réactions lors de la consommation d'alcool. Cette « tolérance » aux effets de l'alcoolisation en cas d'antécédents génétiques d'alcoolisme est donc aussi présente chez les femmes. En l'état actuel des connaissances, les travaux de Schuckit ne permettent pas de donner une valeur pronostique et prospective à ces modifications, comme cela a été possible chez les hommes.

## Troubles psychiatriques associés

L'alcoolisme primaire regroupe toutes les formes de conduites alcooliques représentant le premier trouble installé chez le sujet (Adès 1989, 1995 ; Adès et Lejoyeux, 1997). La survenue de troubles psychiatriques associés, postérieurs au début de l'alcoolisme, incite à les considérer comme secondaires à la conduite alcoolique. L'alcoolisme secondaire implique la coexistence de la conduite alcoolique et de troubles psychiatriques, quelle qu'en soit la nature, antérieurs au début de la conduite d'abus d'alcool ou d'alcoolodépendance. Les troubles psychiatriques en cas d'alcoolisme secondaire sont indépendants de l'alcoolisme et notamment présents lors de périodes de sevrage prolongé.

Les conduites alcooliques véritablement secondaires à un trouble psychiatrique sont relativement rares, à l'exception des alcoolismes secondaires à un accès maniaque, à une dépression chez la femme ou à une phobie sociale. La présence de troubles psychiatriques associés à la conduite de dépendance est un facteur de gravité supplémentaire de la conduite addictive. Ceci a été démontré, par exemple, pour la dépression (Brown et coll., 1995 ; Schuckit et coll., 1997). La présence d'une dépression accentue la désinsertion familiale. Par ailleurs, la dépression de l'alcoolique majore le risque suicidaire, pérennise la dépendance (automédication de l'humeur dépressive par l'alcool) et entrave les entreprises thérapeutiques (absence de motivation, interactions négatives des chimiothérapies antidépressives et de l'alcool). En pratique, l'association d'un trouble psychiatrique à l'alcoolisme impose une prise en charge intégrée et simultanée des pathologies psychiatriques et addictives. Un travail prospectif récent a confirmé l'importance d'une prise en charge simultanée et intégrée des deux troubles (alcoolisme et trouble psychiatrique) (Ho et coll., 1999).

## Développement pubertaire précoce

Dick et coll. (2000) ont montré que la puberté précoce est un facteur de risque d'alcoolodépendance. Leur travail a porté sur des cohortes de jumelles finlandaises. Ils ont étudié chez chacune de ces jumelles l'âge des premières règles. Ils leur ont également fait passer des questionnaires concernant leur consommation de tabac et d'alcool. L'âge d'apparition des règles était distribué de manière « normale » chez les 1 894 femmes de leur cohorte. Dans cette cohorte, 11 % avaient eu leurs règles avant 12 ans, 29 % à 12 ans, 37 % à 13 ans et 23 % à 14 ans ou plus tard (tableau 11.IV). L'âge moyen était de 12,8 années pour les premières règles. Les jeunes filles ayant eu leurs règles avant 11 ans étaient considérées comme présentant une puberté précoce. Elles avaient également tendance à consommer plus tôt de l'alcool et à boire de plus grandes quantités de boissons alcooliques. Les auteurs suggèrent donc que les jeunes filles ayant eu leur puberté plus tôt que la moyenne pourraient

**Tableau 11.IV : Consommation d'alcool et âge des premières règles (d'après Dick et coll., 2000)**

Âge d'apparition des règles	Type de consommation d'alcool (%)	
	hebdomadaire	Inférieure à une fois par an ou jamais
Avant 11 ans	11,5	23,0
Avant 12 ans	11,3	25,7
Avant 13 ans	9,1	25,6
Avant 14 ans	5,2	38,1

être à risque d'un usage plus précoce de l'alcool et éventuellement d'une consommation abusive. Cette donnée, suggérée à partir de cette étude, n'a cependant jamais été confirmée par un travail prospectif.

**En conclusion**, parmi les déterminants cliniques les mieux validés du risque d'abus d'alcool figurent la tendance à chercher des sensations, la résistance aux effets de l'alcool – surtout en cas d'antécédents familiaux de dépendance –, la consommation précoce d'alcool et, dans une moindre mesure, la présence d'une puberté précoce. Il n'est pas certain qu'en l'état actuel des connaissances, ces déterminants soient assez robustes pour permettre d'identifier un groupe de sujets à risque sur lequel devrait porter une action de prévention. Les données publiées incitent cependant à diriger de manière prioritaire l'information et la vigilance clinique à l'attention de ces sujets. Le seul sous-groupe chez lequel une intervention pourrait être préventive est celui des hommes ou des femmes, adolescents ou adultes jeunes, qui cumulent plusieurs de ces facteurs de risque. Un adolescent « tenant bien » l'alcool, ayant des antécédents de conduites de dépendance dans sa famille et utilisant la consommation de substances psychoactives comme moyen de connaître de nouvelles expériences et de lutter contre l'ennui apparaît particulièrement à risque d'un usage abusif d'alcool.

## BIBLIOGRAPHIE

- ADÈS J. Les relations entre alcoolisme et pathologie mentale. Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française, LXXXVI<sup>e</sup> session, tome III, Éditions Masson, Paris 1989
- ADÈS J. Conduites de dépendance et recherche de sensations. *In* : Dépendance et conduites de dépendance. BAILLY D, VÉNISSE JL eds, Éditions Masson, Paris 1995 : 147-166
- ADÈS J, LEJOYEUX M. Alcoolisme et psychiatrie. Collection Médecine et psychothérapie, Éditions Masson, Paris 1997
- BROWN SA, INABA RK, GILLIN JC, SCHUCKIT MA, STEWART MA, IRWIN MR. Alcoholism and affective disorder : clinical course of depressive symptoms. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 45-52
- CLONINGER CR. Assessment of the impulsive-compulsive spectrum of behavior by the seven-factor model of temperament and character. *In* : Impulsivity and Compulsivity. OLDHAM JM, HOLLANDER E, SKODOL AE eds, American psychiatric press, Washington, USA, 1996 : 59-95
- 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
- CLONINGER CR, SIGVARDSSON S, BOHMAN M. Type I and type II alcoholism : an update. *Alcohol Health Res World* 1996, **20** : 18-23



- DICK DM, ROSE RJ, VIKEN RJ, KAPRIO J. Pubertal timing and substance use : associations between and within families across late adolescence. *Dev psychol* 2000, **36** : 180-189
- EPSTEIN EE, GINSBURG BE, HESSELBROCK VM, SCHWARZ JC. Alcohol and drug abusers subtyped by antisocial personality and primary or secondary depressive disorder. *Ann N Y Acad Sci* 1994, **708** : 187-201
- HO AP, TSUANG JW, LIBERMAN RP, WANG R, WILKINS JN et coll. Achieving effective treatment of patients with chronic psychotic illness and comorbid substance dependence. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 1765-1770
- JOHNSON BA, CLONINGER CR, ROACHE JD, BORDNICK PS, RUIZ P. Age of onset as a discriminator between alcoholic subtypes in a treatment-seeking outpatient population. *Am J Addict* 2000, **9** : 17-27
- LEJOYEUX M, FEUCHÉ N, LOI S, SOLOMON J, ADÈS J. Impulse-control disorders in alcoholics are related to sensation-seeking and not to impulsivity. *Psychiatry Res* 1998, **81** : 149-155
- PRESCOTT CA, KENDLER KS. Age of first drink and risk for alcoholism : a noncausal association. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 101-107
- SCHUCKIT MA. Biological, physiological and environmental predictors of the alcoholism risk : a longitudinal study. *J Stud Alcohol* 1998, **59** : 485-494
- SCHUCKIT MA, SMITH TL. An 8-year follow-up of 450 sons of alcoholic and control subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 202-210
- SCHUCKIT MA, TIPP JE, BUCHOLZ KK, NURNBERGER JI Jr, HESSELBROCK VM et coll. The Life-time rates of three major mood disorders and four major anxiety disorders in alcoholics and controls. *Addiction* 1997, **92** : 1289-1304
- SCHUCKIT MA, SMITH TL, KALMIJN J, TSUANG J, HESSELBROCK V, BUCHOLZ K, for the Collaborative study on the genetics of alcoholism (COGA). Response to alcohol in daughters of alcoholics : a pilot study and a comparison with sons of alcoholics. *Alcohol Alcohol* 2000, **35** : 242-248
- VON KNORRING L, VON KNORRING AL, SMIGAU L, LINDBERG U, EDHOLM M. Personality traits in subtypes of alcoholics. *J Stud Alcohol* 1987, **48** : 523-527
- ZUCKERMAN M. The Psychophysiology of sensation-seeking. *J Pers* 1990, **58** : 313-339
- ZUCKERMAN M. Vulnerability to psychopathology. A biopsychosocial model. Chapter 6 : Substance abuse and dependence and pathological gambling disorders. American psychological association, Washington 1999 : 255-317

## 12

## Questionnaires et marqueurs biologiques d'alcoolisation

Les troubles liés à l'alcool sont probablement encore largement sous-estimés par la population générale et par les professionnels de santé. Pourtant l'entretien dirigé permettant l'évaluation de la consommation d'alcool en quantité, situation et fréquence, l'emploi de questionnaires validés et l'utilisation réfléchie des marqueurs biologiques d'alcoolisation doivent permettre une estimation correcte des conduites d'alcoolisation.

L'utilisation d'un marqueur biologique et/ou d'un questionnaire en alcoologie nécessite de se poser la question préalable de ce que l'on en attend (tableau 12.1). La passation d'un questionnaire, la proposition d'un dosage, le choix du marqueur, la fréquence des évaluations sont guidés par ce préalable indispensable.

**Tableau 12.1 : Intentionnalité de l'utilisation des marqueurs biologiques et des questionnaires en alcoologie**

Repérage	Repérage des sujets dont les habitudes d'alcoolisation feraient courir le risque de développer un trouble lié à l'alcool (troubles liés à l'utilisation d'alcool : abus et dépendance, troubles induits par l'alcool)
	Repérage des sujets dont les habitudes d'alcoolisation feraient courir le risque de développer une alcoolopathie somatique
	Repérage de l'alcoolisation dans l'enquête étiologique d'un trouble somatique ou psychiatrique aigu ou chronique
	Repérage des sujets dont les habitudes d'alcoolisation pourraient être à l'origine d'une incapacité à effectuer certaines tâches : aptitude
	Repérage des personnes présentant un abus ou une dépendance à l'alcool
Prise en charge	Élément de <i>feedback</i> motivationnel dans la prise en charge
	Élément d'évaluation du maintien de l'abstinence chez l'alcoolodépendant
	Évaluation de la gestion de la consommation en cas de consommation à risque
Expertise médico-légale	Évaluation des stratégies thérapeutiques employées, notamment de nouvelle thérapeutique
	Accidentologie
	Criminologie

## Questionnaires

Les outils de recueil et de suivi de la consommation d'alcool (Société française d'alcoologie, 2001) et les questionnaires font partie des méthodes de repérage des personnes présentant ou en voie de présenter des problèmes avec l'alcool, ainsi que de celles qui justifient une évaluation plus avant de leur mode de consommation (Bohn et coll., 1995). Idéalement, ces méthodes ne doivent pas identifier uniquement les personnes présentant un syndrome d'abus ou de dépendance mais également les personnes en amont de ces troubles liés à l'utilisation de l'alcool, afin qu'elles bénéficient d'interventions précoces. Deux questionnaires sont largement utilisés en France : l'AUDIT (*Alcohol use disorders test*) et le DETA (diminuer, entourage, trop, alcool). Un troisième, le SMAST (*Short Michigan alcoholism screening test*), l'est moins. L'analyse de la littérature, quant à la pertinence de l'utilisation des questionnaires, est difficile parce que de nombreuses publications font référence à une terminologie alcoologique non validée (*alcoholism, alcohol problems, heavy drinkers, chronic alcohol abuse, excessive alcohol consumption, alcoholics, alcohol consumption, problems drinking*). Nous ne rendons compte dans ce qui suit que des travaux utilisant la terminologie employée par le *National institute on alcohol abuse and alcoholism* (NIAAA), l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'*American psychiatric association* (APA) (tableau 12.II).

**Tableau 12.II : Catégories et définitions des modalités de consommation d'alcool (d'après Fiellin et coll., 2000)**

Catégories	Sources	Définition
Usage modéré	NIAAA	Homme : consommation inférieure ou égale à 2 verres par jour Femme : consommation inférieure ou égale à 1 verre par jour Si âge > 65 ans : consommation inférieure ou égale à 1 verre par jour
Usage à risque	NIAAA	Homme : consommation supérieure à 14 verres par semaine ou à 4 verres par occasion Femme : consommation supérieure à 7 verres par semaine ou à 3 verres par occasion
Hazardous drinking (usage à risque)	OMS	Consommation à risque de complications
Harmful drinking (usage à problèmes)	OMS	La consommation est responsable de dommages physiques ou psychologiques

## AUDIT

L'AUDIT (Saunders et coll., 1993) a été développé par l'Organisation mondiale de la santé à partir d'une population de 2 000 sujets. Il a été validé aussi bien en population générale qu'en populations spécifiques. L'AUDIT (tableau 12.III) explore les douze derniers mois de la vie de l'individu. Les

personnes dont le mode de consommation risque de causer des dommages dans le futur, tant au plan de la santé physique que de la santé mentale, ainsi que celles présentant un pattern de consommation déjà responsable de problèmes (Allen et coll., 1997). En effet, dans l'esprit des auteurs de l'AUDIT, les *early-stage problem drinkers* peuvent être appréhendés selon deux groupes. Le premier est fait des « *hazardous* » drinkers qui n'ont pas encore de problèmes avec leur consommation d'alcool mais qui ont un mode de consommation à risque de problèmes. Le second est composé de ceux qui présentent déjà des troubles liés à leur consommation d'alcool, sans pour autant être dépendants.

L'AUDIT est le plus souvent utilisé comme instrument de dépistage à 1 facteur (score des 10 items de 0 à 40). L'OMS a retenu qu'un score supérieur ou égal à 8 chez l'homme et à 7 chez la femme est évocateur d'un mésusage actuel d'alcool. Bien évidemment, un seuil plus élevé donne une meilleure spécificité, au détriment de la sensibilité. Certains suggèrent qu'un score supérieur à 12 chez l'homme et supérieur à 11 chez la femme serait en faveur d'une dépendance à l'alcool (Société française d'alcoologie, 2001). À ce propos, il faut souligner que la proposition d'utiliser un score de l'AUDIT pour dépister la dépendance ne doit pas conduire à un détournement de l'usage de l'outil. Certes évocateur, le diagnostic doit être confirmé par des outils construits à cet effet (critères DSM, par exemple). L'utilisation de l'AUDIT comme instrument de dépistage à 1 facteur est rendue possible du fait de la consistance et de la cohérence interne de l'outil. Néanmoins, trois dimensions sensiblement différentes sont explorées par ce questionnaire :

- la première est une évaluation de la fréquence et de la quantité consommée, sorte de « consommation déclarée d'alcool » (questions 1, 2, 3). Une version abrégée du questionnaire, l'AUDIT C, ne retient que cette dimension. Pour Gordon et coll. (2001), les trois premières questions de l'AUDIT sont suffisantes si l'objectif est de repérer les buveurs d'alcool à risque sur un plan quantitatif (16 verres et plus chez les hommes ; 12 verres et plus chez les femmes par semaine) ;
- la seconde est une évaluation de la dépendance (questions 4, 5, 6) ;
- les quatre dernières questions (questions 7, 8, 9, 10) concernent les problèmes rencontrés du fait de la consommation d'alcool.

#### **Validation en population générale**

L'AUDIT a été validé aussi bien en population générale (Fiellin et coll., 2000 ; Aertgeerts et coll., 2001) qu'en populations spécifiques.

Fiellin et coll. (2000) ont établi une revue des études sur le dépistage par questionnaires, publiées entre 1966 et 1998, auprès de la population de médecine générale. Pour les auteurs, l'AUDIT est le questionnaire le plus pertinent dans l'identification des sujets présentant une alcoolisation à risque avec une sensibilité comprise entre 51 % et 97 % et une spécificité comprise entre 78 % et 96 %, alors que le DETA est plus adapté dans le repérage de

**Tableau 12.III : Questionnaire AUDIT**

Questions	Score				
	0	1	2	3	4
1. Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?	Jamais	Une fois par mois ou moins	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	Au moins 4 fois par semaine
2. Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?		3 ou 4	5 ou 6	7 ou 8	10 ou plus
3. Avec quelle fréquence buvez-vous six verres ou davantage lors d'une occasion particulière ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque
4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque
5. Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque
6. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu besoin d'un premier verre pour pouvoir démarrer après avoir beaucoup bu la veille ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque
7. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque
8. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque
9. Avez-vous été blessé ou quelqu'un d'autre a-t-il été blessé parce que vous aviez bu ?	Non		Oui, mais pas au cours de l'année écoulée		Oui, au cours de l'année
10. Un parent, un ami, un médecin ou un autre soignant s'est-il inquiété de votre consommation d'alcool ou a-t-il suggéré que vous la réduisiez ?	Non		Oui, mais pas au cours de l'année écoulée		Oui, au cours de l'année
Total					

l'abus et de la dépendance. Aertgeerts et coll. (2001) ont complété, auprès de 1 992 patients consultants de médecine générale, le *Composite international diagnostic interview* permettant le diagnostic d'abus ou de dépendance, selon les critères du DSM-III-R. Des questionnaires, notamment l'AUDIT et le CAGE (DETA), et des dosages biologiques (GGT, VGM, ASAT, ALAT et acide urique) ont été réalisés. Les auteurs concluent que les questionnaires, et notamment l'AUDIT, sont tout à fait adaptés au dépistage des personnes présentant des troubles liés à l'alcool, tout en donnant l'opportunité de nouer un dialogue avec les patients sur leur consommation d'alcool. En revanche, les tests de laboratoire ne sont pas conseillés comme tests de dépistage de l'abus et de la dépendance.

### **Validation en populations spécifiques**

L'AUDIT a été également testé en populations spécifiques.

- Chez les jeunes, Aertgeerts et coll. (2000) retrouvent 14,1 % de troubles liés à l'utilisation de l'alcool, selon les critères du DSM-IV, dans une population de jeunes gens âgés en moyenne de 18 ans : l'AUDIT, avec un *cut off* à 6, a une sensibilité de 80 % et une spécificité de 78 %. Chung et coll. (2000) retrouvent, avec un *cut off* à 4, une sensibilité de 94 % et une spécificité de 80 % chez l'adolescent.
- En prévention routière, Conley (2001) auprès d'une population de 126 multirécidivistes de conduite sous l'emprise de l'alcool (*Driving under the influence*), montre que l'AUDIT, avec un *cut off* à 8, est capable d'identifier 80 % de la population ayant un problème avec l'alcool.
- Dans la population des malades mentaux, Dawe et coll. (2000) ont montré que l'AUDIT, avec un *cut off* à 8, a une sensibilité de 87 % et une spécificité de 90 % dans la détection des troubles liés à l'utilisation de l'alcool chez 71 schizophrènes (32,4 % de troubles liés à l'utilisation de l'alcool et 23,9 % de dépendance). Karno et coll. (2000) discutent de l'utilité d'interpréter l'AUDIT dans ses versions à 1, 2 ou 3 facteurs (différenciant ainsi le niveau de consommation, la dépendance et les problèmes rencontrés par la consommation d'alcool) dans ce type de population.
- Chez la femme enceinte, une étude de la littérature de 1966 à 1997 (Bradley et coll., 1998) montre que l'AUDIT est susceptible de repérer les femmes enceintes présentant une conduite d'alcoolisation à risque (plus de deux verres par jour selon les critères des auteurs) et les femmes présentant un syndrome d'abus ou de dépendance à l'alcool.

### **DETA**

Traduction française du questionnaire CAGE (*Cut off, Annoyed, Guilty, Eye opener*) proposé par Ewing (1984), le DETA (acronyme de « diminuer, entourer, trop et alcool ») comprend quatre questions résolument orientées vers la recherche d'un mésusage d'alcool et explore la vie entière du sujet (tableau 12.IV). La revue de Fiellin et coll. (2000) suggère que le CAGE est

adapté à la détection des troubles liés à l'utilisation de l'alcool (dépendance ou abus), avec une sensibilité comprise entre 43 % et 94 % et une spécificité comprise entre 70 % et 97 %, sa performance dans la détection d'alcoolisation à risque en population générale étant moindre que celle de l'AUDIT. Cette dernière observation a été également faite chez le sujet âgé (Adams et coll., 1996), chez l'adolescent (Aertgeerts et coll., 2000) ainsi que par l'étude européenne en population générale de Aertgeerts et coll., 2001. Le questionnaire DETA, qui est peu coûteux en temps, simple d'application et très largement validé, semble donc mieux adapté au repérage de l'abus et de la dépendance que de l'alcoolisation à risque (Fiellin et coll., 2000). La version française de ce questionnaire a été validée en 1988 à l'hôpital Beaujon (Ramirez et coll., 1990).

**Tableau 12.IV : Questionnaire DETA**

---

1. Avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation de boissons alcoolisées ?
  2. Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ?
  3. Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez trop ?
  4. Avez-vous déjà eu besoin d'alcool dès le matin pour vous sentir en forme ?
- 

Le CAGE a été modifié pour son utilisation en populations spécifiques, notamment les jeunes et les femmes enceintes :

- chez les jeunes, Aertgeerts et coll. (2000) suggèrent de remplacer la question 2 du questionnaire CAGE : « Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ? », par une question dérivée directement d'un des critères DSM-IV de l'abus : « Avez-vous souvent été sous l'emprise de l'alcool dans des situations telles que conduire une bicyclette, une automobile, un bateau ou travailler sur une machine ? », plus adaptée à ce type de population. Ce faisant, et dans ce type de population, le CAGE modifié (CUGE, acronyme de : *Cut down, under influence, guilty feelings, eye opener*) aurait des potentialités de détection supérieures au CAGE. Cette moindre sensibilité du questionnaire CAGE dans ses potentialités de dépistage des problèmes liés à l'alcool chez l'adolescent a été également rapportée par Chung et coll. (2000) qui soulignent la supériorité de l'AUDIT. Les auteurs s'interrogent néanmoins sur la nécessité de développer des questionnaires spécifiques en direction des adolescents et des adultes jeunes, rejoignant en cela les préoccupations d'Aertgeerts et coll. (2000) ;
- chez les femmes enceintes, le CAGE a montré sa faible sensibilité de repérage de l'abus et de la dépendance (Bradley et coll., 1998). Une version modifiée du CAGE a été proposée dans laquelle la question « Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez trop ? » a été remplacée par une question concernant la tolérance à l'alcool : « Combien de verres vous faut-il pour ressentir les effets de l'alcool ? » (« *How many drinks does it take to make you feel high ?* »). Il s'agit du questionnaire T-ACE (Sokol et coll., 1989).

## Autres questionnaires

### SMAST

Cette version abrégée (*s = short*) du questionnaire MAST (*Michigan alcoholism screening test*) existe dans des versions en 25 ou 13, voire 10 items (tableau 12.V). Elle est donc beaucoup plus difficile à utiliser en médecine courante. Ce questionnaire possède de bonnes capacités à repérer les malades de l'alcool, en particulier les alcoolodépendants.

**Tableau 12.V : Questionnaire SMAST**

	Score des réponses	
	Oui	Non
Pensez-vous que vous consommez de l'alcool en quantité plus que la normale ?	0	2
Vos proches vous ont-ils déjà fait des reproches au sujet de votre consommation d'alcool ?	1	0
Vous êtes-vous déjà senti coupable au sujet de votre consommation d'alcool ?	1	0
Est-ce que vos amis et vos proches parents pensent que vous êtes un buveur normal ?	0	2
Arrivez-vous toujours à stopper votre consommation d'alcool quand vous le voulez ?	0	2
Avez-vous déjà assisté à une réunion d'anciens buveurs pour un problème d'alcool ?	5	0
Est-ce que l'alcool a déjà créé des problèmes entre vous et votre conjoint(e) ?	2	0
Avez-vous déjà eu des problèmes professionnels à cause de votre consommation d'alcool ?	2	0
Avez-vous déjà négligé vos obligations, votre famille ou votre travail, pendant deux jours de suite et plus en raison de votre consommation d'alcool ?	2	0
Avez-vous demandé de l'aide ou conseil à autrui au sujet de votre consommation ?	5	0
Avez-vous déjà été hospitalisé en raison de votre consommation d'alcool ?	5	0
Avez-vous déjà été arrêté, ne serait-ce que quelques heures en raison d'un état d'ivresse ?	2	0
Avez-vous déjà été inculpé d'ivresse au volant ?	2	0
Total		

### T-ACE et TWEAK

La majorité des publications concernant le dépistage des conduites d'alcoolisation à risque chez les femmes enceintes n'ont pas été traduites ni *a fortiori* validées en France. Pourtant, pour nombre d'auteurs, dont Chang et coll. (1999), l'amélioration du repérage des grossesses à risque du fait d'une alcoolisation passe en partie par l'utilisation de tels questionnaires. Deux d'entre eux, le T-ACE et le TWEAK, s'avèrent particulièrement pertinents chez les femmes enceintes. Ils n'existent pas en langue française.

Le T-ACE est un questionnaire à 4 items (*Tolerance, Annoy, Cut down, Eye opener*) développé spécifiquement pour la pratique obstétricale (Sokol et coll., 1989), et qui aborde de manière indirecte la consommation d'alcool puisqu'il



s'enquiert de la tolérance aux effets de l'alcool, des conséquences psychologiques de la consommation et de l'avis de l'entourage concernant cette consommation. Plusieurs études (Chang, 2001 ; Russel et coll., 1994 et 1996) ont confirmé, auprès d'une large population, l'intérêt de l'utilisation du T-ACE dans le repérage de l'alcoolisation des femmes enceintes. Dans une étude auprès d'un large échantillon de 4 743 femmes enceintes, Russel et coll. (1994) attribuent au T-ACE une sensibilité de 83 % et une spécificité de 75 % pour un *cut off* à 1, et une sensibilité de 70 % et une spécificité de 85 % pour un *cut off* à 2. Notons la pertinence du critère tolérance du T-ACE dans sa capacité à repérer les conduites d'alcoolisation potentiellement dommageables. Dans ses recommandations concernant la consommation d'alcool durant la grossesse, le *Royal college of obstetricians and gynaecologists* (1996) considère que le questionnaire T-ACE est la manière la plus efficace de détecter une consommation excessive d'alcool. Pour les auteurs, un *cut off* à 2 points est susceptible de détecter 70 % des buveuses excessives durant la grossesse, ce qui fait de cette méthode un moyen de repérage supérieur aux marqueurs biologiques. La valeur de ce questionnaire, comparée au MAST et au CAGE par Chang (2001), est présentée dans le tableau 12.VI.

**Tableau 12.VI : Comparaison du T-ACE, du CAGE et du MAST dans l'identification de la consommation à risque (1 verre ou plus par jour) durant la grossesse (d'après Chang, 2001)**

Instrument	<i>Cut off</i>	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
T-ACE	2	69	89
CAGE	2	38	92
MAST	5	36	96

Le développement du questionnaire TWEAK aurait également montré sa supériorité sur le CAGE quant à la détection des femmes à risque d'alcoolisation dommageable (Chang et coll., 1998), mais n'apporte pas d'amélioration dans la détection par rapport au T-ACE. Ce questionnaire qui comporte cinq questions formant l'acronyme TWEAK (*Tolerance, Worried, Eye opener, Amnesia (K) cut down*) inclut des items du MAST, du CAGE et du T-ACE. Il a été développé pour évaluer les risques de consommation d'alcool chez les femmes enceintes. Dans l'étude précédemment citée de Russel et coll. (1994), incluant 4 743 femmes afro-américaines d'un niveau socio-économique bas, la sensibilité et la spécificité du TWEAK sont respectivement évaluées à 79 % et 83 %, dans son aptitude à repérer une consommation de 14 verres au cours d'une semaine normale avant la grossesse.

En ce qui concerne les outils disponibles pour le clinicien français, il semble que le CAGE et le DETA français soient moins sensibles que le T-ACE en l'absence d'un item de tolérance (Chang et coll., 1998). L'AUDIT, quant à lui,

nécessite d'aménager à la baisse la valeur du *cut off* pour améliorer sa sensibilité (Bradley et coll., 1998). La large diffusion du questionnaire AUDIT laisse penser qu'il devrait, dans un proche avenir, faire partie des stratégies d'évaluation courante en médecine. Il conviendrait alors de travailler à la définition de la valeur du score prédictif de l'AUDIT chez la femme enceinte (Chang, 2001), avant de penser au développement de nouveaux outils.

## Marqueurs biologiques

De nombreux paramètres biologiques ont été proposés comme marqueurs de l'alcoolisation. Certains sont utilisés très couramment (tableau 12.VII) : le dosage d'alcool dans le sang et dans l'air expiré, le dosage de la gamma-glutamyltransférase (GGT), les transaminases ASAT, ALAT, le ratio ASAT/ALAT et le volume globulaire moyen (Allen et Litten, 2001). L'introduction du dosage de la transferrine désialylée (*carbohydrate-deficient transferrin* : CDT) dans les pratiques en France est plus récente, bien que proposée depuis 25 ans (Stibler et coll., 1978). L'utilisation de la mesure GGT associée à celle du VGM est fréquente en France et donne une meilleure efficacité du dépistage que l'utilisation d'un seul marqueur.

Certains marqueurs font l'objet de recherches (Bean et coll., 2001 ; Schellenberg et Nalpas, 2001). Il s'agit du dosage des adduits formés entre l'acétaldéhyde et les protéines sériques (*Whole blood associated acetaldehyde* – WBAA), des auto-anticorps anti-adduits circulants, de l'hémoglobine acétaldéhydée (HbAch), de l'acétate sanguin, de l'aspartate aminotransférase mitochondriale (ASTm), de l'acide hyaluronique, du 5-hydroxytryptophol, de la bêta-hexosaminidase et du score EDAC (*Early detection of alcohol consumption score*). L'EDAC est un score composite qui s'appuie sur le regroupement et le traitement informatique de 36 constantes biologiques de dosage courant habituellement modifiées par la consommation d'alcool. Les marqueurs biologiques sont des marqueurs d'alcoolisation et, bien évidemment, ce ne sont en aucun cas des marqueurs de dépendance. Ils peuvent éventuellement être considérés comme des marqueurs d'usage à risque, voire d'abus, dans la mesure où la modification de certains d'entre eux ne se produit que lorsque la consommation d'alcool est supérieure à la quantité encore considérée comme sans risque, ou lorsque la modification des marqueurs témoigne déjà d'une alcoolopathie.

Un autre score composite a été proposé par Sillanaukee et Olsson (2001) : le G-CDT. La prescription du dosage d'un marqueur biologique de l'alcoolisation peut répondre à plusieurs intentions (tableau 12.VII). La majorité des auteurs estiment que leur emploi en aveugle, dans une optique de dépistage ou de détermination d'aptitude non intégrée à une démarche globale de prise en charge, est globalement de peu d'utilité (Aertgeerts et coll., 2001). À

**Tableau 12.VII : Marqueurs biologiques de la consommation importante d'alcool (d'après Allen et Litten, 2001)**

	Avantages	Inconvénients	Cut off	Coût
CDT <i>Carbohydrate deficient transferrin</i>	Sensibilité de modérée à haute* Marqueur de rechute Excellente spécificité Demi-vie de 15 jours	Faible sensibilité chez la femme et l'adolescent Test coûteux Méthodologie sophistiquée	Variable selon la méthode : 6 % CDT en RIA**	Élevé
GGT Gamma-glutamyltransférase	Sensibilité de modérée à haute* Mise en œuvre facile Bonne acceptabilité	Nombreux faux positifs Mauvais indicateur de rechute	50 UI/L	Faible
ASAT Aspartate aminotransférase	Demi-vie de 2 à 3 semaines Dosage facile Bonne acceptabilité	Faible sensibilité Nombreux faux positifs	45 UI/L	Faible
ALAT Alanine aminotransférase	Demi-vie de 2 à 3 semaines Dosage facile Bonne acceptabilité	Faible sensibilité Nombreux faux positifs	50 UI/L	Faible
VGM Volume globulaire moyen	Faible coût Bonne acceptabilité	Faible sensibilité Beaucoup de faux positifs Longue demi-vie (plusieurs mois)	98 %	Faible

\* dans la capacité à distinguer les alcooliques des abstinents et des buveurs sociaux modérés ; \*\* *radio-immunoassay*

l'inverse, leur utilisation fait partie des stratégies de prise en charge alcoolique (Allen et Litten, 2001) en tant qu'éléments de *feedback* motivationnel, d'éléments d'évaluation du maintien de l'abstinence chez l'alcoolodépendant (Borg, 1996) et de la gestion de la consommation chez le buveur à risque. Leur emploi en évaluation des stratégies thérapeutiques employées, notamment en cas d'évaluation de nouvelle thérapeutique, semble également pertinent (Allen et coll., 1997).

### Indicateurs d'une alcoolisation récente

Plusieurs méthodes permettent le dépistage d'une consommation récente d'alcool, chacune présentant ses propres avantages.

#### **Méthodes enzymatiques et chromatographiques**

La prise d'alcool peut être confirmée par le dosage de l'éthanol dans les liquides biologiques (sang, urine, air expiré, salive), par des méthodes enzymatiques ou chromatographiques (Deveaux, 1998). En clinique, le dosage de l'éthanol se fait en utilisant des méthodes dites enzymatiques, ces méthodes étant rapides, automatisables et bon marché. Ces méthodes mesurent la formation du NADH à partir du NAD, sous l'action d'une alcool déshydrogénase (Malandain et coll., 1997). L'exactitude, la sensibilité et surtout la

spécificité de ces méthodes ne sont pas toutes identiques et sont réservées au diagnostic clinique. Elles ne sont pas utilisées dans un cadre médico-légal (circulation routière, autopsies). Dans ce cas, seule la chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme (CPG/DIF) est utilisable : cette méthode est officielle depuis 1986 (Journal officiel, 1986) et c'est la méthode de référence acceptée internationalement (Deveaux, 1999).

### **Dosage de l'éthylglucuronide**

La conjugaison de l'acétaldéhyde (premier métabolite de l'éthanol) avec l'acide glucuronique conduit à la formation d'un métabolite mineur, l'éthylglucuronide, que l'on retrouve dans le sérum, l'urine et les cheveux (Schmitt et coll., 1997). L'éthylglucuronide est encore détectable dans le sang 6 à 18 heures après la dernière ingestion de boisson alcoolique.

### **Mesure du ratio 5-HTOL/5-HIAA**

Le 5-hydroxytryptophol (5-HTOL) urinaire, catabolite de la sérotonine, a été proposé comme marqueur de la consommation récente d'alcool (Voltaire et coll., 1992). À l'état basal dans le sang, le taux de 5-HTOL est de 1 % à 5 % de celui de l'acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA). Dans l'urine, il atteint moins de 1 % de celui de 5-HIAA (Schellenberg et Nalpas, 2001). Les taux de 5-HTOL et de 5-HIAA augmentent de manière très importante après consommation d'aliments riches en sérotonine. C'est pourquoi, dans le dépistage de l'alcoolisation, les résultats sont préférentiellement exprimés par le rapport 5-HTOL/5-HIAA. En effet, lors de la consommation d'alcool, le rapport 5-HTOL/5-HIAA augmente du fait d'une baisse du 5-HIAA et d'une augmentation du 5-HTOL. Le mécanisme physiopathologique suggéré qui sous-tend ces modifications est une compétition entre l'acétaldéhyde et le 5-HIAL (5-hydroxyindole-3-acétique) pour la formation de 5-HIAA et l'induction enzymatique de l'alcool déshydrogénase (ADH), par l'augmentation du rapport NADH/NAD. L'intérêt du rapport 5-HTOL/5-HIAA est qu'il reste élevé dans les urines jusqu'à 20 heures après la dernière prise d'alcool et alors que la détection de l'alcool ne se fait plus dans le sang ou l'urine. Ainsi, pour certains, la mesure du ratio 5-HTOL/5-HIAA est une voie intéressante dans le dépistage d'une consommation récente d'alcool, alors que celui-ci n'est plus détectable dans les liquides biologiques (Jones et Helander, 1999 ; Kroke et coll., 2001). Notons que le traitement par disulfirame augmente de manière importante le rapport par inhibition de l'acétaldéhyde déshydrogénase.

### **Indicateurs d'une alcoolisation continue**

Plusieurs marqueurs biologiques sont reconnus comme pertinents pour détecter des conduites d'alcoolisation.

### ***Gamma-glutamyltransférase sérique***

La gamma-glutamyltransférase (Whitfield, 2001) sérique est le marqueur biologique d'alcoolisation dont le dosage est le plus prescrit en France. Cette glycoprotéine enzymatique est impliquée dans le passage transmembranaire d'acides aminés qui intervient dans le métabolisme du glutathion. La consommation d'alcool, soit par le biais d'une induction de la synthèse de la gamma-glutamyltransférase (GGT), soit par la libération sérique du contenu des hépatocytes, notamment en cas de cytolyse, est susceptible de conduire à une augmentation du taux de GGT sérique. Ce taux de GGT ne peut en aucun cas être corrélé avec une estimation d'alcoolisation. De plus, faire la part entre une simple alcoolisation et une alcoolopathie, notamment une hépatopathie constituée, nécessite de s'entourer d'autres examens des fonctions hépatiques (cliniques, biologiques, morphologiques). Le dosage de la GGT est parfaitement standardisé (une variété de kits commerciaux employant des méthodes colorimétriques en cinétique ou en point final sont disponibles) et de faible coût.

Le problème principal de l'utilisation de la GGT, dans une optique de repérage de conduites d'alcoolisation, est sa faible spécificité (Sillanauke et Olsson, 2001). En effet, de nombreuses conditions sont susceptibles d'augmenter le taux de l'enzyme circulant. Il en est ainsi de toute hépatopathie d'autre cause que l'alcoolisation, de pathologie des voies biliaires, de la prise de médicaments inducteurs enzymatiques, de la stéatose induite par l'obésité, le diabète ou l'hypertriglycéridémie. Mais l'enzyme peut également voir son taux augmenter en cas de trouble extra-hépatique : pathologie thyroïdienne, notamment hyperthyroïdie, maladies pancréatiques, affections cardiaques et broncho-pulmonaires, polyarthrite rhumatoïde... De plus, certains sujets présentent un taux de GGT élevé sans qu'aucune étiologie, y compris l'alcoolisation, ne soit retrouvée. La fréquence, la durée et le profil de l'alcoolisation requis pour provoquer une augmentation des concentrations de GGT ne sont toujours pas bien établis, même s'il est habituellement convenu qu'une alcoolisation quotidienne supérieure à 80 g par jour durant au moins trois semaines est nécessaire pour augmenter le taux de GGT sérique (Société française d'alcoologie, 2001). Hoeksema et De Bock (1993), ayant sélectionné des études publiées entre 1984 et 1993 sur une population rencontrant des problèmes avec l'alcool, attribuent à la GGT une sensibilité comprise entre 39 % et 90 % et une spécificité comprise entre 37 % et 94 %. La vulnérabilité individuelle et notamment hépatique à l'alcoolisation est un facteur crucial à prendre en compte dans l'interprétation des résultats. Néanmoins, puisque la GGT est un indicateur de souffrance hépatique, son dosage peut répondre à un certain nombre de demandes du prescripteur. Le considérer comme marqueur d'aptitude ou indicateur biologique « d'alcoolisme » dans le cadre médico-légal est abusif et inadéquat, en l'absence d'autres paramètres cliniques et biologiques.

**Aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT)**

L'aspartate aminotransférase (ASAT) et l'alanine aminotransférase (ALAT) sont également utilisées comme marqueurs biologiques d'une alcoolisation chronique. Les concentrations sériques de ces enzymes augmentent en cas d'alcoolisation et sont plus volontiers considérées comme un indice de souffrance hépatique et notamment de cytolyse. Le rapport ASAT/ALAT peut être utilisé pour distinguer une hépatopathie liée à l'alcool d'une autre hépatopathie. Comme la valeur de l'ASAT est souvent plus grande que le valeur de l'ALAT dans les hépatopathies alcooliques, un rapport supérieur à 1 suggère que l'alcool pourrait être à l'origine de l'hépatopathie (Allen et Litten, 2001). Hoeksema et De Bock (1993), sur la base d'études publiées entre 1984 et 1993 et portant sur des populations rencontrant des problèmes avec l'alcool, attribuent à l'ASAT une sensibilité comprise entre 48 % et 69 % et une spécificité comprise entre 68 % et 91 %. Ils attribuent au rapport ASAT/ALAT une sensibilité comprise entre 69 % et 87 % et une spécificité comprise entre 46 % et 85 %, quand il est supérieur à 1, et une sensibilité à 19 % et une spécificité à 99 % quand il est supérieur à 2. Des kits commerciaux sont utilisés pour déterminer la valeur de ces enzymes et sont basés sur la détermination colorimétrique ou ultraviolette du produit de la réaction, la formation de celui-ci étant proportionnelle à l'activité de l'enzyme.

**Volume globulaire moyen**

La détermination de la taille des globules rouges se fait avec des techniques de cytométrie de flux, mesurant facilement et de manière peu coûteuse le volume globulaire moyen (VGM). L'augmentation du volume globulaire moyen se rencontre dans les myélodysplasies, les déficiences en folates et en vitamine B12 et dans l'hypothyroïdie. Mais la cause la plus fréquente de l'augmentation du VGM est l'alcoolisation, probablement du fait de l'action directe de l'alcool sur la maturation des érythroblastes. Une macrocytose sans anémie est évocatrice d'étiologie alcoolique. Compte tenu de la demi-vie longue du globule rouge (40 jours), le VGM n'est pas très sensible aux changements significatifs de la conduite d'alcoolisation (Sharpe, 2001). Cependant, avec un *cut off* à 98, c'est un des marqueurs pertinents de l'alcoolisation au long cours (Allen et Litten, 2001). Hoeksema et De Bock (1993) attribuent au VGM une sensibilité comprise entre 25 % et 87 % et une spécificité comprise entre 60 % et 99 %.

**Dosage de la CDT**

Stibler et coll. (1978) ont rapporté l'existence d'une bande protéique anormale, identifiée comme étant une fraction de transferrine partiellement désialylée, dans le liquide céphalorachidien et dans le sérum de sujets alcooliques. Le dosage de la CDT (*Carbohydrate-Deficient Transferrin*) a ainsi été proposé comme examen de repérage de l'alcoolisation. La transferrine est une bêtaglycoprotéine de 80 000 daltons présentant plusieurs niveaux d'hétérogénéité. Si l'alcool ne semble pas affecter la synthèse de la chaîne

polypeptidique, il affecte sa glycosylation en diminuant l'activité des enzymes responsables de celle-ci (mannosyl transférase, galactosyl transférase et sialyl transférase) et en augmentant l'activité sialidase (Xin et coll., 1995). La CDT reflète plutôt la consommation d'alcool des deux dernières semaines. Chez les alcooliques (pour revue Schellenberg et Murray, 2000) en début de traitement, la sensibilité moyenne est de 72 % contre 59 % pour la GGT. Avec des seuils de consommation de 24 g à 80 g/jour, la GGT et la CDT ont des sensibilités voisines peu élevées, de l'ordre de 0,43. La CDT apparaît plus sensible que la GGT chez les sujets jeunes (Sillanaukee et coll., 1998). La sensibilité de la CDT apparaît meilleure, à seuil de consommation alcoolique identique, chez les sujets alcooliques que chez les sujets abuseurs asymptomatiques. La spécificité moyenne de la CDT est 92 % pour les sujets dont la consommation varie de 5 g à 60 g par jour. Elle est supérieure à 85 % quand le seuil de consommation est inférieur à 40 g/jour. Au cours des maladies hépatiques, la spécificité de la CDT reste élevée, avec une valeur de 91 %, alors que celle de la GGT est basse (36 %).

Il a également été montré que la variation de la valeur de la CDT, à la différence de celle de la GGT, est un bon témoin de la consommation d'alcool chez les sujets en bonne santé et chez les sujets alcooliques. La CDT détecte mieux les sujets à consommation irrégulière et la GGT, ceux à consommation régulière (consommation moyenne quotidienne de 80 g). La littérature avance qu'une exposition de 50 g à 80 g/jour durant 15 jours augmente le taux de CDT chez 81 % à 94 % des sujets. Pour la GGT, une exposition supérieure à 80 g/jour pendant plusieurs semaines est nécessaire. On souligne néanmoins l'extrême variabilité individuelle de modification de ces marqueurs à l'exposition. La décroissance de la CDT au cours du sevrage est observée chez tous les patients ayant une CDT initiale élevée et la majorité de ceux dont la valeur de CDT est inférieure à la valeur seuil (Planche et coll., 1997). La normalisation s'effectue en 2 à 4 semaines (Sillanaukee et coll., 1999).

#### **Détermination de scores composites**

La détermination de scores composites a également été proposée. La diminution du taux de l'urée et du nombre de plaquettes, et l'augmentation du taux des triglycérides et de la bilirubine conduisent à évoquer la prise d'alcool en cas d'anomalies. Un score composite a été proposé dans la détection des conduites d'alcoolisation (EDAC : *Early detection of alcohol consumption score*) à partir d'examens biologiques usuels (Bean et coll., 2001). Ce modèle permet de distinguer 98 % des sujets ayant une forte consommation et 95 % des sujets à consommation plus faible. Sillanaukee et Olsson (2001) ont proposé un score composé des résultats de CDT et de GGT, sur la base de ces paramètres. Ce modèle est appelé G-CDT et défini ainsi :  $G\text{-CDT} = 0,8 \ln(GGT) + 1,3 \ln(CDT)$ . Les sensibilités et spécificités moyennes de ce modèle sont de 75 % et 93 % pour la G-CDT, 58 % et 94 % pour la CDT, et 55 % et 90 % pour la GGT, concernant les hommes. Elles sont de 68 % et 96 % pour la G-CDT, 40 % et 94 % pour la CDT et 52 % et 96 % pour la GGT, en ce qui

concerne les femmes. Ce nouveau marqueur est donc simple à prendre en compte. Il différencie les sujets à forte consommation des sujets à consommation occasionnelle.

### Indicateurs chez les femmes enceintes

Tous les marqueurs ne présentent pas la même fiabilité.

#### **GGT et VGM**

La GGT et le VGM restent des marqueurs de référence. Sarkola et coll. (2000) comparent l'utilité de la CDT, du ratio CDT/transferrine, de l'hémoglobine acétaldéhyde, du VGM et de la GGT dans le suivi de femmes consommatrices d'alcool durant la grossesse. L'étude inclut 44 femmes consommant de l'alcool et/ou des drogues, parmi lesquelles 13 femmes consommant plus de 8 verres/semaines, vues pendant la 8<sup>e</sup> et la 24<sup>e</sup> semaine de gestation, et 62 femmes non consommatrices comme témoins. Cette étude met en évidence que 8 consommatrices sur 13 ont donné naissance à un enfant porteur de FAE (*Fœtal alcohol effects*). Le VGM et l'activité de la GGT sont plus élevés chez les femmes consommant plus de 8 verres par semaine que chez les femmes consommant moins de 8 verres par semaine. Le VGM et l'activité de la GGT sont également plus élevés chez les femmes donnant naissance à des enfants porteurs de FAE, comparativement aux femmes ayant donné naissance à des enfants apparemment sains.

#### **CDT et transferrine acétaldéhyde**

La CDT et la transferrine acétaldéhyde ne sont pas corrélées avec la consommation d'alcool et l'apparition de FAE. De plus, elles sont augmentées par la grossesse, alors que le ratio CDT/transferrine diminue, la valeur de référence de la CDT étant beaucoup plus élevée durant la grossesse (33 U/l) que chez les femmes non enceintes (26 U/l) (Sarkola et coll., 2000). Cette limite dans l'utilisation de la CDT durant la grossesse a été également relevée par Stauber et coll. (1996), Grimsrud (1997), suggérant l'utilisation du % CDT chez les femmes enceintes. Dans une récente revue de la littérature concernant les marqueurs biologiques de l'alcoolisation des femmes enceintes du *National institute on alcohol abuse and alcoholism* (Bearer, 2001), l'auteur conclut à l'utilité du développement de nouveaux marqueurs biologiques.

Il apparaît que les marqueurs biologiques classiques sont susceptibles de dépister avec les mêmes sensibilité et spécificités qu'en population générale les conduites d'alcoolisation chez les femmes enceintes. En revanche, les consommations d'alcool déjà potentiellement dangereuses ne peuvent pas être détectées.



### Nouvelles méthodes de détection

Les potentialités de liaison de l'acétaldéhyde avec les protéines intra- et extracellulaires ont conduit au développement d'hypothèses physiopathologiques concernant la toxicité de l'éthanol *via* son premier métabolite, et à de nouvelles méthodes de détection de la consommation. La détection des auto-anticorps anti-adduits appartient encore au domaine de la recherche, et serait le témoin d'alcoolopathie potentielle ou actuelle (Viitala et coll., 2000). La liaison de l'acétaldéhyde avec l'hémoglobine a conduit à proposer le dosage de l'hémoglobine acétaldéhydée (HbAch) (Sillanaukee et coll., 1991), par analogie avec l'hémoglobine glycosylée. Le WBAA mesure quant à lui les adduits présents dans le sang total (Bean et coll., 2001). Ces méthodes ne sont pas disponibles pour une pratique courante en France. L'utilisation d'un marqueur biologique de l'alcoolisation nécessite en préalable de se poser la question de ce que l'on attend du dosage : dépistage d'une alcoolisation masquée potentiellement dangereuse pour l'individu et/ou la société ? dépistage d'une alcoolopathie potentielle ou constituée ? outil de prise en charge en tant que *feedback* motivationnel et d'évaluation du soin ? La proposition d'un dosage, le choix du marqueur, la fréquence des évaluations seront guidés par ce préalable indispensable.

**En conclusion**, l'utilisation d'un marqueur biologique de l'alcoolisation nécessite au préalable de se poser la question de ce que l'on attend du dosage : dépistage d'une alcoolisation masquée potentiellement dangereuse pour l'individu et/ou la société ? dépistage d'une alcoolopathie potentielle ou constituée ? outil de prise en charge en tant que *feedback* motivationnel et d'évaluation du soin ? La proposition d'un dosage, le choix du marqueur, la fréquence des évaluations seront guidés par ce préalable indispensable, le problème crucial en matière de consommation d'alcool étant de pouvoir nouer un dialogue quant à son mode d'utilisation. L'alcool étant un produit de distribution et d'usage courants, un certain nombre de règles d'utilisation peuvent être énoncées, de risques encourus évalués et de dommages induits repérés. La fonction majeure des questionnaires standardisés et des marqueurs biologiques est la promotion de ce dialogue autour de la consommation d'alcool, dans une relation d'aide au sujet consommateur.

### BIBLIOGRAPHIE

ADAMS WL, BARRY KL, FLEMING MF. Screening for problem drinking in older primary care patients. *Jama* 1996, **25** : 1964-1967

AERTGEERTS B, BUNTINX F, BANDE-KNOPS J, VANDERMEULEN C, ROELANTS M et coll. The Value of CAGE, CUGE, and AUDIT in screening for alcohol abuse and dependence among college freshmen. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 53-57

- AERTGEERTS B, BUNTINX F, ANSOMS S, FEVERY J. Screening properties of questionnaires and laboratory tests for the detection of alcohol abuse or dependence in a general practice population. *Br J Gen Pract* 2001, **51** : 206-217
- ALLEN JP, LITTEN RZ, FERTIG JB, BABOR T. A Review of research on the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 613-619
- ALLEN JP, LITTEN RZ. The Role of laboratory tests in alcoholism treatment. *J Subst Abuse Treat* 2001, **20** : 81-85
- BEAN P, HARASYMIW J, PETERSON CM, JAVORS M. Innovative technologies for the diagnosis of alcohol abuse and monitoring abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 309-316
- BEARER CF. Markers to detect drinking during pregnancy. *Alcohol Res Health* 2001, **25** : 210-218
- BOHN MJ, BABOR TF, KRANZLER HR. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) : validation of a screening instrument for use in medical settings. *J Stud Alcohol* 1995, **56** : 423-432
- BORG S. Treatment of alcohol dependence : experiences of using biological markers in monitoring and prevention of relapse. *Alcohol Alcohol* 1996, **31** : 621-624
- BRADLEY KA, BOYD-WICKIZER J, POWELL SH, BURMAN ML. Alcohol screening questionnaires in women : a critical review. *Jama* 1998, **280** : 166-171
- CHANG G. Alcohol-screening instruments for pregnant women. *Alcohol Res Health* 2001, **25** : 204-209
- CHANG G, WILKINS-HAUG L, BERMAN S, GOETZ MA, BEHR H, HILEY A. Alcohol use and pregnancy : improving identification. *Obstet Gynecol* 1998, **91** : 892-898
- CHANG G, GOETZ MA, WILKINS-HAUG L, BERMAN S. Identifying prenatal alcohol use : screening instruments versus clinical predictors. *Am J Addict* 1999, **8** : 87-93
- CHUNG T, COLBY SM, BARNETT NP, ROHSENOW DJ, SPIRITO A, MONTI PM. Screening adolescents for problem drinking : performance of brief screens against DSM-IV alcohol diagnoses. *J Stud Alcohol* 2000, **61** : 579-587
- CONLEY TB. Construct validity of the MAST and AUDIT with multiple offender drunk drivers. *J Subst Abuse Treat* 2001, **20** : 287-295
- DAWE S, SEINEN A, KAVANAGH D. An Examination of the utility of the AUDIT in people with schizophrenia. *J Stud Alcohol* 2000, **61** : 744-750
- DEVEAUX M. Alcool éthylique. In : Toxicologie et pharmacologie médicolégales. KINTZ P ed, Elsevier Option/Bio, Paris 1998 : 111-126
- DEVEAUX M. L'alcool. In : Alcool, médicaments, stupéfiants et conduite automobile. MURA P ed, Elsevier Option/Bio, Paris 1999 : 3-19
- EWING JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *Jama* 1984, **252** : 1905-1907
- FIELLIN DA, REID MC, O'CONNOR PG. Screening for alcohol problems in primary care : a systematic review. *Arch Intern Med* 2000, **160** : 1977-1989

GORDON AJ, MAISTO SA, MCNEIL M, KRAEMER KL, CONIGLIARO RL, KELLEY ME, COMGLIARO J. Three questions can detect hazardous drinkers. *J Fam Pract* 2001, **50** : 313-320

GRIMSRUD K. Increased carbohydrate-deficient transferrin during pregnancy and relation to sex hormones : %CDT will not yield false positive results. *Alcohol Alcohol* 1997, **32** : 537-538

HOEKSEMA HL, DE BOCK GH. The value of laboratory tests for screening and recognition of alcohol abuse in primary care patients. *J Fam Pract* 1993, **37** : 268-276

JONES AW, HELANDER A. Time course and reproducibility of urinary excretion profiles of ethanol, methanol, and the ratio of serotonin metabolites after intravenous infusion of ethanol *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 1921-1926

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE. Arrêté du 6 mars 1986 relatif à la technique de la recherche et du dosage d'alcool dans le sang, 16 mars 1986 : 4365

KARNO M, GRANHOLM E, LIN A. Factor structure of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in a mental health clinic sample. *J Stud Alcohol* 2000, **61** : 751-758

KROKE A, KLIPSTEIN-GROBUSCH K, HOFFMANN K, TERBECK I, BEING H, HELANDER A. Comparison of self-reported alcohol intake with the urinary excretion of 5-hydroxytryptophol : 5-hydroxyindole-3-acetic acid, a biomarker of recent alcohol intake. *Br J Nutr* 2001, **85** : 621-627

MALANDAIN H, BOURDON JH, CANO Y, CAPOLAGHI B, DAVID P et coll. Etude multicentrique du dosage automatisé de l'éthanolémie par méthode enzymatique *Toxicorama* 1997, **3** : 157-69

PLANCHE F, HOURCADE F, ALBUISSON E, MEUNIER MN, PLANCHE R, REYNAUD M. Dosage de la carbohydrate deficient transferrin : diagnostic des patients alcooliques dépendants à gamma GT normales. *Alcoologie* 1997, **19** : 407-412

RAMIREZ D, DARNE B, LOMBRAIL P, ATHUIL L, CRNAC J et coll. Prévalence des maladies alcooliques dans un hôpital universitaire de la banlieue parisienne. *Presse Med* 1990, **19** : 1571-1575

ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. Alcohol consumption and pregnancy. *RCOG guideline* n° 9, 1996

RUSSELL M, MARTIER SS, SOKOL RJ, MUDAR P, BOTTOMS S, JACOBSON S, JACOBSON J. Screening for pregnancy risk-drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18** : 1156-1161

RUSSELL M, MARTIER SS, SOKOL RJ, MUDAR P, JACOBSON S, JACOBSON J. Detecting risk drinking during pregnancy : a comparison of four screening questionnaires. *Am J Public Health* 1996, **86** : 1435-1439

SARKOLA T, ERIKSSON CJ, NIEMELA O, SILLANAUKEE P, HALMESMAKI E. Mean cell volume and gamma-glutamyl transferase are superior to carbohydrate-deficient transferrin and hemoglobin-acetaldehyde adducts in the follow-up of pregnant women with alcohol abuse. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000, **79** : 359-366

SAUNDERS JB, AASLAND OG, BABOR TF, DE LA FUENTE JR, GRANT M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) : WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption - II.

- SCHMITT G, DROENNER P, SKOPP C, ADERJAN R. Ethyl glucuronide concentration in serum of human volunteers, teetotalers, and suspected drinking drivers. *J Forensic Sci* 1997, **42** : 1099-1102
- SCHELLENBERG F, MOURRAY H. La transferrine déficiente en hydrates de carbone : quoi de neuf 20 ans plus tard ? *Ann Biol Clin* 2000, **58** : 298-309
- SCHELLENBERG F, NALPAS B. Marqueurs périphériques, perspectives d'avenir. *Pathol Biol* 2001, **49** : 775-780
- SHARPE PC. Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence. *Ann Clin Biochem* 2001, **38** : 652-654
- SILLANAUKEE P, SEPPA K, KOIVULA T. Effect of acetaldehyde on hemoglobin : HbA1ach as a potential marker of heavy drinking. *Alcohol* 1991, **8** : 377-381
- SILLANAUKEE P, AALTO M, SEPPA K. Carbohydrate-deficient transferrin and conventional alcohol markers, as indicators for brief intervention among heavy drinkers in primary health care. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 892-896
- SILLANAUKEE P, PONNIO M, SEPPA K. Sialic acid : new potential marker of alcohol abuse. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 1039-1043
- SILLANAUKEE P, OLSSON U. Improved diagnostic classification of alcohol abusers by combining carbohydrate-deficient transferrin and G-glutamyl transferase. *Clin Chem* 2001, **47** : 681-685
- SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ALCOOLOGIE. Recommandations pour la pratique clinique. Les conduites d'alcoolisation. Lecture critique des classifications et définitions. Quel objectif thérapeutique ? Pour quel patient ? Sur quels critères ? *Alcoologie et addictologie* 2001, **23** suppl. 4
- SOKOL RJ, MARTIER SS, AGER JW. The T-ACE questions : practical prenatal detection of risk drinking. *Am J Obstet Gynecol* 1989, **160** : 863-868 ; discussion 868-870
- STAUBER RE, JAUK B, FICKERT P, HAUSLER M. Increased carbohydrate-deficient transferrin during pregnancy : relation to sex hormones. *Alcohol Alcohol* 1996, **31** : 389-392
- STIBLER H, ALLGULANDER C, BORG S, KJELLIN KG. Abnormal microheterogeneity of transferrin in serum and cerebrospinal fluid in alcoholism. *Acta Med Scand* 1978, **204** : 49-56
- VOLTAIRE A, BECK O, BORG S. Urinary 5-hydroxytryptophol : a possible marker of recent alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1992, **16** : 281-285
- VIITALA K, MAKKONEN K, ISRAEL Y, LEHTIMAKI T, JAAKKOLA O et coll. Autoimmune responses against oxidant stress and acetaldehyde-derived epitopes in human alcohol consumers. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 1103-1109
- WHITFIELD JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001, **38** : 263-355
- XIN Y, LASKER SM, LIEBER CS. Serum carbohydrate-deficient transferrin : mechanism of increase after chronic alcohol intake. *Hepatology* 1995, **22** : 1462-1468

# 13

## Place du médecin généraliste dans la prévention

La place du médecin généraliste est centrale, incontournable, et difficile. Les médecins généralistes sont en contact annuellement avec 75 % de la population française (Reynaud et Parquet, 1999). Ils occupent donc une place privilégiée pour le repérage des patients ayant un problème avec l'alcool.

Cette place est également incontournable car beaucoup d'études ont démontré l'efficacité de ce repérage précoce. Celui-ci permet en effet de proposer systématiquement un conseil simple et codifié de réduction du risque alcool dans une optique de prévention secondaire.

Enfin, elle est difficile car une consultation de médecin généraliste associe plusieurs motifs de consultation (Aguzzoli et coll., 1994). La place de la prévention et du dépistage en médecine générale est peu reconnue par les pouvoirs publics. La perception de la prise en charge thérapeutique des conduites d'alcoolisation rapportée par les médecins généralistes est celle d'un traitement long, aux résultats toujours acquis laborieusement, souvent partiels et rarement définitifs.

Les recherches dans ce domaine se sont beaucoup développées au cours des dix dernières années et sont synthétisées dans deux revues récentes (Fiellin et coll., 2000 ; Babor et Higgins-Biddle, 2000). Les interventions brèves (en moyenne cinq minutes), initialement utilisées chez les individus à risque de développer des dommages liés à la consommation excessive, ont été validées chez les individus repérés le plus souvent en médecine générale (Huas et Pessione, 1999 ; Tomson et coll., 1998).

### Caractéristiques générales des interventions brèves

Le concept de risque alcool et la stratification de celui-ci en terme de populations est illustré par la pyramide de Skinner (Skinner et coll., 1981). Quatre niveaux sont identifiables parmi les consommateurs d'alcool.

- Les usagers à « faible risque » sont ceux dont la consommation, qu'elle soit occasionnelle ou quotidienne, n'atteint pas le seuil de risque ni ne provoque de conséquences morbides ou relationnelles.

- Les usagers à risque sont des sujets dont la consommation est supérieure ou égale à un seuil au-delà duquel le risque de développer un dommage est significativement augmenté.
- Les usagers nocifs sont définis par l'existence d'au moins un dommage patent d'ordre médical, psychique ou social induit par l'alcool et aussi par l'absence de dépendance psychique ou physique à l'alcool.
- Les usagers nocifs avec dépendance ou alcoolodépendance, définis par leur conduite d'alcoolisation, sont caractérisés par une perte de la maîtrise de leur consommation.

Théoriquement, les interventions brèves s'inscrivent dans une philosophie générale de la réduction du risque ; elles s'adressent donc à toutes les catégories définies précédemment. Si des travaux ont évalué leur indication chez les malades les plus sévères (alcoolodépendants) (Mattick et Jarvis, 1994), les interventions brèves ont été néanmoins principalement validées chez les usagers à risque et les usagers nocifs sans alcoolodépendance. La définition de la cible pose le problème crucial de celui du repérage qui est intimement lié à celui de l'intervention brève (OMS, 1980).

Le principe très général d'une intervention brève est d'apporter, à un sujet en danger, un conseil opérant dont l'effet à long terme devrait lui permettre d'induire un changement durable de son comportement vis-à-vis de l'alcool. La brièveté de l'intervention est imposée par une triple préoccupation : clarté du message, acceptabilité du contenu pour l'émetteur (le soignant) et pour le receveur (le soigné), applicabilité pratique d'une démarche « systématique » dans les conditions d'exercice habituelles de la médecine ou des soins primaires.

### **Description**

La littérature présente une grande variabilité sur le contenu des « interventions brèves », cette brièveté étant définie de façon relative (par rapport aux schémas du traitement de la dépendance alcoolique, par nature complexe et prolongé). On parle aussi bien, dans ce cadre, d'interventions « ultra-brèves » et d'interventions « minimales », que de sessions de trois ou quatre séances d'une demi-heure. Le tronc commun de ces modalités d'intervention est une approche cognitivo-comportementale qui fait du patient le principal acteur de son changement, bien que la conduite de la discussion aboutissant au repérage soit à l'initiative du soignant.

Le contenu d'une intervention brève, par nature variable d'une étude ou d'une pratique à l'autre, présente cependant de nombreux points permanents pour assurer son acceptabilité par les soignants comme par les patients. Une intervention brève comporte habituellement :

- une évaluation de la relation du sujet à l'alcool ; l'AUDIT (*Alcohol use disorders test*) permet cette évaluation en soins de premier recours de façon simple et reproductible ;

- une information sur les effets aigus et chroniques de la consommation d'alcool sur la santé ;
- des recommandations autour des seuils de prudence ;
- des suggestions de diverses tactiques tendant à réduire la consommation d'alcool ;
- une revalorisation du rôle du patient dans l'entreprise de réduction.

Un modèle d'attitude favorise un rapport thérapeutique efficace dans le cadre général des interventions brèves. Il s'agit d'une technique d'entretien dénommée par l'acronyme « Frames » (*Feedback, responsibility advice, menu, empathy, self-efficacy*, Tableau 13.1) par leurs auteurs (Bien et coll., 1993). Il s'agit plus d'un procédé mnémotechnique que d'une vraie méthode de travail visant à guider l'entretien. Des outils d'intervention existent en français, grâce à une collaboration entre le Comité français d'éducation pour la santé (CFES), l'Association nationale de prévention de l'alcoolisme (Anpa) et la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM).

**Tableau 13.1 : Entretien « Frames »**

<i>Feedback</i>	Restitution au patient de l'information relative à la fréquence et à la quantité de sa consommation d'alcool
<i>Responsability</i>	La responsabilité du changement de comportement appartient exclusivement au patient, et notamment pas au thérapeute
<i>Advice</i>	Un conseil de modération est clairement donné au patient
<i>Menu</i>	Un choix ou menu offrant différentes options relatives à la quantité, au délai et au rythme de la consommation d'alcool est donné au patient
<i>Empathy</i>	Le thérapeute fait preuve d'empathie, il évite la condescendance, les jugements de valeur et valorise les efforts et les acquis du patient
<i>Self-efficacy</i>	Le patient est le chef d'orchestre de son traitement, dont le succès lui revient entièrement

## Évaluation

Les interventions brèves sont intimement liées à deux notions essentielles :

- le repérage des individus chez qui la consommation d'alcool entraîne des risques importants ou provoque des problèmes pour la santé ou le comportement ;
- la réduction de ce risque au moyen d'un conseil standardisé court et généralement applicable.

Pour réaliser ce double objectif dans un souci de rentabilité, des interventions diverses ont été développées depuis une vingtaine d'années. Ces interventions préviennent la survenue de dommages, notamment en soins primaires ou spécifiquement chez les individus à risque. Elles peuvent également être curatives sur des dommages déjà induits. Leur efficacité a été largement testée par des essais dont certains sont randomisés. Malgré une hétérogénéité des résultats liée à la variabilité des contenus (intensité, durée, objectifs), ces

interventions peuvent être considérées comme efficaces pour réduire durablement la consommation d'alcool, donc les dommages qui lui sont liés.

L'importance des travaux d'évaluation tient probablement aux pionniers de ces techniques qui ont d'emblée associé des travaux de validation à leurs développements (Babor et Grant, 1992). Si l'importance des populations à qui elles s'adressent est un atout majeur pour un travail d'évaluation, trois principaux obstacles méthodologiques ont été souvent rencontrés.

- Le critère de jugement principal (le pourcentage de réduction de la consommation) est d'appréciation parfois difficile.
- Le nombre important de perdus de vue – 10 % à 50 % selon les travaux (Higgins-Biddle et coll., 1997) – diminue la valeur de signification statistique.
- L'importance de « l'effet repérage » sur la réduction de la consommation augmente considérablement le bénéfice du groupe contrôle dans les essais randomisés (Poikolainen, 1999).

Toutefois, de nombreux travaux randomisés ont été effectués (Romelsjö et coll., 1989 ; Tomson et coll., 1998 ; Burge et coll., 1997 ; Wallace et coll., 1988) dans des populations diverses : femmes (Scott et Anderson, 1990), femmes enceintes (Chang et coll., 1999), patients recrutés par médias (Heather et coll., 1987), patients recrutés chez des médecins généralistes (Babor et Grant, 1992 ; Kristenson et coll., 1983 ; Aalto et coll., 2000 ; Richmond et coll., 1995) ou population générale (Anonyme, 1996 ; Nilssen, 1991), personnes âgées (Goldberg et coll., 1994). Deux méta-analyses récentes concluent globalement à leur efficacité pour réduire la consommation d'alcool à six mois chez les femmes, avec une homogénéité acceptable (Poikolainen, 1999 ; Wilk et coll., 1997). Les résultats chez l'homme sont d'interprétation plus difficile, principalement en raison de défauts d'uniformité des études analysées. De plus, des études de coût-bénéfice sont venues renforcer le concept en validant sa rentabilité (effet conséquent sur un grand nombre avec un investissement relativement faible) (Heather, 1996). Ces techniques validées sont dotées d'instruments disponibles (Gomel et coll., 1998 ; Wutzke et coll., 2001 ; Fleming et coll., 2000). Ces derniers auteurs ont fait une analyse coût-bénéfice d'un essai comparatif randomisé, avec suivi de 12 mois dans 17 centres de soins ambulatoires du Wisconsin, comprenant les cabinets de 64 médecins internistes ou généralistes (tableau 13.II). Les patients ont été répartis en deux groupes de façon aléatoire, soit dans un groupe témoin, soit dans un groupe où ils ont reçu un conseil médical minimal avec deux entretiens à un mois d'intervalle, suivis de rappels téléphoniques. Les principaux critères de jugement clinique ont été l'utilisation des ressources sanitaires et la modification de la consommation d'alcool et des événements liés à l'intempérance. Les coûts ont été considérés du point de vue du centre de soin et du patient (perte salariale). Les bénéfices ont concerné l'utilisation des ressources sanitaires, les actions en justice et les accidents de voiture.

304 Les résultats de cette analyse (Fleming et coll., 2000) ont démontré, d'une part, que la réduction de la consommation d'alcool chez les patients ayant



**Tableau 13.II : Rapport coût-bénéfice des interventions brèves (d'après Fleming et coll., 2000)**

Coût total par patient – intervention (dépistage initial, évaluation, sessions de formations personnels, téléphone)	165,65 \$
Coût pour les patients (déplacement, perte de temps de travail)	38,97 \$
Coût total de l'intervention	205 \$
Économie liée à la diminution de l'utilisation des ressources sanitaires	523 \$
Économie liée à la diminution des actions en justice et des accidents de la route	629 \$
Bénéfice total	1151 \$ par patient (p = 0,009)
Bénéfice net	947 \$ par patient
Rapport bénéfice – coût	56 263 \$ pour 10 000 \$ investis

bénéficié de l'intervention a été supérieure à celle notée chez les patients du groupe témoin, d'autre part, que le nombre de jours d'hospitalisation a été moins élevé. Enfin, le nombre des accidents de voiture et de délits a diminué sans que la différence soit toutefois significative statistiquement.

Cette étude apporte des preuves supplémentaires de l'efficacité d'une intervention précoce auprès des buveurs excessifs non dépendants pour modifier leur comportement. Ce travail est particulièrement intéressant en soins primaires, du fait du dépistage opportuniste et de la simplicité de l'intervention.

Une allocation de ressources en soins primaires permet de réaliser une économie globale majeure, notamment de soins secondaires. Mais les bénéfices ne se limitent pas au système de soin. Les accidents et les délits ont diminué également.

Une étude complémentaire au-delà du suivi des 12 mois serait utile pour vérifier que les bénéfices persistent et éventuellement démontrer l'intérêt d'une action de rappel.

### Études sur l'implication des médecins généralistes dans le dépistage et la prévention

Une fois abordée l'étude de l'intérêt du repérage précoce et de celui de l'intervention brève et son évaluation, il reste à éclaircir la problématique de la diffusion de la pratique de l'un et de l'autre. Plusieurs études qualitatives et quantitatives portant sur les représentations, les attentes, les freins et les méthodes de stimulation des soignants ont été réalisées (McIntosh et coll., 1997 ; Freeborn et coll., 2000). Les études suivantes ont été choisies car elles situent la problématique dans le système de soins primaires français libéral et permettront ainsi d'éclairer de façon adaptée les décisions éventuelles.

### Étude Eureca

Cette enquête européenne porte sur l'implication des médecins généralistes en matière de dépistage (cancers du sein, du col utérin) et de prévention des dépendances (alcool, tabac). C'est une enquête d'opinion ayant comme objectif d'évaluer l'approche des médecins de premier recours en matière de repérage, entre autres, du risque alcool. Cette étude a été réalisée par le réseau Eureca (*European network on strategies to engage general practitioners in cancer prevention*). Elle s'est déroulée dans cinq pays européens : Belgique, Espagne (Cordoba et coll., 1998), France, Italie et Portugal.

Six cents médecins généralistes, tirés au sort sur un échantillon représentatif (étaient exclus les médecins à exercices particuliers : homéopathes, acupuncteurs), devaient répondre à un questionnaire d'opinion. Après deux relances par courrier, 50,5 % de réponses ont été retournées. Les tableaux 13.III et 13.IV résument la prise en charge de ces médecins concernant l'annotation du risque alcool dans leurs dossiers médicaux, les documents et moyens utilisés (Pouchain et coll., 1998). Dans les dossiers médicaux de leurs patients âgés de plus de 16 ans, les médecins mentionnent moins les consommations de tabac et d'alcool que le poids et la pression artérielle (tableau 13.III).

**Tableau 13.III : Proportions de médecins qui donnent des informations sur la consommation de tabac et d'alcool de leurs patients (d'après Pouchain et coll., 1998, à partir de l'enquête Eureca)**

Informations	Proportion de médecins répondant « Tous, la majorité » (%)
Consommation d'alcool	41,4
Tabagisme	62,4
Poids	84,7
Pression artérielle	94,6

Parmi les médecins généralistes, 45 % mettent à la disposition de leurs patients des documents sur les problèmes liés à l'alcool (tableau 13.IV).

Lors de cette enquête, 49 % des médecins ont déclaré interroger systématiquement tous leurs patients sur leur consommation d'alcool (alors qu'ils sont 81 % à le faire pour la consommation de tabac) ; 98 % questionnent systématiquement les patients malades de l'alcool, 82 % les hypertendus, 82 % les diabétiques, 64 % les patients en conflit relationnel, 61 % les femmes enceintes et 42 % les victimes d'accidents domestiques.

L'argument principal auquel ont recours les médecins généralistes pour diminuer la consommation est la prise en compte de la motivation, suivie par les tests hépatiques (85 %) (tableau 13.V). Cependant, seulement 40 % d'entre eux sont convaincus de l'efficacité de leurs conseils.

**Tableau 13.IV : Documents mis à la disposition des patients dans les cabinets médicaux (d'après Pouchain et coll., 1998, à partir de l'enquête Eureka)**

Type de prévention	Présence de documents (%)
Prévention en général	60
Conseils diététiques	72
Sevrage tabagique	64
Dépistage du cancer du sein	46
Problèmes liés à l'alcool	45
Dépistage du cancer du col	30

**Tableau 13.V : Moyens et arguments utilisés par les médecins généralistes pour conseiller à un patient une modération de sa consommation d'alcool (d'après Pouchain et coll., 1998, à partir de l'enquête Eureka)**

Moyens et arguments	Proportion de médecins répondant toujours ou souvent (%)
Prise en compte de la motivation pour diminuer la consommation	89,2
Dosage des tests hépatiques et/ou hémogramme	85,0
Discussion sur les facteurs empêchant la diminution de la consommation	80,7
Prise en compte des tentatives antérieures pour diminuer la consommation	76,2
Cinq à dix minutes de conseils incitant à diminuer la consommation	75,4
Explication sur les conséquences de l'abus d'alcool	73,7
Prescription médicamenteuse	55,0
Échographie hépatique	46,9
Prise d'un rendez-vous de suivi	48,8
Onze à trente minutes de conseils incitant à réduire la consommation	32,5
Envoi vers une consultation spécialisée	30,4
Rassembler les patients pour une thérapie de groupe	25,0
Remise d'un document informatif	14,8
Test standard pour évaluer le degré de dépendance (DETA, MAST, AUDIT)	7,77
Envoi vers un groupe d'anciens buveurs	4,67

Les trois-quarts des médecins (76 %) adressent des patients aux médecins spécialistes, mais seulement 5 % adressent tous les patients dépistés « à risque alcool ».

Eureka étant une étude européenne réalisée à partir d'un questionnaire d'opinion et non pas une enquête de pratique, il est probable que les médecins généralistes ayant répondu sont les plus intéressés par les questions de prévention.

En France, l'enquête a montré que les médecins sont sensibles à la prévention primaire concernant l'alcool et ont intégré cette action dans leur pratique quotidienne. Ils sont cependant plus à l'aise dans le dépistage des cancers que dans le repérage des patients ayant un risque alcool, mais ils sont demandeurs d'informations et de formations.

Les limites de cette étude sont liées à sa méthode : il s'agit de déclarations. En répondant au questionnaire (anonymement s'ils le souhaitent), les médecins ont dit ce qu'ils pensaient et croyaient faire en pratique. Par ailleurs, cette étude met l'accent sur l'expression des besoins et sur les grandes tendances qui se dégagent des comparaisons entre les médecins. L'échantillonnage des médecins est représentatif et une définition du rôle préventif de la médecine générale apparaît. Enfin, les médecins généralistes sont beaucoup plus attachés à la reconnaissance officielle de leur rôle et de leurs tâches de prévention dans le système de soins (60 % souhaitent une reconnaissance officielle de ce rôle de prévention) qu'à une éventuelle rémunération spécifique qui, de leur point de vue, ne modifierait pas leurs comportements (71 % considèrent qu'une incitation financière ne changerait pas leur attitude). D'autres études ont cependant démontré l'inverse.

### **Étude Strand III**

Il est souvent difficile, pour un médecin, d'évoquer le problème de l'alcool avec ses patients. L'étude Strand III a tenté de mettre en évidence la meilleure technique de contact pour que les médecins puissent effectuer des interventions précoces auprès des patients ayant des problèmes d'alcool. Cette étude internationale est coordonnée par le département psychiatrique de l'université de Sidney. C'est une composante de l'étude Strand qui comporte deux autres volets : Strand I qui étudie les comportements et les pratiques des généralistes face aux patients ayant des problèmes d'alcool, leurs sentiments et leurs représentations mentales, et Strand II qui s'est intéressé au comportement des décideurs.

En France, l'Association de recherche sur les maladies alcooliques (Arma) et le Collège national des généralistes enseignants (CNGE) ont confié cette étude à l'Association pour le développement et la recherche en médecine générale de Nantes (ADERMG). Celle-ci a évalué l'impact des stratégies de démarchage des médecins généralistes pour l'acceptation et la mise en œuvre d'un programme d'intervention précoce chez les patients ayant des problèmes avec l'alcool (Chambonet et coll., 2000).

Sur un échantillon représentatif, 47 médecins généralistes ont été tirés au sort puis répartis en trois groupes de démarchage : courrier, téléphone, contact direct par un attaché de recherche clinique (tableau 13.VI). Le démarchage consiste à présenter l'étude au médecin et à lui fournir, en cas d'accord de participation, un présentoir contenant les questionnaires (relatifs à la

consommation d'alcool et aux signes de maladies liées à l'alcool) pour les patients.

**Tableau 13.VI : Nombre de médecins ayant répondu au premier contact sur un total de 47 (d'après Chambonet et coll., 2000)**

Moyens de contact	Contactés	Sans réponse	Refus	Acceptation
Courrier	20	12	3	5
Téléphone	14	1	3	10
Direct	13	1	1	11
Total	47	14	7	26

Cette étude a duré deux mois. Les patients (de plus de 16 ans) devaient répondre au questionnaire (AUDIT) (Gache et coll., 2000) dans la salle d'attente. Lors de la consultation, aux vues de ce questionnaire, les médecins ont établi un score avec le test de MAST (*Michigan alcoholism screening test*).

Le contact par téléphone et le contact direct s'avèrent plus efficaces que le courrier. Tout contact nécessitant une réponse orale constitue une amorce qui influence de manière positive un sujet quant aux demandes ultérieures de participation. Cependant, l'absence de reconnaissance financière nuit au développement des actions d'interventions précoces par les médecins généralistes. Enfin, il faut remarquer que deux médecins sur trois impliqués dans l'étude considèrent l'alcool comme un réel problème de santé publique.

Dans leur ensemble, les généralistes n'abordent ce sujet qu'avec beaucoup de réticence (Deehan et coll., 1998). La banalisation socioculturelle du « boire » constitue un obstacle à une démarche plus active et vraisemblablement plus importante que la difficulté de communication rapportée dans certaines études (Paille et coll., 1993).

En France, dans le système libéral des soins primaires, le patient est le « client » du praticien. L'approche du problème « alcool » peut créer un fonctionnement conflictuel du couple soigné-soignant. Par ailleurs, en symétrie au déni du patient, le praticien peut renvoyer son propre déni quant à sa propre consommation du produit.

Le médecin de famille ne s'engagera dans un acte problématique de prévention et d'intervention précoce que si celui-ci est rationalisé.

### Enquête de l'Observatoire de la médecine générale

Une enquête de l'Observatoire de la médecine générale de la Société française de médecine générale (SFMG), menée en 1994-1995, étudie les perceptions du « risque alcool » et des comorbidités liées à l'alcoolisation par les médecins généralistes. Cette enquête veut répondre à trois questions principales :

- quelles sont les caractéristiques (nombre, âge, sexe) des patients concernés par le risque alcool ?
- quel est le rang du résultat de consultation (RC) « alcoolisme », c'est-à-dire : parmi les résultats des consultations, combien de fois le terme alcoolisme est-il apparu, et à quel rang de fréquence cela le place-t-il dans la liste des résultats de consultations du dictionnaire de la SFMG ?
- quelles sont les comorbidités associées au résultat de consultation alcoolisme ?

Les données utilisées sont celles produites en continu et en temps réel par les médecins généralistes de l'Observatoire de médecine générale de la SFMG. Ce réseau informatisé utilise un même logiciel médical comportant, en particulier, comme fonctionnalité, l'usage en temps réel du dictionnaire des résultats de consultation en médecine générale réalisé et édité par la SFMG. Les médecins ont donc un langage commun, avec des critères, ce qui leur permet d'obtenir des groupes de malades et des données médicales homogènes, à la fois pour un même médecin et pour l'ensemble des médecins. Ce dictionnaire répertorie les deux cents états morbides ou résultats de consultation les plus fréquemment rencontrés en soins primaires (au moins une fois par an et par médecin) (SFMG, 1996). Les problèmes de santé ainsi définis représentent plus de 95 % de l'activité des médecins généralistes.

Le recueil de données a duré 11 mois et 71 médecins volontaires, répartis sur l'ensemble du territoire français, y ont participé.

Parmi ces médecins, 76 % ont utilisé le terme « alcoolisme » durant les 11 mois, 24 % ne l'ont jamais utilisé (scotome), avec une nette prédominance pour des hommes et particulièrement ceux de 40-59 ans.

Pour les classes d'âge 15-39 ans, le résultat « alcoolisme » est au 49<sup>e</sup> rang des résultats de consultation. Il est au 19<sup>e</sup> rang pour les 40-59 ans et au 83<sup>e</sup> rang pour les 60 ans et plus, soit un RC (résultat de consultation) = 56, toutes classes d'âge confondues (les 25 premiers rangs correspondent à 50 % de l'activité).

Les comorbidités associées au cours de la même séance avec résultat de consultation « alcoolisme », par ordre de fréquence, sont différentes selon les classes d'âge. Pour les 15-39 ans, les problèmes d'ordre psychologique et de troubles du comportement sont les premiers résultats de consultations. Pour les 40-59 ans, les problèmes psychologiques sont encore très présents mais leur rang de fréquence diminue, les perturbations des appareils vasculaires et endocriniens sont devenus prépondérants : hypertension artérielle, hyperlipidémie, tabagisme, diabète, insuffisance cardiaque et accident cérébral. Pour les 60 ans et plus, l'effet du vieillissement prime avec le retentissement cardiovasculaire, endocrinien et tabagique des pathologies précédentes, les problèmes psychologiques suivent (tableaux 13.VII, 13.VIII et 13.IX).

Il s'agit ici de résultats et non pas de motifs de consultation. Les données analysées répondent aux trois questions posées. La population des patients de

l'étude est superposable à celle du recensement de l'Insee de 1990. Le volontariat des médecins a amélioré la qualité et l'exhaustivité du recueil de données. Un quart des médecins généralistes du réseau OMG-SFMG n'a pas utilisé le RC « alcoolisme ». Ce scotome de perception et/ou d'utilisation est retrouvé dans d'autres études (Habar, 1994), alors que la prévalence de la maladie alcoolique établie en France en médecine générale est de 20 % (Huas, 1993). L'absence fréquente de description des comorbidités associées confirme la complexité de la clinique quotidienne des patients avec une alcoolisation nocive (Miche et coll., 1999).

Cette étude permet de décrire les pratiques effectives des médecins sur un problème de santé, sans avoir les modifications de pratiques induites par une enquête thématique ponctuelle. Ces résultats attestent la possibilité d'étudier, dans une perspective d'analyse de besoins ou d'évaluations, les différences éventuelles entre les pratiques observées et des besoins de santé identifiés.

**Tableau 13.VII : Rang de fréquences des résultats de consultation chez les consultants de 15 ans à 39 ans (sous-population avec résultat de consultation « alcoolisme ») (d'après l'enquête de l'OMG-SFMG, 1994-1995)**

Résultats des consultations identifiées	Rang	Nombre d'utilisations
Dépression	1	53
Réaction situation éprouvante	2	28
Hypertension artérielle	3	26
Angoisse	4	23
Toxicomanie	5	21
Trouble psychologique non caractérisé	6	21
Dénomination hors liste	7	20
Problèmes de couple	8	19
Insomnie	9	16
Humeur dépressive	10	16
Épilepsie	11	15
Tabagisme	12	15
Surveillance patient à risque	13	12
Problèmes professionnels	14	11
Fracture	15	9
Lombalgie	16	9
Hépatite	17	8
Nervosisme	18	8
Obésité	19	8
Asthénie – fatigue	20	7
Sous-total		345

**Tableau 13.VIII : Rang de fréquences des résultats de consultation chez les consultants de 40 ans à 59 ans (sous-population avec résultat de consultation « alcoolisme ») (d'après l'enquête de l'OMG-SFMG, 1994-1995)**

Résultats de consultations identifiées	Rang	Nombre d'utilisations
Hypertension artérielle	1	166
Dépression	2	93
Hyperlipidémie	3	76
Tabagisme	4	62
Dénomination hors liste	5	59
Humeur dépressive	6	58
Insomnie	7	49
Réaction à situation éprouvante	8	41
Diabète	9	39
Insuffisance coronaire	10	33
Angoisse	11	26
Lombalgie	12	23
Insuffisance cardiaque	13	22
Hépatite	14	22
Accident cérébral	15	20
Anémie ferriprive	16	19
Algie	17	17
Arthropathie	18	16
Bronchite aiguë	19	16
Névralgie – névrite	20	16
Sous-total		873

**En conclusion,** les médecins généralistes sont les mieux placés pour dépister les patients ayant des problèmes avec l'alcool. Ces trois études montrent qu'ils ont intégré la nécessité de la prévention et du dépistage dans leur pratique quotidienne, même s'ils sont encore trop nombreux à sous-estimer le risque alcool. Il a été démontré clairement que ce dépistage doit être suivi d'une intervention brève qui entraînera une réduction du risque, grâce à un conseil standardisé court. Ces interventions brèves sont efficaces et rentables. Une rationalisation et des outils adaptés (informatisation des dossiers médicaux, documents conseils pour les patients, test AUDIT) sont nécessaires pour obtenir des résultats probants. Ces techniques sont validées. Les médecins généralistes sont demandeurs de formation sur ce sujet mais aussi d'une reconnaissance officielle de leur rôle en matière de dépistage et de prévention, ainsi que d'une éventuelle rémunération spécifique.



**Tableau 13.IX : Rang de fréquences des résultats de consultation chez les consultants de 60 ans et plus (sous-population avec résultat de consultation « alcoolisme ») (d'après l'enquête de l'OMG-SFMG, 1994-1995)**

Résultats de consultations identifiées	Rang	Nombre d'utilisations
Hypertension artérielle	1	127
Dénomination hors liste	2	53
Diabète	3	39
Insuffisance coronaire	4	38
Bronchite chronique	5	32
Insomnie	6	29
Cedème des membres inférieurs	7	28
Cancer	8	27
Hépatite	9	27
Obésité	10	19
Hyperlipidémie	11	19
Nervosisme	12	18
Humeur dépressive	13	18
Arthropathie	14	17
Angoisse	15	16
Dépression	16	16
Sénilité	17	15
Mémoire (perte)	18	15
Arthrite des membres inférieurs	19	14
Réaction à situation éprouvante	20	11
Sous-total		581

**BIBLIOGRAPHIE**

AALTO M, SAKSANEN R, LAINE P, FORSSTROM R, RAIKAA M, KIVILUOTO M et coll. Brief intervention for femal heavy drinkers in routine general practice : a 3 – years randomized, controlled study. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 1680-1686

AGUZZOLI F, LE FÜR PH, SERMET C. Clientèle et motifs de recours en médecine libérale. *Credes* n° 1 008, Paris 1994

ANONYME. A cross-national trial of brief interventions with heavy drinkers. WHO Brief Intervention Study Group. *Am J Public Health* 1996, **86** : 948-955

BABOR TF, GRANT M. A randomizes clinical trial of brief interventions in primary health care. World health organization 1992 : 1-266

BABOR TF, HIGGINS-BIDDLE JC. Alcohol screening and brief intervention : dissemination strategies for medical practice and public health. *Addiction* 2000, **95** : 677-686

BIEN TH, MILLER RW, TONIGAN JC. Brief interventions for alcohol problems : a review. *Addiction* 1993, **88** : 315-336

BURGE SK, AMODEI N, ELKIN B, CATALA S, ANDREW SR, LANE PA, et coll. An evaluation of two primary care interventions for alcohol abuse among Mexican – American patients. *Addiction* 1997, **92** : 1705-1716

CHAMBONET JY, AIRIAU G, PERON V, SENAND R. Boire moins : les généralistes peuvent-ils intervenir de manière précoce ? *Rev Prat Med Gen* 2000, **14** : 1000-1006

CHANG G, WILKINS-HAUG L, BERMAN S, GOETZ MA. Brief intervention for alcohol use in pregnancy : a randomized trial. *Addiction* 1999, **94** : 1499-1508

CORDOBA R, DELGADO MT, PICO V, ALTISENT R, FORES D, MONREAL A et coll. Effectiveness of brief intervention on non-dependent alcohol drinkers (Ebial) : a Spanish multi-centre study. *Family Practice* 1998, **15** : 562-568

DEEHAN A, MARSHALL EJ, STRANG J. Tackling alcohol misuse : opportunities and obstacles in primary care. *Br J Gen Pract* 1998, **48** : 1779-1782

FIELLIN DA, REID MC, O'CONNOR PG. New therapies for alcohol problems : application to primary care. *Am J Med* 2000, **108** : 227-237

FLEMING MF, MUNDT MP, FRENCH MT, MANWELL LB, STAUFFACHER EA, BARRY KL. Benefit – cost analysis of brief physician advice with problem drinkers in primary care settings. *Med Care* 2000, **38** : 7-18

FREEBORN DK, POLEN MR, HOLLIS JF, SENFT RA. Screening and brief intervention for hazardous drinking in an HMO : effects on medical care utilization. *J Behav Health Serv Res* 2000, **27** : 446-53

GACHE P, DAEPPEN J, MICHAUD P. Évaluation de la traduction française de l'Audit pour le repérage des consommateurs à risque et à problème en soins primaires – Rapport pour le groupe de travail francophone de l'OMS 2000

GOLDBERG RJ, BURCHFIEL CM, REED DM, WERGOWSKA G, CHIU D. A Prospective of the health effects of alcohol consumption in middle-aged and elderly men. The Honolulu heart program. *Circulation* 1994, **89** : 651-659

GOMEL MK, WUTZKE SE, HARDCASTLE DM, LAPSLEY H, REZNIK RB. Cost-effectiveness of strategies to market and train primary health care physicians in brief intervention techniques for hazardous alcohol use. *Soc Sci Med* 1998, **47** : 203-211

HABAR JM. Anxiété, dépression, surconsommation de médicaments et consommation de tabac ou de stupéfiants. *Rapport étude n° 93/E3*. FISP – RNSP 1994

HEATHER N, ROBERTSON I, MACPHERSON B, ALLSOP S, FULTON A. Effectiveness of a controlled drinking self-help manual : one – year follow-up results. *Br J Clin Psychol* 1987, **26** : 279-287

HEATHER N. The public health and brief interventions for exclusive alcohol consumption : the British experience. *Addict Behav* 1996, **21** : 857-868

HIGGINS – BIDDLE JC, BABOR TF, MULLAHY J, DANIELS J, MCREE B. Alcohol screening and brief intervention : where research meets practice. *Conn Med* 1997, **61** : 565-575

HUAS D, ALLEMAND H, LOISEAU D, PESSIONNE F, RUEFF B. Prévalence du risque et des maladies liées à l'alcool dans la clientèle adulte du généraliste. *Rev Prat Med Gen* 1993, **7** : 39-44

314 HUAS D, PESSIONE F. Les consommateurs à problèmes. *Rev Prat* 1999, **49** : 379-382

- KRISTENSON H, OHLIN H, HULTÉN-NOSSLIN M, TRELL E, HOOD B. Identification and intervention of heavy drinking in middle-aged men : results and follow-up of 24 – 60 months of long-term study with randomized controls. *Alcohol Clin Exp Res* 1983, **7** : 203-209
- MATTICK R, JARVIS T. Brief or minimal intervention for 'alcoholics' ? The evidence suggests otherwise. *Drug Alcohol Rev* 1994, **13** : 144
- MCINTOSH MC, LEIGH G, BALDWIN NJ, MARMULAK J. Reducing alcohol consumption. Comparing three brief methods in family practice. *Can Fam Physician* 1997, **43** : 1959-1962, 1965-1967
- MICHE JN, MOREL F, GALLAIS JL. Perception du « risque alcool » et des comorbidités liées à l'alcoolisation. *Rev Prat Med Gen* 1999, **13** : 1402-1408
- NILSSEN O. The Tromso study : identification of and a controlled intervention on a population of early-stage risk drinkers. *Prev Med* 1991, **20** : 518-528
- OMS (Organisation mondiale de la santé). Problems related to alcohol consumption report of the expert comitee. World health organisation, Geneva 1980
- PAILLE F, BOUIX JC, DESEBRY P et coll. Le suivi du patient alcoolique en médecine générale. *Rev Prat Med Gen* 1993, **223** : 41-44
- POIKOLAINEN K. Effectiveness of brief interventions to reduce alcohol intake in primary health care populations : a meta-analysis. *Prev Med* 1999, **28** : 503-509
- POUCHAIN D, HUAS D, DRUAIS PL, WOLF B. Implication des médecins généralistes dans la prévention. *Rev Prat Med Gen* 1998, **12** : 31-37
- REYNAUD M, PARQUET P. Les personnes en difficulté avec l'alcool. CFES, Paris 1999
- RICHMOND R, HEATHER N, WODAK A, KEHOE L, WEBSTER I. Controlled Evaluation of a General Practice – Based Brief Intervention for Excessive Drinking. *Addiction* 1995, **90** : 119-132
- ROMELSJÖ A, ANDERSSON L, BARRNER H, BORG S, GRANSTARND C, HULTMAN O et coll. A randomized study of secondary prevention of early stage problem drinkers in primary health care. *Br J Addict* 1989, **84** : 1319-1327
- SCOTT E, ANDERSON P. Randomised controlled trial of general practitioner intervention in women with excessive alcohol consumption. *Drug and Alcohol Rev* 1990, **10** : 313-321
- SFMG (Société française de médecine générale). Dictionnaire des résultats de consultation en médecine générale. *Documents de recherches en médecine générale* 1996, **47-48** : 14-363
- SKINNER H, HOLT S, ISRAEL Y. Early identification of alcohol abuse : I. Critical issues and psychosocial indicators for a composit index. *Can Med Assoc J* 1981, **124** : 1141-1152
- TOMSON Y, ROMELSJÖ A, ABERG H. Excessive drinking-brief intervention by a primary health care nurse. A randomized controlled trial. *Scand J Prim Health Care* 1998, **16** : 188-192
- WALLACE P, CUTLER S, HAINES A. Randomised controlled trial of general practitioner intervention in patients with excessive alcohol consumption. *Br Med J* 1988, **297** : 663-668

WILK AI, JENSEN NM, HAVIGHURST TC. Meta-analysis of randomized control trials addressing brief interventions in heavy alcohol drinkers. *J Gen Intern Med* 1997, **12** : 274-283

WUTZKE SE, SHIELL A, GOMEL MK, CONIGRAVE KM. Cost effectiveness of brief interventions for reducing alcohol consumption. *Soc Sci Med* 2001, **52** : 863-870

---

# 14

## Traitements de l'alcoolodépendance

Le modèle morbide de l'alcoolodépendance peut être assimilé à un trouble comportemental multifactoriel acquis, se développant dans un délai variable, à la faveur de facteurs de vulnérabilité en cours d'identification. L'évolution, généralement chronique, de ce trouble adaptatif sur la vie entière est marquée par une alternance de périodes d'activité et de rémissions. Les stratégies thérapeutiques visent à promouvoir la mise en place et le maintien de séquences d'extinction du processus d'alcoolisation pathologique sur des durées prolongées. L'authentification, dans la biographie de sujets alcoolodépendants, de rémissions qualifiées de « spontanées » car non consécutives à une intervention spécifique, a introduit la notion de « guérison naturelle » dont la confirmation, par des études longitudinales, de la stabilité à long terme est toujours en attente. Les performances, généralement jugées médiocres, des interventions thérapeutiques visant à modifier le cours de l'alcoolodépendance doivent être confrontées non seulement à l'absence d'interventions (c'est le cas dans les essais randomisés) mais également à la fréquence d'involutions spontanées du processus morbide.

### Évolution « spontanée » de l'alcoolodépendance

L'évaluation de l'histoire naturelle d'un processus d'alcoolodépendance pose de nombreuses difficultés méthodologiques (Sobell et coll., 2000), au premier rang desquelles on retrouve la définition de la rémission « naturelle » et la procédure de recrutement des sujets susceptibles d'en avoir bénéficié.

### Définition de la rémission naturelle

Les dysfonctionnements sociaux, familiaux et conjugaux liés aux troubles de l'alcoolisation conduisent bien souvent l'entourage des patients à « intervenir » auprès d'eux pour tenter de les aider à prendre conscience de leur problème et de les convaincre de cesser leurs comportements. Ces interférences peuvent influencer positivement le cours de la maladie alcoolique dans

un délai plus ou moins variable. Pour être considéré en rémission « naturelle », un alcoolodépendant ne doit plus présenter de critères DSM-IV d'alcoolodépendance depuis plus d'un an (*American psychiatric association*, 1994). Le caractère « naturel » ou « spontané » de la rémission est déterminé par l'absence de toute intervention thérapeutique spécifique – généralement l'implication dans un programme de soins ambulatoire ou résidentiel ou toute aide psychothérapique avec un professionnel. La participation à un groupe d'entraide est reconnue par certains auteurs comme un traitement à part entière et par d'autres comme une absence de traitement.

### **Recrutement**

L'observation du cours de la maladie suppose théoriquement de constituer une cohorte de sujets ayant un âge antérieur à celui des premiers signes d'apparition de la maladie (en général, la fin de la deuxième décennie), et de la suivre avec des évaluations récurrentes tous les cinq à dix ans. Le coût élevé de telles études est un facteur limitant majeur à leur développement. Cette difficulté est souvent contournée en évaluant le parcours de sujets alcoolodépendants de deux manières.

La première méthode est prospective et consiste à isoler un échantillon d'alcoolodépendants au cours d'une large enquête épidémiologique en population générale. Pour chaque patient, on vérifie qu'aucun recours à une aide formalisée n'est effectué au cours du suivi. La faible proportion (moins de 10 %) de sujets alcoolodépendants identifiés comme ayant requis un soin dans l'année précédente (Grant, 1997) facilite ce recrutement. Cependant, leur simple repérage aux moyens d'instruments diagnostiques valides (en général un entretien semi-standardisé générant des critères diagnostiques) peut être considéré comme une intervention ultra-brève et minimale, susceptible de faire prendre conscience au sujet de sa maladie et de l'inciter ainsi à s'arrêter de boire sans autre recours à une aide. De plus, la participation à un mouvement d'anciens buveurs n'est pas reconnue par certains auteurs comme une intervention thérapeutique alors qu'elle est considérée par d'autres comme un traitement standardisé. Le risque est de surestimer, par ces biais, l'incidence des « rémissions spontanées ».

Le recrutement médiatique et rétrospectif de sujets en rémission d'une alcoolodépendance a été le mode le plus utilisé (Rumpf et coll., 2000). Il s'applique à des sujets socialement plus insérés, plus sévèrement atteints (consommation d'alcool plus élevée, durée plus longue de la maladie, conséquences plus sévères, dépendance physique et alcoolopathies plus fréquentes) mais ayant atteint un stade motivationnel plus élevé dans le processus d'abstinence que les sujets recrutés en population générale. La diffusion plus large des informations concernant la maladie des sujets auprès de leur entourage offre plus souvent la possibilité d'une confirmation des déclarations au moyen d'un entretien avec un collatéral.

### Prévalence de l'abstinence « spontanée »

La prévalence des rémissions spontanées à dix ans de suivi de sujets alcoolodépendants repérés en population générale varie de 4 % (Vaillant, 1996) à 59 %. Des fréquences très variables ont été retrouvées (Leung et coll., 1993 ; Hyman, 1995 ; Cunningham et coll., 2000). selon la population étudiée. Deux enquêtes prospectives canadiennes (Sobell et coll., 1992 et 1996) affirment que la rémission « spontanée » est le mode de rémission le plus fréquent. On estime ainsi que le taux d'incidence de rémissions qualifiées de « spontanées » est de l'ordre de 4 % par an (Humphreys et coll., 1992). Les facteurs prédictifs principalement associés à une amélioration significative (abstinence) sont : la sévérité du trouble (Vaillant, 1996), une bonne insertion sociale, des événements de vie marquants. Chez les femmes, les rémissions spontanées sont plus souvent liées que chez les hommes à l'absence de pression sociale et à la crainte de dégâts somatiques. Dans 15 % à 25 % des cas, une amélioration qualifiée de partielle permet un retour à une consommation contrôlée dont les facteurs prédictifs principaux sont l'existence d'une forme modérée d'alcoolisation pathologique (Vaillant et Milofsky, 1982) et un bon niveau de fonctionnement social.

### Mortalité

La mortalité à long terme observée chez des sujets alcoolodépendants repérés dans des cohortes en population générale est trois à cinq fois supérieure à celle calculée théoriquement chez des sujets contrôles non alcoolodépendants. Bien que la cause du décès soit rarement renseignée, les cancers, les maladies cardiovasculaires et les accidents sont les trois pathologies les plus souvent retrouvées.

### Évolution de l'alcoolodépendance traitée

Le recours à une aide thérapeutique est rare et tardif chez les alcoolodépendants. Moins de 20 % d'entre eux consultent un professionnel (Sobell et coll., 1992) dans un délai moyen de dix ans après les premiers symptômes (Schuckit et coll., 1995). La décision d'intégrer un programme de soins et l'inscription sur une liste d'attente peuvent, à elles seules, provoquer une abstinence stable dans 11 % des cas (Emrick, 1975), validant ainsi l'efficacité d'un facteur motivationnel difficilement évaluable (Fillmore, 1987). Bien que la plupart des projets thérapeutiques offerts aux alcoolodépendants proposent un accompagnement à long terme (plusieurs mois), le taux de rétention dans les programmes de soins reste faible, rendant souvent difficile l'évaluation de leur efficacité au-delà de six mois. Plusieurs études, dont une en France (Favre et Gillet, 1997), portant sur le suivi longitudinal de patients alcoolodépendants à long terme ( $\geq 5$  ans) au décours d'un sevrage (principalement hospitalier)

retrouvent une amélioration de critères de consommation généralement classés en trois niveaux : l'abstinence totale, l'amélioration partielle (consommation sans dommages) et la rechute. Les enquêtes de suivi à long terme (10 ans) de patients alcoolodépendants traités rapportent des prévalences de périodes d'abstinence qualifiées de « significatives » (> 3 mois) de 30 % à 70 % (Ludwig, 1972 ; Finney et Moos, 1991 ; Taylor, 1995 ; Schuckit et coll., 1997 ; Powell et coll., 1998). Les facteurs associés avec l'incidence d'une ou plusieurs périodes d'abstinence sont l'âge (la fréquence augmente significativement), le sexe (femmes plus fréquent que les hommes), la précocité d'un usage régulier d'alcool et des signes d'alcoolodépendance, le statut marital (les célibataires sont moins abstinents), l'absence de comorbidité psychiatrique et la présence d'une autre dépendance à une substance psychoactive en dehors du tabac (tableau 14.I). L'abstinence « continue » (> 5 ans) est en général stable et peut être considérée comme quasi définitive car moins de 5 % de ces sujets abstinents reprennent une consommation dans les cinq ans qui suivent. Le taux de ces rémissions stables augmente avec l'âge et reste plus élevé chez des malades présentant, avant le traitement, des facteurs de sévérité de l'alcoolodépendance.

### **Mortalité**

Le taux de mortalité de sujets alcoolodépendants traités observé dans trois études de suivi à dix ans était respectivement de 31 %, 26 % et 16 % (Smith et coll., 1983 ; Shaw et coll., 1997 ; Liskow et coll., 2000). L'existence d'une dépendance physique était un facteur de mort prématurée.

### **Comparaison avec et sans traitement**

De rares travaux prospectifs ont comparé l'évolution de sujets alcoolodépendants selon qu'ils aient été traités ou non (Emrick, 1975 ; Dawson, 1996a ; Schuckit et coll., 1997). Dans une enquête américaine incluant 4 585 sujets en population générale présentant les critères de mésusage (abus ou dépendance) du DSM-IV (tableau 14.II), les patients ayant reçu un traitement sont deux fois plus souvent abstinents et deux fois moins consommateurs sans diagnostic de mésusage que ceux qui n'ont pas été traités.

En revanche, la persistance des critères de mésusage est plus élevée parmi les patients traités, suggérant une maladie plus sévère. Tous les types de traitement améliorent cependant le pronostic d'abstinence (Schuckit et coll., 1997), avec une particulière efficacité pour les groupes d'anciens buveurs (Schuckit et coll., 1997).

Si la chronicité de l'alcoolodépendance a été établie par des études de suivi démontrant que le processus d'alcoolisation pathologique est spontanément stable, engendrant une surmortalité (Finney et Moos, 1991 ; Gual et coll.,



**Tableau 14.I : Comparaison des données sociodémographiques et des variables concernant la consommation d'alcool et de drogues chez des sujets alcoolodépendants, avec ou sans périodes d'abstinence (d'après Schuckit et coll., 1997)**

	Au moins une période d'abstinence de 3 mois ou plus		
	Non (n = 823)	Oui (n = 1 030)	Test statistique <sup>1</sup>
<b>Variables continues (moyennes ± sd)</b>			
Âge à l'entretien (années)	36,1 ± 12,17	37,8 ± 11,78	-3,02 <sup>2</sup>
Âge lors de la première occasion de boire (années)	17,9 ± 5,11	17,1 ± 4,95	3,16 <sup>2</sup>
Âge de l'apparition de la dépendance	25,9 ± 9,45	23,8 ± 8,21	5,11 <sup>3</sup>
Durée de la dépendance (années)	10,2 ± 9,27	14,0 ± 8,92	-8,99 <sup>3</sup>
Nombre de critères DSM-III-R	5,4 ± 2,04	6,4 ± 2,08	-10,35 <sup>3</sup>
<b>Sexe</b>			
% d'hommes	71,1	66,0	5,41 <sup>4</sup>
<b>Situation Familiale</b>			
Marié	39,4	40,9	23,37 <sup>3</sup>
Séparé/divorcé	19,4	26,3	
Veuf	1,0	1,8	
Jamais marié	40,2	30,9	
<b>Diagnostic psychiatrique primaire</b>			
Dépendance à l'alcool	57,7	55,1	9,23 <sup>4</sup>
<b>Traitement</b>			
Présence aux réunions AA	32,3	59,5	135,68 <sup>3</sup>
Hospitalisation	33,2	55,1	62,28 <sup>3</sup>
Quel que soit le traitement	41,1	64,3	99,14 <sup>3</sup>
<b>Usage de substance (vie entière)<sup>5</sup></b>			
Marijuana	52,6	55,3	1,37
Amphétamines	36,7	48,3	24,91 <sup>3</sup>
Cocaïne	53,2	59,2	6,71 <sup>2</sup>
Opiacés	26,1	36,1	21,11 <sup>3</sup>
Hypnotiques, sédatifs	32,4	42,2	18,64 <sup>3</sup>

<sup>1</sup>: le test statistique utilisé pour la comparaison des moyennes est le test de Student et pour celle des pourcentages, le  $\chi^2$ ; <sup>2</sup>: le test statistique est significatif à  $p < 0,01$  ou mieux; <sup>3</sup>: le test statistique est significatif à  $p < 0,001$  ou mieux; <sup>4</sup>: le test statistique est significatif à  $p < 0,05$  ou mieux; <sup>5</sup>: basé sur l'utilisation d'une substance 11 fois ou plus au cours d'une année, sur la vie entière (21 fois ou plus pour la marijuana)

**Tableau 14.II : Devenir à cinq ans de 4 585 adultes présentant les critères de mésusage (abus ou dépendance) du DSM-IV, en fonction de l'existence ou pas d'un traitement (d'après Dawson, 1996a)**

	Traités (%)	Non traités (%)	Total (%)
Abstinent	38,8	16,4	22,3
Consommateurs sans diagnostic DSM-IV	28	57,8	49,9
Diagnostic DSM-IV d'abus ou dépendance	33,2	25,8	27,8

1999), il est inexact de considérer le pronostic des sujets qui en sont porteurs comme globalement défavorable. Des rémissions spontanées assimilables à une extinction des processus d'alcoolisation pathologique (mise en place d'une abstinence continue ou retour à une consommation contrôlée) sont possibles sans recours à une aide thérapeutique des patients généralement peu sévères. Chez les patients les plus gravement atteints, les traitements quels qu'ils soient améliorent parfois à long terme (> 10 ans) l'évolution spontanée en diminuant la mortalité (Finney et Moos, 1991).

## **Facteurs prédictifs d'échec d'un traitement**

La multifactorialité étiologique de l'alcoolodépendance engendre une hétérogénéité des tableaux cliniques. Cette dernière est elle-même responsable d'une variabilité dans les réponses à des stratégies thérapeutiques uniformément appliquées à une population de patients. Les études de suivi post-traitement tentent de mettre en évidence des facteurs de réussite et d'échec, en tenant compte de la gravité de la maladie dont on postule, souvent à tort, qu'elle est un élément pronostic défavorable.

### **Facteurs sociodémographiques**

Des enquêtes prospectives (Duckert, 1993 ; Schneider et coll., 1995 ; Dawson, 1996b ; Allsop et coll., 2000 ; Alterman et coll., 2000 ; Bischof et coll., 2000) ont mis en évidence une différence entre hommes et femmes dans le pronostic d'abstinence après traitement. Leurs résultats contradictoires en analyse univariée persistent rarement après correction avec d'autres facteurs identifiés de mauvais pronostic (par exemple, la comorbidité dépressive). Il apparaît que les déterminants de l'abstinence ou de la rechute sont divergents selon le sexe. Les hommes semblent plus sensibles, par exemple, au maintien d'une vie conjugale pour rester abstinents, alors que les femmes sont beaucoup plus motivées par des préoccupations sur les complications somatiques de la maladie alcoolique pour éviter de boire à nouveau. Le statut marital préalable au traitement apparaît globalement comme un facteur de bon pronostic, alors que le niveau socio-éducatif n'influence que variablement le pronostic dans des études aux résultats disparates. Un faible niveau éducatif ne peut donc être retenu comme facteur prédictif d'échec. L'âge élevé est un facteur prédictif d'abstinence à condition que la durée de l'alcoolodépendance active (avant sevrage) sans recours à un traitement soit prolongée (supérieure à dix ans). Le chômage est un facteur de rechute, surtout s'il survient dans la période de post-sevrage. Toutefois, la réunion de ces facteurs sociodémographiques dans un modèle combinant un âge élevé, un sexe masculin, un emploi stable et l'absence d'hospitalisation préalable ne prédit pas la réussite du traitement à six mois.

### Prédispositions au changement

Des prédispositions cognitives comme le sentiment d'auto-efficacité, les attentes faibles d'effets positifs de l'alcoolisation ou l'affirmation de soi sont des facteurs prédictifs validés dans plusieurs études (Greenfield et coll., 2000) ; ces dimensions psychiques se renforcent généralement au cours de l'abstinence en favorisant son maintien.

### Comorbidité

La présence de troubles comorbides, quel qu'en soit le lien causal avec l'alcoolodépendance, joue souvent un rôle péjoratif sur son évolution après sevrage (McLellan et coll., 1983 ; Bachmann et coll., 1997). Elle perturbe en effet le bon déroulement du traitement ou l'oriente vers des stratégies qui ne mettent pas au premier plan la modification du comportement d'alcoolisation pathologique *per se*. Si les troubles psychiatriques fréquemment associés (anxiété et dépression) fragilisent le maintien de l'abstinence, ils semblent néanmoins influencer plus souvent négativement le pronostic des femmes que celui des hommes. La présence d'un trouble de la personnalité de type antisocial est un facteur de rechute retrouvé dans la plupart des études (Powell et coll., 1998 ; Pettinati et coll., 1999). L'existence de complications juridiques (sanctions pénales), qui y sont souvent associées, favoriserait le maintien de l'abstinence. La présence d'une alcoolopathie sévère, une pancréatite, une cirrhose ou une polynévrite des membres inférieurs, influence variablement le pronostic. Le sous-groupe des patients porteurs d'une cirrhose alcoolique sévère ayant bénéficié d'une transplantation hépatique orthoptique présente toutefois des taux d'abstinence à long terme particulièrement élevés, associés à une amélioration rapide et importante de leur qualité de vie qui peut jouer à elle seule un rôle motivationnel dans le maintien de l'abstinence. Enfin, la présence d'une autre dépendance à une substance psychoactive est un facteur prédictif péjoratif de l'évolution par une diminution de la compliance aux traitements. La dépendance nicotinique, très fréquente chez les alcoolodépendants, ne peut être considérée comme un facteur de rechute, tant les rares études visant à comparer le pronostic d'abstinence offrent des résultats contradictoires.

### Facteurs environnementaux

Les rapports d'un sujet avec son environnement familial, social ou professionnel ont été peu étudiés, afin d'identifier des facteurs influençant le pronostic. La sensibilisation du sujet à ces aspects inter-relationels a été démontrée prédictive (Longabaugh et coll., 1995) de l'abstinence à trois mois, dans un essai randomisé au cours duquel le patient est entraîné à solliciter l'aide des membres d'un entourage potentiellement compétent pour le soutenir dans son projet d'abstinence. Plus généralement, l'investissement dans des activités sociales est un bon facteur pronostic qui résiste parfois à la confrontation avec d'autres facteurs personnels dans les analyses de régression

logistique. Par effet inverse, l'isolement est un facteur favorisant l'échec précoce et l'intensité élevée des rechutes, en retardant le retour vers un soignant. Le soutien du partenaire ou d'un ou plusieurs membres de l'entourage au cours d'un travail psychothérapeutique effectué concomitamment à la prise en charge du patient est un facteur limitant le risque de rechute. Toutefois, une méta-analyse des travaux évaluant l'influence des relations sociales sur le pronostic d'abstinence conclut à un effet faible et inconstant.

### **Facteurs biologiques et génétiques**

Le déterminisme biologique de l'alcoolodépendance conditionne la sensibilité des systèmes neuro-aminergiques à la mobilisation, par l'alcool, des équilibres entre les systèmes aminés excitateurs et modulateurs. Cette vulnérabilité au déterminisme génétique probable serait responsable des effets d'envie de boire de fréquence et d'intensité très variables dans des populations d'alcoolodépendants. Le niveau élevé d'envie de boire avant le traitement est un facteur de mauvais pronostic chez les malades non traités par réducteurs de l'appétence. L'intensité des effets neuropsychiques de l'alcoolisation et l'investissement fantasmatique que les patients en ont dans des fonctions facilitantes (par exemple désinhibition, anxiolyse, potentialisation du désir sexuel) sont des facteurs de rechute importants. Elle pourrait être médiée par une sensibilité spécifique de l'axe hypothalamo-hypophysaire, du système opioïde et du relargage dopaminergique dans le système limbique. Deux études prospectives (Cloninger, 1987 ; Babor et coll., 1992) montrent que l'alcoolodépendance précoce à forte composante génétique (type II de Cloninger – Cloninger, 1987) paraît présenter un pronostic moins favorable que l'alcoolodépendance liée à l'environnement (type I de Cloninger). Néanmoins, la fréquence plus élevée d'une personnalité antisociale, d'une dépendance aux opiacés et d'indices de sévérité plus élevés sont trois facteurs confondants qui ne permettent pas d'identifier ce sous-type comme un facteur d'échec. Des travaux (Finckh et coll., 1996 et 1997) ont recherché des associations entre certains polymorphismes du gène DRD2 et la sévérité de l'alcoolisme. Par ailleurs, Berggren et coll. (2000 et 2002) ont constaté que des personnes dépendantes à l'alcool présentaient une hyposensibilité des récepteurs alpha-2 adrénergiques post-synaptiques du locus coeruleus même plusieurs mois après sevrage. Les auteurs spéculent que ces personnes sont plus à risque de rechute, prenant de l'alcool pour compenser cette hypoactivité.

### **Données sur l'évaluation des thérapeutiques médicamenteuses**

324 L'efficacité de nombreux médicaments issus de différentes familles de psychotropes a été initialement testée pour maintenir l'abstinence de sujets alcoolodépendants après sevrage. Les rares résultats positifs sont restreints à des

populations ne présentant pas de troubles psychiatriques comorbides. Les stratégies médicamenteuses aversives postulant sur la mise en place d'un schème comportemental négatif vis-à-vis de l'alcoolisation ont montré leurs limites d'utilisation. Le développement des connaissances dans la compréhension des mécanismes neurobiologiques de l'alcoolodépendance a permis de démontrer, chez l'animal puis chez l'homme, l'efficacité de certaines molécules agissant plus spécifiquement sur les systèmes neuro-aminergiques impliqués. Les critères de jugement le plus souvent utilisés sont : la consommation d'alcool, le taux de sujets restés abstinents tout au long de l'étude, le taux de rechute ou le délai écoulé avant celle-ci. Les résultats disponibles des essais randomisés comparant ces molécules contre leur placebo (Garbutt et coll., 1999) ont pu être colligés dans des méta-analyses (tableau 14.III). Ces résultats sont en faveur de deux molécules : l'acamprosate et la naltrexone. Les études de comparaison ou d'association des molécules entre elles sont en cours.

**Tableau 14.III : Essais randomisés contre placebo de durée supérieure à trois mois (d'après Garbutt et coll., 1999)**

	Disulf*-oral	Disulf*-implant	Lithium	Sérotonin**	Naltrexone	Acamprosate
Nb total d'études	4	3	3	2	9	16
Études positives	2	1	0	0	6	14
Sujets inclus	1 207	197	58	158	1 530	4 509

\* disulfirame ; \*\* sérotoninergiques

### Traitements à visée dissuasive (antabuse)

La crainte d'une réaction physiologique désagréable lors de l'absorption de boissons alcooliques pourrait s'avérer dissuasive chez certains sujets alcoolodépendants. L'utilisation de produits inhibiteurs de l'acétaldéhyde-déhydrogénase (disulfirame, calcium carbamide, métronidazole...) élève la concentration sanguine d'acétaldéhyde et provoque, lors de la consommation d'alcool, des symptômes désagréables comme : flush, nausée, sensation de vertige, tachypnée, tachycardie, vomissements, hypotension orthostatique décrits sous le terme « d'effet antabuse ». L'efficacité d'un tel dispositif préventif repose sur la capacité du sujet à se conditionner négativement à la crainte de l'effet antabuse et reste habituellement limitée par la faible observance de ces médicaments. Des essais randomisés ont testé l'efficacité du disulfirame (*per os* ou en implant) contre un placebo (Wilson et coll., 1978, 1980 et 1984 ; Fuller et coll., 1986). Le groupe des patients sélectionnés pour rentrer dans ces travaux est très hétérogène (SDF, condamnés pour un délit en état d'ivresse, patients volontaires...). Le renforcement a parfois été obtenu par la coercition d'un tiers : conjoint, employeur, ami, contrôleur de justice, travailleur social. Chez des patients traités pendant six mois, le nombre de

jours d'alcoolisation est inférieur dans le groupe des malades recevant 250 mg de disulfirame que dans celui recevant 1 mg ou 0 mg. Le pourcentage d'amélioration à un an des patients traités par disulfirame n'est toutefois pas significativement supérieur à celui des patients du groupe contrôle. La médiocre compliance au traitement par disulfirame peut être contournée lorsque sa délivrance est gérée par un proche (en général le conjoint). Cette méthode permet d'améliorer sensiblement l'efficacité du traitement mais nécessite la prise en charge et le conseil du couple. Responsable d'un effet antabuse comparable au disulfirame, le calcium carbamide présenterait l'avantage d'un délai d'action plus court (60 minutes). Cette rapidité opérationnelle a conduit à proposer de l'associer à un apprentissage comportemental consistant à prendre un comprimé dans des situations à haut risque d'alcoolisation préalablement identifiées.

### **Acamprosate**

Ce dérivé calcique de synthèse de l'homotaurine est une molécule proche de la taurine, un agoniste de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Le GABA est impliqué, avec d'autres neuro-amines, dans la physiopathologie de l'alcoolodépendance au niveau du système nerveux central et son rôle est apparemment modulateur et inhibiteur des voies catécholaminergiques. Le mécanisme d'action de l'acamprosate est complexe et, malgré le développement de travaux récents, ne semble pas complètement élucidé. Son activité réductrice de la consommation d'alcool s'exercerait, par l'inhibition de l'hyperexcitabilité neuronale, sur les acides aminés excitateurs (notamment le glutamate), sur les récepteurs NMDA ou en diminuant la fonctionnalité des canaux calciques. Les essais préliminaires ont démontré une diminution de la consommation d'alcool chez les rats alcoolopréférants et ont débouché sur de nombreux essais cliniques chez l'homme. Les premières études randomisées ont montré, après trois mois de traitement, un effet positif en faveur de l'acamprosate jugé sur le taux d'abstinence et sur la diminution de la gamma-glutamyltransférase. Dans une étude multicentrique randomisée portant sur 538 patients suivis pendant un an (Lhuintre et coll., 1990), l'acamprosate augmente la durée et le taux d'abstinence à un an et diminue l'appétence à l'alcool. Un effet-dose a été mis en évidence pour certains critères de jugement comme la consommation d'alcool. Ces résultats positifs ont été confirmés, en combinaison avec le disulfirame, sur des périodes de traitement et de suivi longues ( $\geq 1$  an) et dans de nombreux pays européens (tableau 14.IV). Les effets secondaires (modérés et transitoires) sont principalement gastro-intestinaux (diarrhée dose dépendante, douleur abdominale, nausée). Il semble pertinent de recommander l'acamprosate dans le traitement de l'alcoolodépendance psychologique selon les recommandations de l'AMM : posologie adaptée au poids (4 comprimés par jour pour les patients pesant moins de 60 kg et 6 comprimés par jour pour les patients pesant plus de 60 kg) pour une durée d'un an. Des données récentes (Dahchour et de Witte, 2000 ;

**Tableau 14.IV : Efficacité de l'acamprosate dans le traitement de l'alcoolodépendance ; résumé des essais randomisés (d'après Mason et Ownby, 2000)**

Références, pays	Sujets inclus, (hommes, en %)	Durée (mois)	Taux d'abstinence	
			Acamprosate	Placebo
Lhuintre et coll., 1985, France	85 (nr)	3	60	32
Lhuintre et coll., 1990, France	569 (82)	3	nr	nr
Pelc et coll., 1992, Belgique	102 (69)	6	24	4
Ladewig et coll., 1993, Suisse	61 (78)	6	38	17
Rousseaux et coll., 1996, Belgique	127 (70)	6	29	33
Sass et coll., 1996, Allemagne	272 (78)	12	45	25
Whitworth et coll., 1996, Autriche	448 (79)	12	18	7
Geerlings et coll., 1997, Bénélux	262 (76)	6	20	10
Barrias et coll., 1997, Portugal	302 (82)	12	39	26
Poldrugo, 1997, Italie	246 (73)	6	43	30
Tempesta et coll., 2000, Italie	330 (83)	6	58	45
Chick et coll., 2000b, Royaume-Uni	581 (84)	6	34	39
Gual et Lehert, 2001, Espagne	288 (83)	6	35	26
Paille et coll., 1995, France*	538 (80)	12	2 g : 19,1 1,3 g : 18,1	11,3
Pelc et coll., 1997, Belgique/France*	188 (nr)	3	2 g : 51 1,3 g : 44	26
Besson et coll., 1998, Suisse**	110 (80)	12	A : 25 A + D : nr	5 + D : nr

\* : étude *dose ranging* ; \*\* : combinaison acamprosate (A) et disulfirame (D) ; nr : non renseigné

Koob et coll., 2002) suggèrent que la neuroprotection de la molécule durant la période de sevrage inviterait à démarrer le traitement avant même l'arrêt de la consommation. Enfin, la compilation des résultats des différentes études montre que sur dix patients traités, quatre à six tirent bénéfice du traitement en termes de maintien de l'abstinence. Les caractéristiques du sous-groupe des patients répondeurs ne sont, à ce jour, pas identifiées.

### Naltrexone

La consommation d'alcool entraîne en cascade la sécrétion d'opio-peptides endogènes qui facilitent le relargage de dopamine dans le noyau accumbens, et sensibilise le système limbique aux effets positifs de l'alcoolisation (phénomène d'exaltation neuronale décrit sous le terme de « renforcement »). La naltrexone, antagoniste spécifique des récepteurs opioïdes, réduit, chez l'animal, les comportements d'alcoolopréférence. Initialement, deux études randomisées contre placebo ont démontré une efficacité de ce produit en termes d'amélioration du taux d'abstinence à douze semaines de suivi, et en diminuant par deux le taux de rechute chez les sujets qui avaient consommé à

nouveau au moins un verre (O'Malley et coll., 1992 ; Volpicelli et coll., 1992) (tableau 14.V). En cas de reprise de la consommation d'alcool, les patients traités ressentent une réduction des effets positifs de l'envie de boire (*craving* positif) qui limite le risque de retour vers une consommation excessive. Cette réduction de l'euphorie liée à l'alcool semble plus importante chez les patients alcoolodépendants dont le niveau d'envie de boire initial est élevé. La naltrexone semble également réduire l'effet d'attente des sensations positives de l'alcoolisation décrites comme facteur prédictif de rechute. Une méta-analyse des essais randomisés démontre un effet globalement positif, avec une hétérogénéité acceptable pour le critère de la diminution du taux de rechute (Kranzler et Van Kirk, 2001 ; Streeton et Whelan, 2001). Les résultats sont moins favorables pour le critère de la consommation d'alcool exprimé en jour d'alcoolisation (Chick, 2001). La qualité de la compliance au traitement est discutée, d'autant qu'elle paraît conditionner son efficacité. La rareté des études confirmant l'efficacité de la molécule sur des durées plus longues (= 6 mois) a limité à ce jour l'AMM en France à trois mois et ne permet pas encore de déterminer la durée optimale théorique du traitement. La posologie recommandée est de 50 mg/j (1 cp). L'effet secondaire le plus souvent rapporté (5 % à 15 % selon les études) est une nausée à l'initiation du traitement, liée à un métabolite inactif ; elle serait plus fréquente chez les femmes, les sujets jeunes et ceux consommant de faibles quantités d'alcool (Croop et coll., 1997).

**Tableau 14.V : Essais randomisés publiés utilisant la naltrexone**

Références, pays	Sujets inclus	Durée (mois)	Critères de jugement
O'Malley et coll., 1992-1996, États-Unis	94	3/6	tr/ta
Oslin, États-Unis	97	3	tr/ta
Oslin et coll., 1997, États-Unis	44	3	tr/ta
Anton et coll., 1999, États-Unis	132	9	tr/ta
Kranzler et coll., 2000, États-Unis	129	6	tr/ta
Chick et coll., 2000a, Royaume-Uni	175	3	tr
Morris et coll., 2001, Australie	111	3	tr/ta
Krystal et coll., 2001, États-Unis	627	12	tr/ta
Heinala et coll., 2001, Finlande	121	8	tr

tr : taux de rechute ; ta : taux d'abstinence

### Molécules prometteuses

L'acide gamma hydroxybutyrique dont les caractéristiques sont proches d'un neurotransmetteur, diminue par divers mécanismes la prise volontaire d'alcool ainsi que la symptomatologie de sevrage physique chez le rat comme chez l'homme. Bien que des travaux récents (Addolorato et coll., 2000 ; Gallimberti et coll., 2000 ; Gessa et coll., 2000) suggèrent son efficacité dans



le maintien de l'abstinence et sa tolérance dans le traitement des alcoolodépendants, son usage comme « drogue de rue » est particulièrement préoccupant et limite son développement. L'ondansetron est un antagoniste sérotoninergique des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> utilisé comme anti-émétique lors des cures de chimiothérapie anticancéreuse. Des travaux initiaux chez le rat suggéraient sa capacité à réduire l'envie de boire. Trois études randomisées chez l'homme (Sellers et coll., 1994 ; Johnson et coll., 2000 ; Ait Daoud et coll., 2001) sont en faveur d'une efficacité à court (six semaines) et moyen termes (douze semaines). L'intérêt de cette molécule dans cette indication reste à démontrer.

## Données sur l'évaluation des psychothérapies

L'approche psychosociale est considérée comme l'axe thérapeutique principal de l'alcoolodépendance et de nombreuses techniques psychothérapeutiques ont été proposées. Peu d'entre elles sont assez modélisables pour se prêter à une démarche d'évaluation dans le cadre d'essais randomisés. Les psychothérapies de soutien, les thérapies motivationnelles, les thérapies comportementales et cognitives et les mouvements d'anciens buveurs ont été évalués.

### Thérapie motivationnelle

Cette thérapie a pour but d'accompagner le patient alcoolodépendant dans son processus de modification de comportement en le faisant intégrer et progresser dans les stades de changement, tels qu'ils ont été proposés dans le modèle de Prochaska et DiClemente (1983) (tableau 14.VI). Selon ce modèle une personne franchit généralement cinq étapes pour réussir à changer un comportement : la *pré-contemplation*, personne qui n'est pas prête à changer son comportement ; la *contemplation*, personne qui est consciente de l'existence d'un problème mais n'est pas prête à changer réellement son comportement ; la *préparation*, personne prête à changer son comportement ; l'*action*, personne qui adopte des comportements différents ; le *maintien*, personne qui maintient ce changement de comportement. Dans une étude randomisée comparant ce type d'approche à un cycle de groupes d'entraide et un cycle de thérapies cognitives et comportementales, la thérapie motivationnelle était aussi efficace que les deux autres pour maintenir l'abstinence à un coût bien inférieur (Holder et coll., 2000). Les patients très résistants et en état d'opposition par rapport au programme de soins avaient un meilleur pronostic.

### Thérapies cognitives et comportementales (TCC)

Parmi les nombreux types de TCC proposés aux alcoolodépendants pour modifier leurs conduites par des procédures de désensibilisation et de renforcement positif, le modèle de prévention de la rechute établi par Monti

**Tableau 14.VI : Processus de changement dans le modèle transthéorique (Prochaska et DiClemente, 1983)**

Précontemplation	Contemplation	Préparation	Action	Maintien
	Prise de conscience			
		Auto-évaluation		
		Auto-libération		
		Relation d'aide		
		Renforcement		
			Contre-conditionnement ou parade	
			Contrôle du stimulus	

(Rohsenow et coll., 1990-1991) est le plus utilisé. Le patient apprend, au cours d'un cycle de sessions collectives, à reconnaître les principales situations à risque de rechute et à les déjouer à l'aide d'acquisition, par des jeux de rôle, de schèmes de réponse comportementale adaptée évitant la réalcoolisation. L'évaluation individuelle de ces méthodes est compliquée par l'utilisation simultanée de plusieurs techniques, au sein de protocoles complexes. Il semble toutefois que leur efficacité soit meilleure chez les usagers à consommation nocive que chez les alcoolodépendants. Enfin, une analyse récente de vingt-six études (Moyer et coll., 2002) suggère que l'efficacité serait meilleure chez les patients peu sévères engagés dans un programme de traitement structuré. Cependant, toutes ces études relatent un rapport coût-bénéfice acceptable.

### Thérapies conjugales et familiales

L'alcoolodépendance met souvent à mal les relations conjugales et une intervention auprès du partenaire ou une prise en charge du couple pourrait permettre d'améliorer la compliance au traitement. Sur le plan familial, les interrelations entre l'alcoolique et ses proches sont en général complexes. Les sentiments ambivalents et souvent contradictoires de l'entourage peuvent être exprimés au cours de thérapies familiales dont l'efficacité pour favoriser le maintien de l'abstinence a été démontrée (O'Farrell 1989 ; Lipps 1999).

### Groupes d'entraide

En France, une dizaine d'associations de « buveurs guéris » coexistent avec les Alcooliques anonymes, créateurs d'un modèle thérapeutique en douze étapes. Des tentatives d'évaluation de cette thérapie se sont heurtées à deux difficultés méthodologiques majeures : trouver un véritable groupe contrôle et mesurer l'assiduité compte tenu du caractère « anonyme » des réunions. Dans une grande étude nord-américaine (Anonyme, 1998) comparant ce type d'approche avec des thérapies minimales (motivationnelles) ou comportementales, des sessions inspirées du programme des Alcooliques anonymes ont

été jugées comparables en efficacité aux psychothérapies comportementales chez des sujets dont le niveau d'opposition et de résistance était faible. En attendant l'identification d'un sous-groupe de malades plus réceptifs à ce type de prise en charge, les associations doivent être proposées à tout alcoolodépendant (remise systématique des coordonnées), même en l'absence de données précises sur leur efficacité.

### **Perspectives pour mieux adapter le traitement à la cible étiologique**

Les déterminants étiologiques de l'alcoolodépendance d'un individu donné sont répartis parmi trois groupes de facteurs : culturels et environnementaux, biologiques et génétiques, psychiques et psychopathologiques. La pondération de chacun de ces groupes de facteurs est variable d'un sujet à l'autre et détermine le type, l'expression et l'évolution très disparates de la maladie alcoolique. L'application d'un « traitement standard » à un groupe hétérogène de patients dont la maladie provient d'origines diverses, expose à un déficit global en termes d'efficacité, par un défaut d'attente de la cible prépondérante. Le concept du « croisement adapté » tente d'apparier un trait étiologique à une stratégie spécifique pour en augmenter l'efficacité. Quelques tentatives ouvrent des voies de recherche intéressantes.

### **Pharmacogénétique des médicaments de l'alcoolodépendance**

L'inconstance des réponses individuelles aux traitements médicamenteux de l'envie de boire suggère l'existence de facteurs génétiques prédisposant à leur efficacité, par une sensibilité de la cible neurobiologique (Finckh et coll., 1997). Ainsi Lawford et coll. (1995) ont montré que les malades porteurs de l'allèle A1 du DRD2 étaient plus sensibles à l'efficacité d'un agoniste dopaminergique (la bromocriptine) que les patients homozygotes pour l'allèle A2, chez qui le traitement était globalement inefficace. L'identification d'une relation entre la diversité des réponses à la naltrexone et des sous-types de récepteurs opioïdes conduirait à affiner l'indication de cette molécule.

**En conclusion,** les interventions thérapeutiques sur des populations hétérogènes d'alcoolodépendants ont un effet globalement positif, bien que considéré comme faible. Les études prospectives recherchant des facteurs prédictifs d'échec n'ont pas permis de dégager de facteurs personnels, environnementaux ou biologiques stables permettant de construire un modèle valide de « mauvais répondeurs » aux stratégies thérapeutiques repérables sur quelques critères. Cependant, les facteurs retrouvés, sans constante, sont souvent des facteurs de gravité de la maladie ou un déficit dans les facteurs associés au succès, comme l'absence d'environnement favorable ou de prédisposition au

changement (motivation). Il convient par conséquent de ne jamais renoncer à proposer un projet thérapeutique à des malades graves qui peuvent en tirer bénéfice.

Parmi les nombreuses molécules testées dans le maintien de l'abstinence après sevrage, deux ont fait aujourd'hui la preuve de leur efficacité : l'acamprosate dont l'aide au maintien de l'abstinence est démontrée sans que soit réellement élucidé son mécanisme d'action, et la naltrexone qui diminue significativement le taux de rechute en cas de réalcoolisation. La comparaison de l'efficacité de ces molécules entre elles et l'intérêt de leur association sont en cours d'évaluation, ainsi que le recommandait la conférence de consensus « Modalités de l'accompagnement du sujet alcoolodépendant après un sevrage » (Anaes, 2001).

Les psychothérapies sont utiles aux patients alcoolodépendants. Les thérapies motivationnelles sont à appliquer précocement pour permettre au patient de s'engager dans le soin. La prise en charge de la famille peut s'avérer utile en cas de dysfonctionnement. Les thérapies cognitives et comportementales trouvent une place légitime et démontrée au décours du sevrage.

## BIBLIOGRAPHIE

ADDOLORATO G, CAPUTO F, CAPRISTO E, STEFANINI GF, GASBARRINI G. Gamma-hydroxybutyric acid efficacy, potential abuse, and dependence in the treatment of alcohol addiction. *Alcohol* 2000, **20** : 217-222

AIT-DAOUD N, JOHNSON BA, JAVORS M, ROACHE JD, ZANCA NA. Combining ondansetron and naltrexone treats biological alcoholics : corroboration of self-reported drinking by serum carbohydrate deficient transferrin, a biomarker. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 847-849

ALLSOP S, SAUNDERS B, PHILLIPS M. The process of relapse in severely dependent male problem drinkers. *Addiction* 2000, **95** : 95-106

ALTERMAN AI, RANDALL M, MCLELLAN AT. Comparison of outcomes by gender and for fee-for-service versus managed care : a study of nine community programs. *J Subst Abuse Treat* 2000, **19** : 127-134

ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé). Conférence de consensus : Modalités de l'accompagnement du sujet alcoolodépendant après un sevrage. Paris 2001. <http://www.anaes.fr/ANAES/SiteWeb.nsf/wRubriquesID/APEH-3YTEQY>

ANONYME. 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** : 631-639

ANTON RF, MOAK DH, WAID LR, LATHAM PK, MALCOLM RJ, DIAS JK. Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics : results of a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999, **15** : 1758-1764

- BABOR TF, HOFMANN M, DELBOCA FK, HESSELBROCK V, MEYER RE et coll. Types of alcoholics, I. Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. *Arch Gen Psychiatr* 1992, **49** : 599-608
- BACHMANN KM, MOGGI F, HIRSBRUNNER HP, DONATI R, BRODBECK J. An integrated treatment program for dually diagnosed patients. *Psychiatric Services* 1997, **48** : 314-316
- BARRIAS JA, CHABAC S, FERREIRA L, FONTE A, POTGIETER AS, TEIXEIRA DE SOUSA E. Acamprosate : multicenter Portuguese efficacy and tolerance evaluation study. *Psiquiatria Clinica* 1997, **18** : 149-160
- BERGGREN U, FAHLKE C, NORRBY A, ZACHRISSON O, BALLDIN J. Subensitive alpha-2-adrenoceptor function in male alcohol-dependent individuals during 6 months of abstinence. *Drug Alcohol Depend* 2000, **57** : 255-260
- BERGGREN U, ERIKSSON M, FAHLKE C, SUNDKLER A, BALLDIN J. Extremely long recovery time for the sedative effect of clonidine in male type 1 alcohol-dependent subjects in full sustained remission. *Alcohol* 2002, **28** : 181-7
- BESSON J, AEBY F, KASAS A, LEHERT P, POTGIETER A. Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism : a controlled study. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 573-579
- BISCHOF G, RUMPF HJ, HAPKE U, MEYER C, JOHN U. Gender differences in natural recovery from alcohol dependence. *J Stud Alcohol* 2000, **61** : 783-6
- CHICK J. Naltrexone for drinking problems : useful further evidence on efficacy. *Addiction* 2001, **96** : 1856
- CHICK J, ANTON R, CHECINSKI K, CROOP R, DRUMMOND DC et coll. A Multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol Alcohol* 2000a, **35** : 587-593
- CHICK J, HOWLETT H, MORGAN MY, RITSON B. United Kingdom multicentre acamprosate study (UKMAS) : a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol Alcohol* 2000b, **35** : 176-187
- CLONINGER C. Neurogenic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987, **236** : 410-416
- CROOP RS, FAULKNER EB, LABRIOLA DF. The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism. Results from a multicenter usage study. The Naltrexone Usage Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 1130-1135
- CUNNINGHAM JA, LIN E, ROSS HE, WALSH GW. Factors associated with untreated remissions from alcohol abuse or dependence. *Addict Behav* 2000, **25** : 317-321
- DAHCHOUR A, DE WITTE P. Ethanol and amino acids in the central nervous system : assessment of the pharmacological actions of acamprosate. *Prog Neurobiol* 2000, **60** : 343-362
- DAWSON DA. Correlates of past-year status among treated and untreated persons with former alcohol dependence : United States, 1992. *Alcohol Clin Exp Res* 1996a, **20** : 771-779
- DAWSON DA. Gender differences in the probability of alcohol treatment. *J Subst Abuse* 1996b, **8** : 211-225

- DUCKERT F. Predictive factors for outcome of treatment for alcohol problems. *J Subst Abuse* 1993, **5** : 31-44
- EDWARDS G, ORFORD J. A Plain treatment for alcoholism. *Proc R Soc Med* 1977, **70** : 344-348
- EMRICK CD. A Review of psychologically oriented treatment of alcoholism. II. The relative effectiveness of different treatment approaches and the effectiveness of treatment versus no treatment. *J Stud Alcohol* 1975, **36** : 88-108
- FAVRE JD, GILLET C. Devenir de patients alcoolodépendants. Résultats à cinq ans et facteurs pronostiques. *Alcoologie* 1997, **19** (n° 3 suppl.) : 313-330
- FILLMORE K. Prevalence, incidence and chronicity of drinking patterns and problems among men as a function of age : a longitudinal and cohort analysis. *Br J Addict* 1987, **82** : 77-83
- FINCKH U, VON WIDDERN O, GIRALDO-VELASQUEZ M, PODSCHUS J, DUFEU P et coll. No association of the structural dopamine D2 receptor (DRD2) variant 311Cys with alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 528-32
- FINCKH U, ROMMELSPACHER H, KUHN S, DUFEU P, OTTO G et coll. Influence of the dopamine D2 receptor (DRD2) genotype on neuroadaptive effects of alcohol and the clinical outcome of alcoholism. *Pharmacogenetics* 1997, **7** : 271-281
- FINNEY JW, MOOS RH. The Long-term course of treated alcoholism : I. Mortality, relapse and remission rates and comparisons with community controls. *J Stud Alcohol* 1991, **52** : 44-54
- FULLER RK, BRANCHEY L, BRIGHTWELL DR, DERMAN RM, EMRICK CD et coll. Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration cooperative study. *JAMA* 1986, **256** : 1449-1455
- GALLIMBERTI L, SPELLA MR, SONCINI CA, GESSA GL. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol and heroin dependence. *Alcohol* 2000, **20** : 257-262
- GARBUTT JC, WEST SL, CAREY TS, LOHR KN, CREWS FT. Pharmacological treatment of alcohol dependence : a review of the evidence [see comments]. *Jama* 1999, **281** : 1318-1325
- GEERLINGS PJ, ANSOMS C, VAN DEN BRINK W. Acamprosate and prevention of relapse in alcoholics. *European Addiction Research* 1997, **3** : 129-137
- GESSA G, AGABIO R, CARAI M, LOBINA C, PANI M et coll. Mechanism of antialcohol effect of gamma-hydroxybutyric acid. *Alcohol* 2000, **20** : 271-276
- GRANT B. Barriers to alcoholism treatment : reasons for not seeking treatment in a general population sample. *J Stud Alcohol* 1997, **58** : 365-371
- GREENFIELD SF, HUFFORD MR, VAGGE LM, MUENZ LR, COSTELLO ME, WEISS RD. The relationship of self-efficacy expectancies to relapse among alcohol dependent men and women : a prospective study. *J Stud Alcohol* 2000, **61** : 345-351
- GUAL A, LLIGONA A, COLOM J. Five-year outcome in alcohol dependence. A naturalistic study of 850 patients in Catalonia. *Alcohol Alcohol* 1999, **34** : 183-192
- GUAL A, LEHERT P. Acamprosate during and after acute alcohol withdrawal : a double-blind placebo-controlled study in Spain. *Alcohol Alcohol* 2001, **36** : 413-418

HEINALA P, ALHO H, KIIANMAA K, LONNQVIST J, KUOPPASALMI K, SINCLAIR JD. Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence : a factorial double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2001, **21** : 287-92

HOLDER HD, CISLER RA, LONGABAUGH R, STOUT RL, TRENO AJ, ZWEBEN A. Alcoholism treatment and medical care costs from Project MATCH. *Addiction* 2000, **95** : 999-1013

HUMPHREYS K, MOOS R, COHEN C. Social and community resources and long-term recovery from treated and untreated alcoholism. *J Stud Alcohol* 1997, **58** : 231-238

HYMAN SE. Current treatment for alcohol withdrawal. *J Gen Intern Med* 1995, **10** : 523-524 (Publication Types : Editorial Erratum in : *J Gen Intern Med* 1995, **10** : 704)

JOHNSON BA, ROACHE J, JAVORS M, DICLEMENTE C, CLONINGER C, PRIHODA T et coll. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients. A randomized controlled trial. *J Am Med Ass* 2000, **284** : 963-971

KOOB GF, MASON BJ, DE WITTE P, LITTLETON J, SIGGINS GR. Potential neuroprotective effects of acamprosate. *Alcohol Clin Exp Res* 2002, **26** : 586-592

KRANZLER HR, MODESTO-LOWE V, VAN KIRK J. Naltrexone vs. nefazodone for treatment of alcohol dependence. A placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2000, **22** : 493-503

KRANZLER HR, VAN KIRK J. Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment : a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 1335-1341

KRYSTAL JH, CRAMER JA, KROL WF, KIRK GF, ROSENHECK RA. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *N Engl J Med* 2001, **345** : 1734-1739

LADEWIG D, KNECHT T, LEHER P, FENDL A. Acamprosate - a stabilizing factor in long-term withdrawal of alcoholic patients [Article in German]. *Ther Umsch* 1993, **50** : 182-188

LAWFORD B, YOUNG R, ROWELL J, QUALICHEFSKI J, FLETCHER B, SYNDULKO K et coll. Bromocriptine in the treatment of alcoholics with the D2 dopamine receptor A1 allele. *Nature Med* 1995, **1** : 337-341

LEUNG PK, KINZIE JD, BOEHNLEIN JK, SHORE JH. A Prospective study of the natural course of alcoholism in a Native American village. *J Stud Alcohol* 1993, **54** : 733-738

LHUINTRE JP, DAOUST M, MOORE ND, CHRETIEN P, SALIGAUT C, TRAN G et coll. Ability of calcium bis acetyl homotaurine, a GABA agonist, to prevent relapse in weaned alcoholics. *Lancet* 1985, **1** : 1014-1016

LHUINTRE JP, MOORE N, TRAN G, STERU L, LANGRENON S, DAOUST M et coll. Acamp-rosate appears to decrease alcohol intake in weaned alcoholics. *Alcohol Alcohol* 1990, **25** : 613-622

LIPPS AJ. Family therapy in the treatment of alcohol related problems : A review of behavioral family therapy, family systems therapy and treatment matching research. *Alcohol Treat Q* 1999, **17** : 13-23

LISKOW BI, POWELL BJ, PENICK EC, NICKEL EJ, WALLACE D et coll. Mortality in male alcoholics after ten to fourteen years. *J Stud Alcohol* 2000, **61** : 853-61

- LONGABAUGH R, WIRTZ PW, BEATTIE MC, NOEL N, STOUT R. Matching treatment focus to patient social investment and support : 18-month follow-up results. *J Consult Clin Psychol* 1995, **63** : 296-307
- LUDWIG AM. On and off the wagon. Reasons for drinking and abstaining by alcoholics. *Q J Stud Alcohol* 1972, **33** : 91-6
- MASON BJ, OWNBY RL. Acamprosate for the treatment of alcohol dependence : a review of double-blind, placebo-controlled trials. *Cns Spectrums* 2000, **5** : 58-69
- MCLELLAN AT, LUBORSKY L, WOODY GE, O'BRIEN CP, DRULEY KA. Predicting response to alcohol and drug abuse treatments. Role of psychiatric severity. *Arch Gen Psychiatry* 1983, **40** : 620-625
- MORRIS PL, HOPWOOD M, WHELAN G, GARDINER J, DRUMMOND E. Naltrexone for alcohol dependence : a randomized controlled trial [see comments]. *Addiction* 2001, **96** : 1565-1573
- MOYER A, FINNEY JW, SWEARINGEN CE, VERGUN P. Brief interventions for alcohol problems : a meta-analytic review of controlled investigations in treatment-seeking and non-treatment-seeking populations. *Addiction* 2002, **97** : 279-292
- O'FARRELL TJ. Marital and family therapy in alcoholism treatment. *J Subst Abuse Treat*, 1989, **6** : 23-29
- O'MALLEY SS, JAFFE AJ, CHANG G, SCHOTTENFELD RS, MEYER RE, ROUNSAVILLE B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 881-887
- O'MALLEY SS, JAFFE AJ, CHANG G, RODE S, SCHOTTENFELD R et coll. Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 217-224
- OSLIN D, LIBERTO JG, O'BRIEN J, KROIS S, NORBECK J. Naltrexone as an adjunctive treatment for older patients with alcohol dependence. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997, **5** : 324-32
- PAILLE F, GUELFY J, PERKINS A, ROYER R, STERU L, PAROT P. Double-blind randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. *Alcohol Alcohol* 1995, **30** : 239-247
- PELC I, LE BON O, VERBANCK P, LEHERT P, OPSOMER L. Calcium acetyl homotaurinate for maintaining abstinence in weaned alcoholic patients ; a placebo controlled double-blind multi-centre study. In : Novel pharmacological interventions for alcoholism. NARANJO C, SELLERS E eds, Springer Verlag, New York 1992 : 348-352
- PELC I, VERBANCK P, LE BON O, GAVRILOVIC M, LION K, LEHERT P. Efficacy and safety of acamprosate in the treatment of detoxified alcohol-dependent patients. A 90-day placebo-controlled dose-finding study. *Br J Psychiatry* 1997, **171** : 73-77
- PETTINATI HM, MEYERS K, EVANS BD, RUETSCH CR, KAPLAN FN et coll. Inpatient alcohol treatment in a private healthcare setting : which patients benefit and at what cost ? *Am J Addict* 1999, **8** : 220-233
- POLDRUGO F. Acamprosate treatment in a long-term community-based alcohol rehabilitation programme. *Addiction* 1997, **92** : 1537-46



- POWELL BJ, LANDON JF, CANTRELL PJ, PENICK EC, NICKEL EJ et coll. Prediction of drinking outcomes for male alcoholics after 10 to 14 years. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 559-566
- PROCHASKA JO, DICLEMENTE CC. Stages and processes of self-change of smoking : toward an integrative model change. *J Consult Clin Psychol* 1983, **51** : 390-395
- ROHSENOW DJ, NIAURA RS, CHILDRESS AR, ABRAMS DB, MONTI PM. Cue reactivity in addictive behaviors : theoretical and treatment implications. *Int J Addict* 1990-91, **25** : 957-993
- ROUSSEAU JP, HERS D, FERUGE M. Does acamprosate diminish the appetite for alcohol in weaned alcoholics ? *J Pharm Belg* 1996, **51** : 65-68
- RUMPF HJ, BISCHOF G, HAPKE U, MEYER C, JOHN U. Studies on natural recovery from alcohol dependence : sample selection bias by media solicitation ? *Addiction* 2000, **95** : 765-775
- SASS H, SOYKA M, MANN K, ZIEGLGANSBERGER W. Relapse prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence [published erratum appears in *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 1097]. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 673-680
- SCHNEIDER KM, KVIZ FJ, ISOLA ML, FILSTEAD WJ. Evaluating multiple outcomes and gender differences in alcoholism treatment. *Addict Behav* 1995, **20** : 1-21
- SCHUCKIT MA, ANTHENELLI RM, BUCHOLZ KK, HESSELBROCK VM, TIPP J. The Time course of development of alcohol-related problems in men and women. *J Stud Alcohol* 1995, **56** : 218-225
- SCHUCKIT MA, TIPP JE, SMITH TL, BUCHOLZ KK. Periods of abstinence following the onset of alcohol dependence in 1,853 men and women. *J Stud Alcohol* 1997, **58** : 581-589
- SELLERS E, TONEATTO T, ROMACH M, SOMER G, SOBELL L, SOBELL M. Clinical efficacy of the 5-HT3 antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18** : 879-885
- SHAW GK, WALLER S, LATHAM CJ, DUNN G, THOMSON AD. Alcoholism : a long-term follow-up study of participants in an alcohol treatment programme. *Alcohol Alcohol* 1997, **32** : 527-35
- SMITH EM, CLONINGER CR, BRADFORD S. Predictors of mortality in alcoholic women : prospective follow-up study. *Alcohol Clin Exp Res* 1983, **7** : 237-243
- SOBELL L, SOBELL M, TONEATTO T. Recovery from alcohol problems without treatment. In : Self control and addictive behaviors. HEATHER N, MILLER WR, GREELEY J eds, Maxwell Macmillan, New York 1992 : 198-242
- SOBELL LC, CUNNINGHAM JA, SOBELL MB. Recovery from alcohol problems with and without treatment : prevalence in two population surveys. *Am J Public Health* 1996, **86** : 966-972
- SOBELL LC, ELLINGSTAD TP, SOBELL MB. Natural recovery from alcohol and drug problems : methodological review of the research with suggestions for future directions. *Addiction* 2000, **95** : 749-764

- STREETON C, WHELAN G. Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Alcohol Alcohol* 2001, **36** : 544-552
- TAYLOR C. What happens over the long-term ? *Br Med Bull* 1994, **50** : 50-66
- TEMPESTA E, JANIRI L, BIGNAMINI A, CHABAC S, POTGIETER A. Acamprosate and relapse prevention in the treatment of alcohol dependence : a placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol* 2000, **35** : 202-209
- VAILLANT GE. A long-term follow-up of male alcohol abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 243-9
- VAILLANT GE, MILOFSKY ES. Natural history of male alcoholism. IV. Paths to recovery. *Arch Gen Psychiatry* 1982, **39** : 127-133
- VOLPICELLI JR, ALTERMAN AI, HAYASHIDA M, O'BRIEN CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence [see comments]. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 876-880
- WHITWORTH AB, FISCHER F, LESCH OM, NIMMERRICHTER A, OBERBAUER H et coll. Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence [see comments]. *Lancet* 1996, **347** : 1438-1442
- WILSON A, DAVIDSON WJ, BLANCHARD R, WHITE J. Disulfiram implantation. A placebo-controlled trial with two-year follow-up. *J Stud Alcohol* 1978, **39** : 809-819
- WILSON A, DAVIDSON WJ, BLANCHARD R. Disulfiram implantation : a trial using placebo implants and two types of controls. *J Stud Alcohol* 1980, **41** : 429-436
- WILSON A, BLANCHARD R, DAVIDSON W, MCRAE L, MAINI K. Disulfiram implantation : a dose response trial. *J Clin Psychiatry* 1984, **45** : 242-247

---

# 15

## Données génétiques sur la dépendance et la vulnérabilité

L'idée que la dépendance à l'alcool peut avoir une origine génétique est ancienne. En 1972, Schuckit et coll. (1972) ont montré que les enfants de malades dépendants présentaient la même dépendance que leurs parents, qu'ils aient été élevés dans leur famille biologique ou non.

La dépendance à l'alcool est une pathologie multifactorielle, influencée par des facteurs génétiques et environnementaux. Son expression est souvent associée à la consommation d'autres substances et/ou à d'autres désordres psychiatriques. L'environnement individuel peut être manipulé pour modifier les modalités de la consommation. Cependant, les tentatives de prévention et de thérapeutique de la dépendance à l'alcool présentent une efficacité modeste comme l'attestent les rechutes successives. La connaissance des facteurs génétiques impliqués dans la genèse de la dépendance et/ou dans la vulnérabilité individuelle est indispensable au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées.

La connaissance de la neurobiologie de l'addiction et des comportements associés, y compris l'anxiété et l'impulsivité, a permis d'identifier des circuits neuronaux dont les variations génétiques peuvent être impliquées dans les processus de vulnérabilité individuelle. Les gènes candidats qui régulent ces voies de neurotransmission ont été étudiés et les variations fonctionnelles de leurs mutations identifiées (Thomasson et coll., 1991). Les variations individuelles du métabolisme de l'alcool sont imputables, sans conteste, à des mutations géniques de l'alcool déshydrogénase (ADH) et de l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) mais les connaissances évoluent moins nettement et plus lentement pour les variants des gènes régulant les comportements. La complexité de la pathologie et le polymorphisme de son expression et de son étiologie sont autant de paramètres qui rendent difficile l'évaluation de la participation relative de chaque gène parmi tous les gènes concernés. La biologie moléculaire et l'étude résolutive des résultats d'association sont devenues performantes mais les études génétiques ne peuvent être informatives, chez l'homme, que dans le cadre d'une définition fine du phénotype clinique.

## Héritabilité de la dépendance

La consommation pathologique d'alcool, *alcoholism* des Anglo-Saxons, est familiale (Kendler et coll., 1997). Avoir un parent dépendant augmente le risque de dépendance (Midanik, 1983). Les études familiales menées de par le monde ont montré en effet qu'il existe une ressemblance à propos des problèmes liés à l'alcool entre les apparentés de différents degrés. D'après les données récentes de la *Collaborative study on the genetics of alcoholism* (COGA), la prévalence d'abus ou de dépendance à une substance psychoactive chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré de sujets dépendants à l'alcool est de 44 % et parmi ceux-ci 80 % présentent abus ou dépendance à l'alcool. Le risque de dépendance à l'alcool chez les apparentés est plus important lorsque le proposant est lui-même dépendant à l'alcool plutôt qu'à une autre substance. La fréquence de l'alcoolisme dans la population générale est estimée à 5 % alors qu'elle se situe entre 10 % et 50 % dans la fratrie d'un malade alcoolique.

Les études de jumeaux consistent à comparer le degré de ressemblance entre des jumeaux monozygotes (MZ) et des jumeaux dizygotes (DZ) pour l'abus et la dépendance à l'alcool. Les nombreuses études d'origine géographique différente montrent une concordance supérieure pour les jumeaux monozygotes par rapport aux jumeaux dizygotes pour l'abus et la dépendance à l'alcool. L'influence génétique semblait dans les premières études plus importante avec les jumeaux dépendants à l'alcool de sexe masculin.

**Tableau 15.1 : Étude de jumeaux et alcoolisme (d'après Gorwood, 2000)**

Auteurs	Année	Sexe	Nombre de paires	Concordance	
				Monozygote (%)	Dizygote (%)
Kaij	1960	H	174	53	28
Hrubec	1981	H	712	26	12
Gurling	1981	H + F	69	29	33
Pickens	1991	H	114	76	61
		F	55	36	25
Caldwell	1991	H	54	68	46
		F	20	47	42
McGue	1992	H	177	77	54
		F	87	39	42
Kendler	1992	F	160	32	24
Pickens	1995	H + F	120	19	21

Les études d'épidémiologie génétique de l'abus d'alcool et de la dépendance alcoolique chez des échantillons d'individus adoptés sont moins nombreuses et moins solides. Il se dégage des travaux l'existence d'un lien entre les

caractéristiques de dépendance du père biologique et celle de son fils adopté par d'autres parents. Ces résultats sont en faveur de l'hypothèse d'une transmission de facteurs génétiques du père au fils. Les résultats des études chez les femmes sont plus divergentes. Pour les hommes adoptés, il existe un lien à la fois avec l'abus d'alcool du père biologique et avec celui de la mère biologique.

**Tableau 15.II : Études d'adoption et alcoolisme (d'après Gorwood, 2000)**

Auteurs	Année	Sexe	Nombre	Parents biologiques	
				atteints (%)	Sains (%)
Roé	1944	H + F	54	70	54
Goodwin	1974	H	125	18	5
Goodwin	1977	F	97	4	4
Cadoret	1978	H	84	33	1
Bohman	1978	H	154	36	13
		F	628	10	3
Cadoret	1985	H	155	62	24
		F	111	33	5

Ainsi l'ensemble des études, familiales, de jumeaux et d'adoption tendent à montrer que l'alcoolisme, étiologiquement complexe, est bien en partie héréditaire. Cette hérédité est estimée entre 40 % et 60 % chez les hommes.

Les études réalisées chez des jumeaux adoptés montrent que la dépendance chez les parents biologiques est un facteur prédictif chez leurs enfants, même quand ils ont été élevés par des parents adoptifs (Heath et Martin, 1988). D'après Cloninger (1987) ce n'est pas l'alcoolisme seul qui est hérité mais un type de consommation (début précoce et abus sévère) ainsi que des facteurs associés (sexe masculin et conduite antisociale). Les dépendances les plus sévères semblent être les plus susceptibles d'être héritées (Pickens et coll., 1991 et 1995).

Des progrès restent à faire pour analyser la part des déterminants génétiques et environnementaux pour la consommation d'alcool. Les études de jumeaux qui se sont intéressés à la prise d'alcool (lesquels) vont globalement presque toutes dans le même sens : les monozygotes se ressemblent plus, pris deux à deux que les dizygotes en ce qui concerne leur consommation d'alcool. La convergence des résultats plaide en faveur d'une influence génétique de la prise d'alcool. Même si la cohabitation diminue la part de la variance génétique elle ne l'annule pas.

Certaines études réalisées sur des jumeaux adolescents et leurs parents ont permis de déterminer les parts respectives du patrimoine génétique et de l'environnement pour la consommation d'alcool. Les études de cohortes de jumeaux monozygotes ont aidé à la compréhension de la part génétique dans

l'apparition de la maladie. En 1988, une étude australienne rétrospective (Goodwin, 1979 ; Heath et Martin, 1988) réalisée chez des jumeaux montre clairement l'influence de l'environnement familial dans l'usage de l'alcool chez les adolescents. D'autres études américaines (Prescott et coll., 1994) ont également montré l'influence familiale sur la consommation d'alcool. Les facteurs environnementaux interviendraient même jusqu'à 40 % de la variabilité inter-individuelle au sein des paires de jumeaux pour l'usage de l'alcool. Les études comparant les jumeaux monozygotes ou dizygotes montrent aussi que le facteur génétique est en fait un facteur additif aux autres facteurs (environnement familial, habitudes alimentaires, pathologies associées...).

Une étude néerlandaise réalisée chez des jumeaux adolescents montre que la sensibilité à l'environnement varie en fonction de l'âge. Les adolescents de 16 ans sont sensibles à l'environnement familial pour la transmission culturelle de la consommation d'alcool. Mais cette influence parentale est réduite à zéro chez les adolescents plus âgés ; les déterminants génétiques prennent alors le pas sur les paramètres environnementaux (Koopmans et Boomsma, 1996). L'héritabilité est la même chez l'homme et chez la femme (Prescott et coll., 1994).

### **Comorbidité de la dépendance à l'alcool et d'autres pathologies : possibilité de gènes partagés**

La dépendance à l'alcool s'exprime souvent avec d'autres désordres psychiatriques dont la consommation d'autres substances, la dépression, l'anxiété, la personnalité antisociale ou des troubles du comportement alimentaire (Kessler et coll., 1997). L'alcoolisme sévère, le suicide et l'impulsivité semblent coexister aussi, essentiellement chez l'homme. Chez la femme, la dépendance à l'alcool est surtout associée à l'anxiété et à des désordres affectifs (Kessler et coll., 1997). Cependant, l'étude de Kendler (1995) basée sur un grand nombre de femmes jumelles a montré que les facteurs génétiques déterminant les troubles phobiques anxieux et thymiques étaient différents des facteurs génétiques impliqués dans l'alcoolisme.

On connaît par ailleurs la co-occurrence des consommations d'alcool, de tabac et d'opiacés. Ainsi, 70 % des dépendants à l'alcool sont aussi des fumeurs. Deux grandes études réalisées aux États-Unis ont montré que les transmissions de la dépendance à la cocaïne, du cannabis et de l'alcool étaient largement indépendantes (Merikangas et coll., 1998). En revanche, une vulnérabilité commune à l'addiction pour le tabac et l'alcool est montrée sans

## Hétérogénéité génétique de la dépendance à l'alcool

Les études cliniques décrivent parfaitement les variations individuelles dans l'étiologie de la maladie et, bien évidemment, les études de ségrégation (Reich et coll., 1988) montrent qu'il n'existe pas de prédominance d'un seul gène. Il s'agit d'une maladie au déterminisme complexe où vraisemblablement plusieurs gènes participent à une ou des sous-populations de malades alcooliques. Le caractère polygénique de la maladie ne fait donc aucun doute. Cette caractéristique illustre les efforts d'identification de typologie de la maladie. La recherche des facteurs génétiques de prédisposition est alors devenue un enjeu, d'une part pour la compréhension de l'étiologie de la maladie, et d'autre part pour l'identification des différentes expressions de la dépendance.

Le phénotypage de la dépendance repose sur des critères de classification définis aujourd'hui dans le DSM-IV. Il est en effet très important, dans les études génétiques d'homogénéiser les groupes d'individus et donc de posséder des outils aussi objectifs que possible pour l'identification du phénotype de la maladie.

Quoiqu'il en soit, la définition des phénotypes prend en compte le polymorphisme de l'expression, l'âge du début de la maladie, la sévérité de la dépendance, les comorbidités associées, la sévérité du sevrage... qui sont autant d'expressions de différents gènes impliqués. Cependant, il ressort de différents travaux que des phénotypes électrophysiologiques et la sensibilité à l'alcool peuvent être identifiés, objectivés et repérés.

### Phénotypes électrophysiologiques

Les réponses à des événements auditifs, visuels ou sensoriels peuvent être repérées en mesurant l'activité électrique corticale. Une onde particulière de l'activité électrique corticale, l'onde P300, est définie par son amplitude et son moment d'apparition qui sont caractéristiques et spécifiques à chaque individu. Le profil de cette onde est héritable et il a été montré que son amplitude est faible chez les malades dépendants et leurs descendants (Porjesz et coll., 2002). Ce profil de l'onde P300 est aussi retrouvé chez les malades impulsifs et pourrait être un marqueur des malades alcoolodépendants impulsifs. De même, l'onde  $\alpha$  de faible amplitude sur le tracé électroencéphalographique est surtout présente chez les malades alcooliques présentant des troubles anxieux (Begleiter et coll., 1998). Les caractéristiques des tracés électroencéphalographiques des malades alcooliques semblent être de bons outils de repérage de la dépendance. Leur spécificité est d'autant plus importante que les travaux récents ont montré que la fréquence des ondes corticales était associée à la présence de l'unité  $\alpha_2$  du récepteur GABA<sub>A</sub> (Porjesz et coll., 2002). Cette activité rythmique des ondes corticales associée à l'expression du gène de la sous-unité  $\alpha_2$  reflète une activation du système nerveux central dans laquelle les récepteurs GABA<sub>A</sub> joueraient un rôle de *pacemaker*. L'identification

phénotypique de ces ondes correspond au repérage d'un locus génétique. Or, les nombreux travaux de Begleiter et coll. (1998) ont montré que l'amplitude de l'onde P300, héritable, était un bon outil de repérage du risque de dépendance chez des enfants de malades dépendants. Pour la première fois, on peut, à la lumière de ces études, associer un outil de repérage de la dépendance à l'expression d'un gène.

### **Sensibilité à l'alcool**

La réponse au premier contact avec l'alcool peut aussi être prédictif de la réponse ultérieure et de la consommation. Des travaux cliniques ont clairement montré que les réponses comportementale et physiologique à l'alcool étaient moins intenses chez les enfants de malades dépendants que dans la population témoin. La sensibilité à l'alcool est souvent associée à l'intensité de la consommation et des études réalisées sur différentes souches de rongeurs l'ont montré : les animaux qui boivent le plus d'alcool sont ceux qui présentent la moindre sensibilité initiale à ses effets pharmacologiques (Thiele, 1998 ; Naassila et coll., 2002). Ces résultats pourraient signifier que la réponse à l'alcool est un outil pronostic du risque de dépendance.

### **Bases génétiques de la vulnérabilité à l'alcool**

La compréhension des processus de récompense sous-tendant la dépendance a permis d'identifier les systèmes de neurotransmission sensibles aux substances psychoactives et impliqués dans l'acquisition et la maintenance de la dépendance. Ceci a permis d'orienter la recherche de gènes candidats susceptibles d'intervenir dans l'étiologie de la dépendance à l'alcool.

Les principaux médiateurs (Koob, 1992) impliqués dans la dépendance sont la dopamine, les opiacés, la sérotonine et le GABA. Cette liste n'est certes pas exhaustive mais a permis d'ouvrir des pistes dans la recherche de gènes candidats.

Le gène du récepteur D2 de la dopamine, localisé sur le chromosome 11, a reçu une attention toute particulière depuis le premier article de Blum et coll. (1990). L'implication du système dopaminergique dans la régulation des systèmes de récompense justifie ces recherches. De nombreuses études réalisées sur des malades dépendants, inclus selon le DSM-IV, ont donné des résultats divergents quant à l'association entre la présence de l'allèle A1 du récepteur D2 de la dopamine et la dépendance à l'alcool (Blum et coll., 1997 ; Edenberg et coll., 1998a ; Schork et Schork, 1998). Plusieurs raisons expliquent cette grande disparité dans les résultats. Tout d'abord, le polymorphisme étudié n'est pas fonctionnel, ce qui rend l'implication de l'allèle muté dans la dépendance moins pertinente. Ensuite, la fréquence de l'allèle A1 varie énormément en fonction des populations étudiées (variations ethniques par



exemple), mais aussi au sein d'une même population (Feighner et coll. 1972). Enfin, les associations mêmes modestes n'ont pas été répliquées par Windemuth et coll. (1999). Si le phénotype n'avait pas été bien défini dans les premiers travaux où la dépendance était en fait un « *severe alcoholism* », les études COGA ont inclus des malades en combinant les critères du DSM-IV et le test de Feighner. Ces études ont été réalisées dans des familles complètes comprenant plusieurs individus dépendants. Après l'étude de deux polymorphismes du gène du récepteur D2 (recherche de l'allèle A1) et l'analyse d'une répétition en tandem dans l'intron 2, les résultats sont formels : il n'y a pas d'association entre les deux polymorphismes du gène du récepteur D2 étudiés et la dépendance à l'alcool.

D'autres systèmes ont été étudiés afin de savoir s'ils représentaient des facteurs de risques et/ou de repérage de la dépendance.

Les gènes du transporteur de la sérotonine (5-HTT) et du récepteur 5-HT1B ont été aussi pressentis comme gènes candidats. Le polymorphisme du gène du 5-HTT localisé dans le promoteur est fonctionnel et la présence de l'allèle court est associée à une faible capture de 5-HT (Edenberg et coll., 1998b). Une étude allemande, incluant 319 malades dépendants, a montré une fréquence significativement élevée de la présence de l'allèle court chez les malades relativement au groupe contrôle (Sander et coll., 1997). En revanche, les malades de l'étude COGA ne diffèrent pas significativement du groupe contrôle.

Le système opioïdérique endogène est aussi impliqué dans les propriétés toxicomanogènes de l'alcool. Des équipes américaine et allemandes (Kranzler et coll., 1998 ; Sander et coll., 1998 ; Gscheidel et coll., 2000) ont étudié la présence de l'allèle muté du récepteur aux opiacés de type  $\mu$  (OPRM). L'équipe américaine a rapporté une association modeste entre la dépendance et la présence de l'allèle muté uniquement dans la population blanche. Les travaux de deux équipes allemandes, qui ont porté sur 994 malades dépendants, n'ont pas retrouvé d'association.

Enfin, le rôle incontesté du système GABAergique dans la sensibilité à l'alcool mais aussi dans le sevrage a justifié les études génétiques chez des malades dépendants. Quatorze gènes codant pour les différentes sous-unités du récepteur GABA<sub>A</sub> ont été identifiés ainsi que leur localisation chromosomique. Les gènes des sous-unités  $\alpha_1$ ,  $\alpha_3$ ,  $\alpha_6$ ,  $\beta_2$ ,  $\gamma_2$  sont polymorphes. Les sous-unités  $\alpha_1$ ,  $\alpha_6$ ,  $\beta_2$ ,  $\gamma_2$  sont impliquées dans la régulation de la tolérance à l'alcool. Une relation entre la présence des allèles mutés et la dépendance à l'alcool a été recherchée (Finckh et coll., 1996 ; Noble et coll., 1998 ; Sander et coll., 1999). Les résultats sont modestes et ne concernent que des sous-populations de malades (à personnalité antisociale) et le gène de la sous-unité  $\alpha_6$ . En revanche, une étude écossaise a montré une association significative entre la présence des allèles mutés des sous-unités  $\alpha_6$ ,  $\beta_2$ , et  $\gamma_2$ , mais essentiellement chez des malades présentant un syndrome de Korsakoff (Loh et coll., 1999).

Si la recherche de mutations génétiques spécifiques de la dépendance à l'alcool est importante dans la mise en place d'outils de repérage, il ne faut pas oublier que le manque de spécificité révélé par les études peut également traduire l'existence d'une communauté étiologique entre toutes les dépendances d'une part et entre la dépendance à l'alcool et d'autres troubles du comportement. La comorbidité entre la dépendance à l'alcool et d'autres désordres psychiatriques pourrait refléter le partage d'un même héritage génétique.

Si l'hétérogénéité génétique de la dépendance à l'alcool ressort des différentes études, l'origine génétique du métabolisme de l'alcool est lui sans ambiguïté. Deux systèmes contrôlent le métabolisme de l'alcool : l'alcool déshydrogénase (ADH) qui métabolise l'alcool en acétaldéhyde et l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) qui convertit l'acétaldéhyde, intermédiaire toxique, en acétate.

Environ la moitié de la population asiatique présente des polymorphismes fonctionnels des gènes *ADH2*, *ADH3* et *ALDH2*. L'allèle mutant *ALDH2\*2* diminue l'activité de l'enzyme ALDH2 hépatique, causant des troubles somatiques tels que des nausées, des palpitations, des *flushes* faciaux lors de la consommation d'alcool. La fréquence élevée d'individus homozygotes *ALDH2\*1* dans les populations d'Asiatiques dépendants pourrait signifier que l'allèle *ALDH2\*2* protégerait contre la dépendance. Cependant, cet allèle est rare chez les non-Asiatiques (Caucasiens). Différentes études réalisées dans des populations spécifiques laissent penser que la présence d'allèles mutés pourrait constituer une protection de type évitement comportemental aux effets aversifs de l'acétaldéhyde. Ainsi, les porteurs des allèles mutés, évitant l'alcool, auraient moins de risque de développer une dépendance.

**En conclusion**, ces résultats, s'ils semblent décevants par rapport aux attentes, confirment que la dépendance à l'alcool est une pathologie complexe et multifactorielle. Il n'est pas envisageable d'associer le fonctionnement d'un seul gène et/ou d'un seul système au phénotype de dépendance. L'étiologie génétique de la dépendance semble reposer plutôt sur les modalités d'expression des gènes (peut-être une sensibilité) que sur la présence ou non d'allèles mutés. Le facteur génétique ne devient alors qu'un facteur de risque parmi d'autres.

## BIBLIOGRAPHIE

- BEGLEITER H, PORJESZ B, REICH T, EDENBERG HJ, GOATE A et coll. Quantitative trait loci analysis of human event-related brain potentials : P3 voltage. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998, **108** : 244-250
- BLUM K, NOBLE EP, SHERIDAN PJ, MONTGOMERY A, RITCHIE T et coll. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *Jama* 1990, **263** : 2055-2060

BLUM K, BRAVERMAN ER, WU S, CULL JG, CHEN TJ and coll. Association of polymorphisms of dopamine D2 receptor (DRD2), and dopamine transporter (DAT1) genes with schizoid/avoidant behaviors (SAB). *Mol Psychiatry* 1997, **3** : 239-246

BOHMAN M. Some genetic aspects of alcoholism and criminality : a population of adoptees. *Arch Gen Psychiatry* 1978, **35** : 269-276

CADORET R, GATH A. Inheritance of alcoholism in adoptees. *Br J Psychiatry* 1978, **132** : 252-258

CADORET RJ, O'GORMAN TW, TROUGHTON E. Alcoholism and antisocial personality : interrelationships, genetic and environmental factors. *Arch Gen Psychiatry* 1985, **42** : 161-167

CALDWELL CB, GOTTESMAN II. Sex differences in the risk for alcoholism : a twin study. *Behav Genetics* 1991, **21** : 563

CLONINGER CR. Recent advances in family studies of alcoholism *In* : Genetics and alcoholism. GOEDE HW, AGARWAL DP eds, New York 1987 : 47-60

EDENBERG HJ, FOROUD T, KOLLER DL, GOATE A, RICE J et coll. A family-based analysis of the association of the dopamine D2 receptor (DRD2) with alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1998a, **22** : 505-512

EDENBERG HJ, REYNOLDS J, KOLLER DL, BEGLEITER H, BUCHOLZ KK et coll. A family-based analysis of whether the functional promoter alleles of the serotonin transporter gene HTT affect the risk for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1998b, **22** : 1080-1085

FEIGHNER JP, ROBINS E, GUZE SB, WOODRUFF RA JR, WINOKUR G et coll. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 1972, **26** : 57-63

FINCKH U, VON WIDDERN O, GIRALDO-VELASQUEZ M, PODSCHUS J, DUFEU P et coll. No association of the structural dopamine D2 receptor (DRD2) variant 311Cys with alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 528-532

GOODWIN DW. Alcoholism and heredity. A review and hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1979, **36** : 57-61

GOODWIN DW, SCHULSINGER F, MOLLER N. Drinking problems in adopted and non-adopted sons of alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1974, **31** : 164-169

GOODWIN DW, SCHULSINGER F, KNOPJ, MEDNICKS, GUZE SB. Alcoholism and depression in adopted-out daughters of alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1977, **34** : 751-755

GORWOOD P. Apport de la génétique dans le concept de terrain à risque pour l'alcool dépendance. *J Soc Biol* 2000, **194** : 43-49

GSCHEIDEL N, SANDER T, WENDEL B, HEERE P, SCHMIDT LG et coll. Five exon 1 variants of mu opioid receptor and vulnerability to alcohol dependence. *Pol J Pharmacol* 2000, **52** : 27-31

GURLING HM, OPPENHEIM BE, MURRAY RM. Depression, criminality and psychopathology associated with alcoholism : evidence from a twin study. *Acta Genet Med Gemellol* 1984, **33** : 333-339

HEATH AC, MARTIN NG. Teenage alcohol use in the Australian twin register : genetic and social determinants of starting to drink. *Alcohol Clin Exp Res* 1988, **12** : 735-741

HRUBEC Z, OMENN G. Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis : twin concordances for alcoholism and its biological end points by zygosity among male veterans. *Alcohol Clin Exp Res* 1981, **5** : 207-215

KENDLER KS, WALTERS E, NEALE M, KESSLER RC, HEATH AC et coll. The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52** : 374-383

KENDLER KS, DAVIS CG, KESSLER RC. The familial aggregation of common psychiatric and substance use disorders in the National comorbidity survey : a family history study. *Br J Psychiatry* 1997, **170** : 541-548

KESSLER RC, CRUM RM, WARNER LA, NELSON CB, SCHULENBERG J et coll. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 313-321

KOOB GF. Neural mechanisms of drug reinforcement. *Ann N Y Acad Sci* 1992, **654** : 171-191

KOOPMANS JR, BOOMSMA DI. Familial resemblances in alcohol use : genetic or cultural transmission ? *J Stud Alcohol* 1996, **57** : 19-28

KRANZLER HR, GELERNTER J, O'MALLEY S, HERNANDEZ-AVILA CA, KAUFMAN D. Association of alcohol or other drug dependence with alleles of the mu opioid receptor gene (OPRM1). *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 1359-1362

LOH EW, SMITH I, MURRAY R, MCLAUGHLIN M, MCNULTY S et coll. Association between variants at the GABAAbeta2, GABAAalpha6 and GABAAgamma2 gene cluster and alcohol dependence in a Scottish population. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 539-544

MCGUE M, PICKENS RW, SVIKIS DS. Sex and age effects on the inheritance of alcohol problem : a twin study. *J Abnorm Psychol* 1992, **101** : 3-17

MADDEN PAF, BUCHOLZ KK, MARTIN NG, HEATH AC. Smoking and the genetic contribution to alcohol-dependence risk. *Alcohol Res Health* 2000, **24** : 209-241

MERIKANGAS KR, STOLAR M, STEVENS D, GOULET J, PREISIG MA et coll. Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 973-979

MIDANIK L. Familial alcoholism and problem drinking in a national drinking practices survey. *Addict Behav* 1983, **8** : 133-141

NAASSILA M, LEDENT C, DAOUST M. Low ethanol sensitivity and increased ethanol consumption in mice lacking adenosine A2A receptors. *J Neurosci* 2002, **1** : 443-487

NOBLE EP, ZHANG X, RITCHIE T, LAWFORDE BR, GROSSER SC et coll. D2 dopamine receptor and GABA(A) receptor beta3 subunit genes and alcoholism. *Psychiatry Res* 1998, **168** : 133-147

PICKENS R, SVIKIS D, MCGUE M, LYKKEN DT, HESTON LL Heterogeneity of inheritance of alcoholism : a study of male and female twins. *Arch Gen Psychiatry* 1991, **48** : 19-28

PICKENS R, SVIKIS D, MCGUE M, LABUDA M Common genetic mechanisms in alcohol drug and mental disorder comorbidity. *Drug Alcohol Depend* 1995, **39** : 129-138

PORJESZ B, ALMASY L, EDENBERG HJ, WANG K, CHORLIAN DB et coll. Linkage disequilibrium between the beta frequency of the human EEG and a GABA receptor gene locus. *Proc Nat Acad Sci USA* 2002, **99** : 3729-3733

- PRESCOTT CA, HEWITT JK, TRUETT KR, HEATH AC, NEALE MC et coll. Genetic and environmental influences on lifetime alcohol-related problems in a volunteer sample of older twins. *J Stud Alcohol* 1994, **55** : 184-202
- REICH T, CLONINGER R, VAN EERDEWEGH P, RICE J, MULLANEY J. Secular trends in the familial transmission of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1988, **12** : 458-464
- ROE A. The adult adjustment of children of alcoholic parents in foster homes. *QJ Stud Alcohol* 1944, **5** : 378-383
- SANDER T, HARMS H, LESCH KP, DUFEU P, KUHN S, et coll. Association analysis of a regulatory variation of the serotonin transporter gene with severe alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 1356-1359
- SANDER T, GSCHEIDEL N, WENDEL B, SAMOCHOWIEC J, SMOLKA M, et coll. Human mu-opioid receptor variation and alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 2108-2110
- SANDER T, BALL D, MURRAY R, PATEL J, SAMOCHOWIEC J et coll. Association analysis of sequence variants of GABA(A) alpha6, beta2, and gamma2 gene cluster and alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 427-431
- SCHORK NJ, SCHORK CM. Issues and strategies in the genetic analysis of alcoholism and related addictive behaviors. *Alcohol* 1998, **16** : 71-83
- SCHUCKIT MA, GOODWIN DA, WINOKUR G. A study of alcoholism in half siblings. *Am J Psychiatry* 1972, **128** : 1132-1136
- THIELE TE, MARSH DJ, STE MARIE L, BERNSTEIN IL, PALMITER RD. Ethanol consumption and resistance are inversely related to neuropeptide Y levels. *Nature* 1998, **396** : 366-369
- THOMASSON HR, EDENBERG HJ, CRABB DW, MAI XL, JEROME RE et coll. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and alcoholism in Chinese men. *Am J Hum Genet* 1991, **48** : 677-681
- WINDEMUTH C, HAHN A, STRAUCH K, BAUR MP, WIENKER TF. Linkage analysis in alcohol dependence. *Genet Epidemiol* 1999, **17** : S403-S407

# 16

## Modèles animaux pour l'étude de la préférence et de la dépendance

Un modèle parfait répliquant point par point l'alcoolisme humain n'existe pas, pas plus que pour la plupart des désordres neurobiologiques et comportementaux qui ne relèvent pas de mutations génétiques singulières.

Néanmoins, au cours des vingt dernières années ont été développés des modèles animaux présentant des analogies claires et pertinentes, révélant des aspects fort semblables au processus complexe menant à une alcoolisation importante. Ces modèles animaux apportent un éclairage particulier sur l'alcoolisme et permettent d'établir de nouvelles hypothèses de travail pouvant être testées de prime abord chez l'animal (Cicero, 1979). La validité de ces modèles animaux de consommation a longtemps été mise en doute, principalement parce que les modèles de consommation existants n'aboutissaient pas à des taux d'alcoolémie sanguine significatifs, à moins d'élaborer des manipulations expérimentales extrêmes comme la réduction de poids ou l'induction d'une polydipsie.

### Modèles animaux étudiant la préférence pour une boisson alcoolisée

Les modèles animaux étudiés proviennent soit de lignées génétiquement sélectionnés pour leur préférence envers l'alcool, soit d'animaux ayant acquis cette préférence par apprentissage.

#### Modèle génétique

En 1940, certains chercheurs (Richter et Campbell, 1940) ont observé que certains rongeurs présentaient une préférence pour des solutions alcoolisées et que cette préférence pouvait être génétiquement influencée. Depuis, plusieurs souches de rats génétiquement sélectionnés ont été créées.

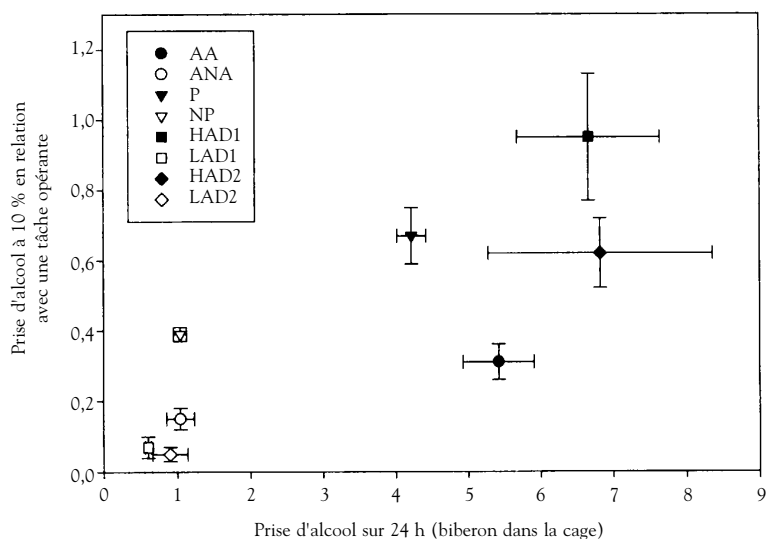
La procédure de sélection est identique pour toutes les lignées. Un grand groupe de rats effectue un libre choix entre deux bouteilles, l'une contenant de

l'eau et l'autre de l'eau additionnée d'alcool pour arriver à une concentration comprise entre 8 % et 12 % d'alcool. Les rats sont logés individuellement, les deux bouteilles sont placées sans discontinuité dans les cages pendant plusieurs semaines. La position des bouteilles est modifiée régulièrement et le volume des deux liquides consommés est relevé quotidiennement. La nourriture est présentée *ad libitum*. Les mâles et les femelles présentant une préférence élevée pour la solution alcoolisée sont alors couplés ; les mâles et les femelles avec une préférence nette pour l'eau sont également couplés, pour former le début des lignées d'animaux préférants et non préférants. Les générations suivantes sont couplées de la même manière pour former des lignées dont la consommation d'une boisson alcoolisée entre 8 % et 12 % est totalement divergente. Ces procédures de sélection génétique, à partir du seul phénotype de la préférence pour une consommation volontaire d'alcool ou d'eau, ont été développées à partir de rongeurs et plus particulièrement de rats. À ce jour, cinq grandes lignées de rats préférants et de rats non préférants envers l'alcool ont été établies par cette technique de reproduction sélective :

- UChB-UChA - *University of Chile B and A* (Chili) (Mardones et Segovia-Riquelme, 1983) ;
- AA-ANA - *Alko alcohol-Alko non alcohol* (Finlande) (Eriksson, 1968) ;
- HAD-LAD - *High-Low alcohol drinking* (États-Unis) (Gongwer et coll., 1989 ; Li et coll., 1993) ;
- P-NP - *Preferring-Non preferring* (États-Unis) (Lumeng et coll., 1977) ;
- SP-SNP - *Sardinian preferring-Sardinian non preferring* (Italie) (Fadda et coll., 1989).

Chez le rongeur, la préférence pour l'alcool est définie en grammes d'alcool/kg/jour et en pourcentage de la solution d'alcool consommée par rapport à la consommation totale de liquide. L'utilisation de ces deux critères tient donc compte du poids de l'animal et de sa consommation globale de liquide. Généralement, les lignées préférantes consomment plus de solution alcoolisée que d'eau et ingèrent ainsi plus ou moins 8 g/kg/jour d'alcool (Lumeng et coll. 1995). Néanmoins, ces lignées phénotypiquement sélectionnées à partir d'une consommation d'alcool supérieure à la norme de l'espèce varient entre elles pour d'autres caractéristiques associées également à la prise d'alcool. Ainsi, la consommation d'alcool de la lignée P n'est pas influencée par la présentation simultanée d'une solution édulcorée ou chocolatée (Lankford et coll., 1991), alors que les lignées HAD (Lankford et Myers, 1994) et SP (Colombo et coll., 1997) réduisent leur prise d'alcool de 70 % si une de ces dernières solutions douces leur est présentée en même temps que la solution alcoolisée. Par ailleurs, ces lignées se comportent différemment vis-à-vis de l'alcool (figure 16.1) si celui-ci est accessible à demeure ou si un travail est demandé en vue de son obtention (Samson et coll., 1998).

Ces lignées de rats, génétiquement sélectionnées pour leur préférence pour l'alcool, varient entre elles pour une série de caractéristiques qui, séparément, augmentent chacune la préférence, à savoir :



**Figure 16.1 : Relation entre la consommation d'alcool 10 % lorsque le biberon est dans la cage (en abscisse) et lorsque le rat doit effectuer une tâche opérante pour obtenir l'alcool pendant un accès limité à 30 minutes (en ordonnée) (d'après Samson et coll., 1998)**

Les symboles rappellent les différentes lignées de rats préférants et non préférants envers l'alcool. Elles divergent largement entre elles et au sein d'une même lignée, la relation entre ces types de mesure est divergente.

- la sensibilité initiale à l'alcool ;
- le niveau d'anxiété ;
- le taux de base des neurotransmetteurs cérébraux.

Ceci suggère que des génotypes différents contrôlent la préférence pour l'alcool et que la contribution de chaque génotype varie selon les lignées sélectionnées. Un nombre important d'études ont approfondi les différences neurobiologiques existant entre les rongeurs préférants et non préférants envers l'alcool. L'hypothèse sous-jacente guidant ces études est qu'il existe une relation directe entre la consommation d'alcool des différentes lignées de rongeurs préférants et les différences correspondantes au niveau du fonctionnement neurobiologique du SNC (système nerveux central). Le tableau 16.I résume les différences essentielles des principaux systèmes de neurotransmission entre rongeurs préférants et non préférants.

Comme on le constate, il n'existe pas de différence univoque associée à la préférence envers l'alcool, ce qui suggère que cette préférence dépend de mécanismes fort complexes au niveau du SNC et met en action beaucoup de chaînons neurobiologiques interdépendants. En effet, une modification ou même une légère altération de l'un de ces chaînons peut induire une consommation d'alcool. Les facteurs postingestifs sont par ailleurs très mal connus. Le



**Tableau 16.1 : Différences neurobiologiques principales entre les lignées préférantes et non préférantes envers l'alcool (d'après McBride et Li, 1998)**

Systèmes de neurotransmission et récepteurs	Différences
<b>Système sérotoninergique (5-HT)</b>	
Innervation 5-HT	NP > P ; LAD > HAD ; AA = ANA
récepteur post-synaptique 5-HT <sub>1A</sub>	P > NP ; HAD = LAD ; AA = ANA ; W > FH
récepteur 5-HT <sub>1B</sub>	NP > P
récepteur 5-HT <sub>2</sub>	NP > P ; HAD = LAD ; AA = ANA ; FH > W
récepteur 5-HT <sub>2C</sub>	P > NP
récepteur 5-HT <sub>3</sub>	P = NP
<b>Système dopaminergique (DA)</b>	
Innervation DA	NP > P ; LAD > HAD ; DBA > C57 ; AA = ANA ; sP = sNP
récepteur D <sub>1</sub>	sNP > sP ; P = NP ; HAD = LAD
récepteur D <sub>2</sub>	sNP > sP ; NP > P ; HAD = LAD ; AA = ANA
récepteur D <sub>3</sub>	P = NP ; HAD = LAD
<b>Système gabaergique</b>	
Innervation / noyau accumbens	P > NP ; HAD > LAD
Récepteur GABA <sub>A</sub>	
réponse aux agonistes	P = NP ; AA = ANA
réponse aux benzodiazépines	P > NP ; AA > ANA
réponse aux barbituriques	P > NP
<b>Système opioïde</b>	
β-endorphines	ANA ≥ AA
met-enképhalines	C57 = DBA
récepteur mu-opioïde	P > NP (inverse dans HIP) ; AA > ANA ; C57 > DBA
récepteur delta-opioïde	AA > ANA ; C57 > DBA
récepteur kappa-opioïde	DBA > C57

NP : lignée *alcohol-nonpreferring* ; P : lignée *alcohol-preferring* ; LAD : lignée *low alcohol-drinking* ; HAD : lignée *high alcohol-drinking* ; AA : lignée *Alko alcohol* ; ANA : lignée *Alko nonalcohol* ; W : rats *Wistar* ; FH : rats *Fawn hooded* ; DBA : souche de souris DBA ; C57 : souche de souris C57BL/6 ; sNP : lignée *Sardinian alcohol nonpreferring* ; sP : lignée *Sardinian alcohol preferring* ; HIP : hippocampe.

goût, l'odeur, la valeur calorique, la polydipsie, l'alcool ou le métabolisme de l'acétaldéhyde sont quelques exemples de facteurs pouvant modifier largement la préférence. Il semble donc important que, dans les recherches futures sur les différences neurobiologiques entre lignées, un certain nombre de caractéristiques comportementales soient prises en compte comme par exemple le nombre, le temps et le volume des prises de boissons, le niveau d'anxiété, la recherche de nouveauté et d'autres comportements qui sont supposés associés à l'alcoolisme. Il ressort néanmoins de ce tableau qu'une faiblesse globale des systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques peut être observée chez les animaux préférants.

L'étude de la sensibilité initiale et de la tolérance aiguë doit être particulièrement mentionnée. En effet, dans la majorité des lignées de rongeurs préférents, une faible sensibilité et une forte tolérance aux premières ingestions d'alcool sont observées (Tabakoff et Ritzmann, 1979 ; Erwin et coll., 1980 ; Spuhler et Deitrich, 1984 ; Marfaing-Jallat et Le Magnen, 1985 ; Lê et Kiianmaa, 1988). Ce constat rejoint l'observation, chez l'être humain, qu'une faible réponse aux effets de l'alcool s'avère être prédictive d'une forte alcoolisation future (Schuckit, 1994). Par ailleurs, des études systématiques effectuées actuellement chez le singe *Macaque fascicularis* (Vivian et coll., 2001) montrent que les mâles consomment plus d'alcool que les femelles, ce qui les rapproche de l'être humain, à l'opposé des rongeurs dont les femelles consomment toujours plus que les mâles.

### **Modèles de préférence par apprentissage**

Une préférence pour l'alcool peut également être obtenue par apprentissage. L'obtention d'alcool est associée soit à une quantité de travail donnée, soit à un environnement particulier.

#### ***Apprentissage de type skinnerien***

L'animal s'auto-administre par voie orale, intragastrique (Waller et coll., 1984 ; Murphy et coll., 1988) ou même intracérébrale (Gatto et coll., 1994) une quantité de plus en plus importante d'alcool. L'alcool est alors utilisé comme un renforcement positif et la quantité d'alcool consommée sera reliée à la quantité de travail requise pour obtenir l'alcool. Outre la préférence pour l'alcool, ces techniques classiques de renforcement évaluent la motivation de l'animal pour obtenir une substance dans des conditions strictement définies. Néanmoins, même si ces techniques montrent que l'alcool peut être utilisé comme renforcement positif et maintenir la motivation de l'animal dans un comportement donné, les doses d'alcool en g/kg/jour restent faibles et en tout cas inférieures aux quantités bues par les animaux génétiquement sélectionnés.

#### ***Apprentissage de type pavlovien et effet de privation***

L'environnement peut également être utilisé pour évaluer l'impact attractif ou répulsif d'administrations répétées d'alcool. Pour ce faire, un environnement particulier est associé à des injections d'alcool répétées chaque jour. Après 8 à 10 jours, les animaux ont la possibilité de choisir l'environnement préalablement associé à l'alcool ou un environnement totalement indépendant. On peut ainsi ranger selon un axe attractif-répulsif les différentes doses d'alcool. Aucune dose d'alcool n'est attractive chez le rongeur et, à partir de 0,5 g/kg, l'alcool s'avère être de plus en plus répulsif (Cunningham, 1981 ; Van der Kooy et coll., 1983 ; Stewart et Grupp, 1986 ; Quertemont et coll., 1998).

Chez la souris, le rat et le singe, une forte consommation d'alcool est observée après une période d'abstinence forcée allant de cinq jours à plusieurs semaines

(Le Magnen, 1960 ; Sinclair, 1979 ; Kornet et coll., 1991 ; Salimov et Salimova, 1993 ; Wolffgramm et Heyne, 1995 ; Spanagel et coll., 1996 ; Heyser et coll., 1997), c'est « l'effet de privation ». Par exemple, des rats sont entraînés à appuyer sur un levier pour obtenir une solution alcoolisée (10 %) ou ont accès pendant un temps limité à cette solution. Ensuite, pendant une période de privation d'alcool de 5 jours à 8 semaines, seul un biberon non alcoolisé est accessible. Après cette période de privation, le biberon d'alcool est à nouveau accessible et on observe une augmentation temporaire (2 ou 3 jours, voire une semaine) mais importante de la consommation d'alcool par rapport au niveau de référence. L'amorçage d'une préférence à l'alcool après sevrage peut également être obtenue par un choc électrique appliqué aux pattes de l'animal (stress) ou par injection d'une faible dose d'alcool (Lê et coll., 1998). Cette augmentation transitoire de la consommation ne semble pas liée à la manifestation de signes de sevrage mais refléter la modification des propriétés pharmacologiques de l'alcool. Grâce à ce modèle, on arrive à élever la consommation des lignées non préférantes au niveau de celle des lignées préférantes. En revanche, l'effet de privation ne modifie pas la consommation des lignées préférantes (Rodd-Henricks et coll., 2001).

Ce dernier modèle montre clairement que tout modèle de préférence à l'alcool, génétiquement sélectionné ou acquis par apprentissage ou encore conditionné par l'environnement ne dépasse pas les limites d'oxydation enzymatiques de l'espèce étudiée, à savoir aux alentours de 7-8 g/kg/jour d'alcool chez le rongeur de laboratoire.

### **Modèles animaux étudiant la dépendance à une boisson alcoolisée**

En 1936, dans un rapport publié en français dans les Comptes-rendus de la Société de biologie, Le Breton définissait la dépendance à l'alcool par la conjonction simultanée de deux caractéristiques plutôt que par la simple présence de signes tangibles d'un sevrage au retrait de l'alcool. Ces deux caractéristiques sont :

- la préférence claire pour l'alcool si l'animal a le choix entre alcool (10 %) et eau ;
- une consommation d'alcool supérieure à la capacité enzymatique d'oxydation naturelle de l'espèce.

Même chez les rongeurs génétiquement sélectionnés, ces deux caractéristiques ne se rencontrent pas conjointement. Pour ce faire, il faut établir une dépendance forcée chez l'animal.

Plusieurs protocoles expérimentaux ont été bâtis sur la présentation d'une boisson alcoolisée comme seule source de liquide (Lumeng et coll., 1977), édulcorée (Waller et coll., 1982), mélangée de manière isocalorique à la

nourriture (Frye et coll., 1983 ; Devaud et coll., 1995 ; Morrow et coll., 1992) ou même directement infusée dans l'estomac (Deutsch et Koopmans, 1973). Une dépendance forte avec syndrome de sevrage clair à l'arrêt de l'alcoolisation est obtenue par inhalation de vapeur d'alcool. Cette procédure, initiée par Le Bourhis en 1977, est une technique fiable et reproductible, qui induit des alcoolémies sanguines de 2 g/l de manière constante, c'est-à-dire nuit et jour, et donne naissance à un choix pour l'alcool (10 %) dans une situation de libre choix alcool-eau lorsque l'alcool est stoppé.

Ce protocole nécessite un mélange progressif eau-alcool dans lequel la teneur en alcool est augmentée tous les deux jours, la tolérance se développant. Après un mois passé à respirer ce mélange dans des chambres spécialement conçues, les modifications neuroadaptatives des rongeurs peuvent être estimées.

### Dépendance et acide aminé neuroinhibiteur GABA

Ces techniques de dépendance forcée ont clairement mis en évidence la modification structurale d'un acide aminé neuroinhibiteur, le GABA, et plus particulièrement le récepteur GABA<sub>A</sub>. Ce récepteur possède une structure peptidique pentamérique regroupant cinq sous-unités  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  et  $\epsilon$ , composées à leur tour de plusieurs sous-unités (MacDonald et Olsen, 1994 ; Yeh et Grigorenko, 1995 ; Grobin et coll., 1998). L'exposition chronique à l'alcool modifie principalement la sous-unité  $\alpha$  dans le cerveau mais de manière différente selon la région cérébrale envisagée (Grobin et coll., 1998 ; 2000).

Les systèmes mésolimbique et mésocortical montrent des variations souvent bi-directionnelles, des sous-unités  $\alpha_1$  et  $\alpha_4$  selon que l'on étudie :

- le noyau accumbens, structure impliquée dans les effets renforçants des drogues ;
- ou le noyau amygdalien, substrat du comportement émotionnel (Davis, 1997), lié à la prise de drogues ;
- et le cortex cérébral (Devaud et coll. 1997 ; Grobin et coll. 2000 ; Matthews et coll. 1998).

Ainsi, par exemple, une consommation chronique d'alcool induit une diminution d'expression de la sous-unité  $\alpha_4$  dans le noyau accumbens, le noyau amygdalien, alors qu'il induit l'inverse dans le cortex cérébral, et une diminution de la sous-unité  $\alpha_1$  dans l'amygdale et le cortex cérébral, sans effet au niveau de l'accumbens et du VTA (*ventral tegmental area*) (Papadeas et coll., 2001 ; Fritschy et coll. 1992 ; Zhang et coll. 1998). Cette différence d'expression des sous-unités  $\alpha_1$  et  $\alpha_4$  entre les systèmes mésolimbique et mésocortical montre bien les effets différents et loco-régionaux spécifiques de l'alcool pouvant expliquer les effets multiples et différents que celui-ci exerce. Ces modifications structurales et fonctionnelles des récepteurs GABA<sub>A</sub> jouent un rôle prépondérant dans la dépendance à l'alcool. Ainsi, la stimulation de ces récepteurs GABA<sub>A</sub> par la micro-injection intracérébrale d'un agoniste

GABAergique, directement au niveau de l'amygdale, diminue l'auto-administration d'alcool chez le rat dépendant (Roberts et coll. 1996). Cette réduction indique clairement que des modifications des récepteurs GABA<sub>A</sub> situés dans les noyaux amygdaliens de rats dépendants à l'alcool modifient la valeur renforçante de l'alcool (Roberts et Koob, 1997).

Chez l'animal, parmi les drogues psychoactives, les drogues ayant pour cible ce même récepteur GABA<sub>A</sub>, comme les barbituriques et les benzodiazépines, sont associées aux effets sédatifs et anxiolytiques de l'alcool en partageant les mêmes caractéristiques d'euphorie, de désinhibition, de sédation et de réduction d'anxiété.

### **Sevrage et acide aminé neuroexcitateur glutamate**

Les animaux sevrés d'alcool après exposition chronique montrent une augmentation significative des comportements associés à l'anxiété, tels qu'ils sont mesurés dans le test d'interaction sociale (File et coll., 1989) ou le test du labyrinthe surélevé en forme de « plus » (Baldwin et coll., 1991 ; Rassnick et coll., 1993 ; Kampov-Polevoy et coll., 2000). L'état affectif désagréable induit est caractérisé par un déficit des circuits neuronaux provoquant le renforcement et une augmentation des comportements associés à l'anxiété (Koob, 1996).

Ce sont probablement ces changements neuroadaptatifs d'une exposition chronique à l'alcool qui induisent les changements émotionnels et affectifs qu'entraîne progressivement l'alcool. Bien que l'alcool ne possède pas de récepteur nerveux cible spécifique, les modifications de plusieurs sous-unités du récepteur GABA<sub>A</sub> vont entraîner l'adaptation concomitante de la transmission neuroexcitatrice en l'augmentant, principalement par l'intermédiaire du glutamate et de son récepteur NMDA. En effet, la consommation chronique d'alcool modifie les sous-unités NR1 et NR2A du récepteur NMDA, en augmentant ces sous-unités spécifiques (Trevisan et coll., 1994), ce qui a pour effet d'augmenter la fonction neuroexcitatrice du récepteur NMDA (Chandler et coll., 1997). Tant que l'alcool reste présent de manière constante, cette situation d'équilibre cérébral se maintient. Néanmoins, la tolérance métabolique et nerveuse s'installant rapidement, les doses d'alcool doivent être augmentées pour garder cet état d'équilibre. Le retrait d'alcool produit alors une augmentation fort importante de glutamate extracellulaire dans le striatum (Rossetti et Carboni, 1995) et le noyau accumbens (Dahchour et coll., 1996), régions dans lesquelles une augmentation des sous-unités du récepteur au glutamate est observée lors de la consommation chronique d'alcool.

Lors du sevrage, le cerveau se trouve donc dans un état d'hypofonctionnement des acides aminés inhibiteurs et d'hyperfonctionnement réactionnel des acides aminés excitateurs. Cet état est ressenti par l'animal comme très désagréable. Ainsi, les rats s'auto-administrant de l'alcool pendant le sevrage

voient leurs taux de dopamine et de sérotonine remonter à un niveau normal, alors que les rats n'ayant pas cette possibilité ont un taux anormalement bas pour ces neurotransmetteurs (Weiss et coll., 1996). Cette chute importante de la dopamine intracérébrale pendant le sevrage est responsable de ce que certains auteurs ont appelé « anhédonie », c'est-à-dire un dysfonctionnement des sensations de plaisir (Koob et Le Moal, 1997). Dans tous les modèles animaux étudiés, l'alcool représente un moyen immédiat et efficace, à la fois pour gommer les signes physiques de sevrage et retrouver le renforcement positif ; c'est dire son attrait pendant le sevrage et l'abstinence prolongée.

Le sevrage induit des comportements associés à tout événement stressant (Koob et coll., 1994) et active plus particulièrement un neuropeptide, le CRF (*corticotropin releasing factor*), au niveau du noyau central de l'amygdale (Merlo-Pitch et coll., 1995). La sécrétion de ce neuropeptide au niveau des structures cérébrales du système limbique (Lee et Davis, 1997), responsable de l'expression du comportement émotionnel lors du sevrage (Chalmers et coll., 1995), en fait un candidat majeur pour la vulnérabilité à la rechute. Ce CRF, qui augmente significativement l'anxiété (Heinrichs et coll., 1997 ; Radulovic et coll., 1999), peut être bloqué par l'infusion d'antagonistes spécifiques au niveau de l'amygdale (Baldwin et coll. 1991 ; Menzaghi et coll., 1994). Ce neuropeptide est donc un agent clé de la réponse comportementale face aux émotions aversives induites par le sevrage.

### Sevrages répétés et embrasement

Des sevrages répétés avec ingestion intermittente d'alcool mènent à un effet d'« embrasement » cérébral, appelé « *kindling* » (Ballenger et Post, 1978), caractérisé par une surexcitation cérébrale (Veatch et Gonzales, 1996), parallèlement à une réduction constante de l'inhibition effectuée par le récepteur GABA<sub>A</sub> (Kang et coll., 1996), rendant les traitements d'autant plus délicats et hasardeux. Des rats subissant de tels sevrages répétés présentent un embrasement de leur activité épileptiforme et cet effet peut être bloqué par l'administration de diazépam, une drogue augmentant l'activité GABAergique (Ulrichsen et coll., 1995). Ces adaptations progressives de la neurochimie du cerveau, à la fois lors de la prise chronique d'alcool, mais surtout lors des sevrages répétés, montrent la puissance de l'alcool. En effet, la recherche utilisant l'animal montre qu'une première dépendance diminue les seuils suivants d'obtention de la dépendance (Kokka et coll., 1993). Les animaux subissant des sevrages répétés avec réalcoolisations répétées présentent également des signes de sevrage de plus en plus accentués (Becker et Hale, 1993 ; Becker et coll., 1997). Ces dernières expériences suggèrent donc que la quantité « d'expériences alcooliques » conduit à une série d'altérations de plus en plus marquées.

**En conclusion**, il n'existe pas de modèle animal qui arrive à intégrer l'ensemble des caractéristiques neurobiologiques et comportementales de 359

l'alcoolisme humain. Néanmoins, c'est à partir des modèles animaux que nos connaissances concernant plusieurs composantes de l'alcoolisme se sont étoffées. En effet, il existe des modèles de « recherche active » de l'alcool, génétiquement élaborés ou utilisant des comportements appris par conditionnement. L'utilisation de ces modèles a permis de montrer que les animaux qui subissent des sevrages et des alcoolisations à répétition présentent des signes de sevrage de plus en plus sévères. Il semble que les « expériences alcooliques » fréquentes conduisent à une série d'altérations de plus en plus marquées, avec une modification profonde de sous-unités du récepteur GABA<sub>A</sub>. Ces changements neuroadaptatifs prolongés se doivent encore d'être mieux connus et donc étayés par de plus amples recherches futures.

## BIBLIOGRAPHIE

- BALDWIN HA, RASSNICK S, RIVIER J, KOOB GF, BRITTON KT. CRF antagonist reverses the « anxiogenic » response to ethanol withdrawal in the rat. *Psychopharmacology* 1991, **103** : 227-232
- BALLENGER JC, POST RM. Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes. *Br J Psychiatry* 1978, **133** : 1-14
- BECKER HC, HALE RL. Repeated episodes of ethanol withdrawal potentiate the severity of subsequent withdrawal seizures : an animal model of alcohol withdrawal « kindling ». *Alcohol Clin Exp Res* 1993, **17** : 94-98
- BECKER HC, DIAZ-GRANADOS JL, WEATHERSBY RT. Repeated ethanol withdrawal experience increases the severity and duration of subsequent withdrawal seizures in mice. *Alcohol* 1997, **14** : 319-326
- CHALMERS D, LOVENBERG T, DE SOUZA E. Localization of novel corticotropin-releasing factor receptor (CRF2) mRNA expression to specific subcortical nuclei in rat brain : comparison with CRF1 receptor mRNA expression. *J Neurosci* 1995, **15** : 6340-6350
- CHANDLER LJ, SUTTON G, NORWOOD D, SUMNERS C, CREWS FT. Chronic ethanol increases N-methyl-D-Aspartate-stimulated nitric oxide formation but not receptor density in cultured cortical neurons. *Mol Pharmacol* 1997, **51** : 733-740
- CICERO TJ. A Critique of animals analogues of alcoholism. *In* : Biochemistry and pharmacology of ethanol. Vol. 2. MAJCHROWICZ E, NOBLE EP eds, Plenum Press, New York, 1979 : 533-560
- COLOMBO G, AGABIO R, DIAZ G, FA M, LOBINA C et coll. Sardinian alcohol-preferring rats prefer chocolate and sucrose over ethanol. *Alcohol* 1997, **14** : 611-615
- CUNNINGHAM CL. Spatial aversion conditioning with ethanol. *Pharmacol Biochem Behav* 1981, **14** : 263-264
- DAHCHOUR A, QUERTEMONT E, DE WITTE P. Taurine increases in the nucleus accumbens microdialysate after acute ethanol administration to naïve and chronically alcoholised rats. *Brain Res* 1996, **735** : 9-19
- DAVIS M. Neurobiology of fear responses : the role of the amygdala. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997, **9** : 382-402

DEUTSCH JA, KOOPMANS HS. Preference enhancement for alcohol by passive exposure. *Science* 1973, **179** : 1242-1243

DEVAUD LL, SMITH FD, GRAYSON DR, MORROW AL. Chronic ethanol consumption differentially alters the expression of gamma-aminobutyric acid receptor subunit mRNAs in rat cerebral cortex : competitive, quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis. *Mol Pharmacol* 1995, **48** : 861-868

DEVAUD LL, FRITSCHY JM, SIEGHART W, MORROW AL. Bidirectional alterations of GABA(A) receptor subunit peptide levels in rat cortex during chronic ethanol consumption and withdrawal. *J Neurochem* 1997, **69** : 126-130

ERIKSSON K. Genetic selection for voluntary ethanol consumption in the albino rat. *Science* 1968, **159** : 739-741

ERWIN VG, MCCLEARN GE, KUSE AR. Interrelationships of alcohol consumption, actions of alcohol, and biochemical traits. *Pharmacol Biochem Behav* 1980, **13** (Suppl. 1) : 297-302

FADDA F, MOSCA E, COLOMBO G, GESSA GL. Effects of spontaneous ingestion of ethanol on brain dopamine metabolism. *Life Sci* 1989, **44** : 281-287

FILE SE, BALDWIN HA, HITCHCOTT PK. Flumazenil but not nitrendipine reverses the increased anxiety during ethanol withdrawal in the rat. *Psychopharmacology* 1989, **98** : 262-264

FRITSCHY JM, BENKE D, MERTENS S, OERTEL WH, BACHI T, MOHLER H. Five subtypes of type A gamma-aminobutyric acid receptors identified in neurons by double and triple immunofluorescence staining with subunit-specific antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, **89** : 6726-6730

FRYE GD, MCCOWN TJ, BREESE GR. Differential sensitivity of ethanol withdrawal signs in the rat to gamma-aminobutyric acid (GABA) mimetics : blockade of audiogenic seizures but not forelimb tremors. *J Pharmacol Exp Ther* 1983, **226** : 720-725

GATTO GJ, MCBRIDE WJ, MURPHY JM, LUMENG L, LI TK. Ethanol self-infusion into the ventral tegmental area by alcohol-preferring rats. *Alcohol* 1994, **11** : 557-564

GONGWER MA, MURPHY JM, MCBRIDE WJ, LUMENG L, LI TK. Regional brain contents of serotonin, dopamine, and their metabolites in the selectively bred high and low alcohol-drinking lines of rats. *Alcohol* 1989, **6** : 317-320

GROBIN AC, MATTHEWS DB, DEVAUD LL, MORROW AL. The Role of GABA(A) receptors in the acute and chronic effects of ethanol. *Psychopharmacology* 1998, **139** : 2-19

GROBIN AC, FRITSCHY JM, MORROW AL. Chronic ethanol administration alters immunoreactivity for GABA(A) receptor subunits in rat cortex in a region-specific manner. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 1137-1144

HEINRICHS SC, LAPSANSKY J, LOVENBERG TW, DE SOUZA EB, CHALMERS DT. Corticotropin-releasing factor CRF1, but not CRF2, receptors mediate anxiogenic-like behavior. *Regul Pept* 1997, **71** : 15-21

HEYSER CL, SCHULTEIS G, KOOB GF. Increased ethanol self-administration after a period of imposed ethanol deprivation in rats trained in a limited access paradigm. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 784-791



- KAMPOV-POLEVOY AB, MATTHEWS DB, GAUSE L, MORROW AL, OVERSTREET DH. P rats physical dependence on alcohol via voluntary drinking : changes in seizure thresholds, anxiety, and patterns of alcohol drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 278-284
- KANG M, SPIGELMAN I, SAPP DW, OLSEN RW. Persistent reduction of GABA(A) receptor-mediated inhibition in rat hippocampus after chronic intermittent ethanol treatment. *Brain Res* 1996, **709** : 221-228
- KOKKA N, SAPP DW, TAYLOR AM, OLSEN RW. The Kindling model of alcohol dependence : similar persistent reduction in seizure threshold to pentylenetetrazol in animals receiving chronic ethanol or chronic pentylenetetrazol. *Alcohol Clin Exp Res* 1993, **17** : 525-531
- KOOB GF. Drug addiction : the yin and the yang of hedonic homeostasis. *Neuron* 1996, **16** : 893-896
- KOOB GF, HEINRICHS SC, MENZAGHI F, MERLO-PICH E, BRITTON KT. Corticotropin releasing factor, stress and behavior. *Semin Neurosci* 1994, **6** : 221-229
- KOOB GF, LE MOAL M. Drug abuse : hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997, **278** : 52-58
- KORNET M, GOOSEN C, VAN REE JM. Effect of naltrexone on alcohol consumption during chronic alcohol drinking and after a period of imposed abstinence in free-choice drinking rhesus monkeys. *Psychopharmacology* 1991, **104** : 367-376
- LANKFORD MF, ROSCOE AK, PENNINGTON SN, MYERS RD. Drinking of high concentrations of ethanol versus palatable fluids in alcohol-preferring (P) rats : valid animal model of alcoholism. *Alcohol* 1991, **8** : 293-299
- LANKFORD MF, MYERS RD. Genetics of alcoholism : simultaneous presentation of a chocolate drink diminishes alcohol preference in high alcohol drinking HAD rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1994, **49** : 417-425
- LE AD, KIIANMAA K. Characteristics of ethanol tolerance in alcohol drinking (AA) and alcohol avoiding (ANA) rats. *Psychopharmacology* 1988, **94** : 479-483
- LE AD, QUAN B, JUZYSTCH W, FLETCHER PJ, JOHARCHI N, SHAHAM Y. Reinstatement of alcohol-seeking by priming injections of alcohol and exposure to stress in rats. *Psychopharmacology* 1998, **135** : 169-174
- LE BOURHIS B. Sur l'établissement de la dépendance des rats à l'égard de l'alcool. *Physiol Behav* 1977, **18** : 475-478
- LE BRETON E. Influence du jeûne sur la vitesse d'oxydation de l'alcool éthylique. *CR Soc Biol* 1936, **122** : 330-332
- LEE Y, DAVIS M. Role of the hippocampus, the beld nucleus of the stria terminalis and the amygdala in the excitatory effects of corticotropin-releasing hormone on the acoustic startle reflex. *J Neurosci* 1997, **17** : 6434-6440
- LE MAGNEN J. Étude de quelques facteurs associés à des modifications de la consommation spontanée d'alcool éthylique par le rat. *J Physiol Paris* 1960, **52** : 873-884
- LI TK, LUMENG L, DOOLITTLE DP. Selective breeding for alcohol preference and associated responses. *Behav Genet* 1993, **23** : 163-170

LUMENG L, HAWKINS DT, LI TK. New strains of rats with alcohol preference and nonpreference. *In* : Alcohol and aldehyde metabolizing systems. Vol. 3. THURMAN RG, WILLIAMSON JR, DROTT H, CHANCE B eds, Academic Press, New York, 1977 : 537-54

LUMENG L, MURPHY JM, MCBRIDE WJ, LI TK. Genetic influence on alcohol preference in animals. *In* : The Genetics of alcoholism. BEGLEITER H, KISSIN B eds, Oxford University Press, New York, 1995 : 165-201

MCBRIDE WJ, LI TK. Animal models of alcoholism : neurobiology of high alcohol-drinking behavior in rodents. *Crit Rev Neurobiol* 1998, **12** : 339-369

MACDONALD RL, OLSEN RW. GABAA receptor channels. *Annu Rev Neurosci* 1994, **17** : 569-602

MARDONES J, SEGOVIA-RIQUELME N. Thirty-two years of selection of rats for ethanol preference : UChA and UChB strains. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1983, **5** : 171-178

MARFAING-JALLAT P, LE MAGNEN J. Relationship between initial sensitivity to ethanol and the high alcohol intake in dependent rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1985, **22** : 19-23

MATTHEWS DB, DEVAUD LL, FRITSCHY JM, SIEGHART W, MORROW AL. Differential regulation of GABA(A) receptor gene expression by ethanol in the rat hippocampus versus cerebral cortex. *J Neurochem* 1998, **70** : 1160-1166

MENZAGHI F, HOWARD RL, HEINRICHS SC, VALE W, RIVIER J, KOOB GF. Characterization of a novel and potent corticotropin-releasing factor antagonist in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1994, **269** : 564-572

MERLO-PICH E, LORANG M, YEGANEH M, RODRIGUEZ DE FONSECA F, RABER J et coll. Increase of extracellular corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity levels in the amygdala of awake rats during restraint stress and ethanol withdrawal as measured by microdialysis. *J Neurosci* 1995, **15** : 5439-5447

MORROW SS, HERBERT JS, MONTPIED P. Differential effects of chronic ethanol administration on GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha 1$  and  $\alpha 6$  subunit mRNA levels in rat cerebellum. *Mol Cell Neurosci* 1992, **3** : 251-258

MURPHY JM, WALLER MB, GATTO GJ, MCBRIDE W, LUMENG L, LI TK. Effects of fluoxetine on the intragastric self-administration of ethanol in the alcohol preferring P line of rats. *Alcohol* 1988, **5** : 283-286

PAPADEAS S, GROBIN AC, MORROW AL. Chronic ethanol consumption differentially alters GABA(A) receptor alpha1 and alpha4 subunit peptide expression and GABA(A) receptor-mediated  $^{36}\text{Cl}(-)$  uptake in mesocorticolimbic regions of rat brain. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 1270-1275

QUERTEMONT E, GOFFAUX V, VLAMINCK AM, WOLF C, DE WITTE P. Oral taurine supplementation modulates ethanol-conditioned stimulus preference. *Alcohol* 1998, **16** : 201-206

RADULOVIC J, RUHMANN A, LIEPOLD T, SPIESS J. Modulation of learning and anxiety by corticotropin-releasing factor (CRF) and stress : differential roles of CRF receptors 1 and 2. *J Neurosci* 1999, **19** : 5016-5025

- RASSNICK S, HEINRICHS SG, BRITTON KT, KOOB GF. Microinjection of corticotropin-releasing factor antagonist into the central nucleus of the amygdala reverses anxiogenic-like effects of ethanol withdrawal. *Brain Res* 1993, **605** : 25-32
- RICHTER CP, CAMPBELL KH. Alcohol taste thresholds and concentrations of solution preferred by rats. *Sciences* 1940, **91** : 507-508
- ROBERTS AJ, KOOB GF. The Neurobiology of addiction. *Alcohol Health Res World* 1997, **21** : 101-106
- ROBERTS AJ, COLE M, KOOB GF. Intra-amygdala muscimol decreases operant ethanol self-administration in dependent rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 1289-1298
- RODD-HENRICKS ZA, BELL RL, KUC KA, MURPHY JM, MCBRIDE WJ et coll. Effects of concurrent access to multiple ethanol concentrations and repeated deprivations on alcohol intake of alcohol-preferring rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 1140-1150
- ROQUES B. La dangerosité des drogues. Rapport au secrétariat d'État à la Santé. Éditions Odile Jacob. *La Documentation française*, Paris 1999.
- ROSSETTI ZL, CARBONI S. Ethanol withdrawal is associated with increased extracellular glutamate in the rat striatum. *Eur J Pharmacol* 1995, **283** : 177-183
- SALIMOV RM, SALIMOVA NB. The Alcohol-deprivation effect in hybrid mice. *Drug Alcohol Depend* 1993, **32** : 187-191
- SAMSON HH, FILES FJ, DENNING C, MARVIN S. Comparison of alcohol-preferring and nonpreferring selectively bred rat lines. I. Ethanol initiation and limited access operant self-administration. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 2133-2146
- SCHUCKIT MA. Low level of response to alcohol as a predictor of future alcoholism. *Am J Psychiat* 1994, **151** : 184-189
- SINCLAIR JD. Alcohol-deprivation effect in rats genetically selected for their ethanol preference. *Pharmacol Biochem Behav* 1979, **10** : 597-602
- SPANAGEL R, HOLTER SM, ALLINGHAM K, LANDGRAF R, ZIEGLGANSBERGER W. Acamprosate and alcohol : I. Effects on alcohol intake following deprivation in the rat. *Eur J Pharmacol* 1996, **305** : 39-44
- SPUHLER K, DEITRICH RA. Correlative analysis of ethanol-related phenotypes in rat inbred strains. *Alcohol Clin Exp Res* 1984, **8** : 480-484
- STEWART RB, GRUPP LA. Conditioned place aversion mediated by orally self-administered ethanol in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1986, **5** : 609-613
- TABAKOFF B, RITZMANN RF. Acute tolerance in inbred and selected lines of mice. *Drug Alcohol Depend* 1979, **4** : 87-90
- TREVISAN L, FITZGERALD LW, BROSE N, GASIC GP, HEINEMANN SF et coll. Chronic ingestion of ethanol up-regulates NMDA-R1 receptor subunit immunoreactivity in rat hippocampus. *J Neurochem* 1994, **62** : 1635-1638
- ULRICHSEN J, BECH B, ALLERUP P, HEMMINGSEN R. Diazepam prevents progression of kindled alcohol withdrawal behaviour. *Psychopharmacology* 1995, **121** : 451-460
- VAN DER KOOY D, O'SHAUGHNESSY M, MUCHA RF, KALANT H. Motivational properties of ethanol in naive rats as studied by place conditioning. *Pharmacol Biochem Behav* 1983, **19** : 441-445
- 364 VEATCH LM, GONZALES P. Repeated ethanol withdrawal produces site-dependent increases in EEG spiking. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 262-267

VIVIAN JA, GREEN HL, YOUNG JE, MAJERSKY LS, THOMAS BW et coll. Induction and maintenance of ethanol self-administration in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) : long-term characterization of sex and individual differences. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 1087-1097

WALLER MB, MCBRIDE WJ, LUMENG L, LI TK. Induction of dependence on ethanol by free-choice drinking in alcohol-preferring rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1982, **16** : 501-507

WALLER MB, MCBRIDE WJ, GATTO GJ, LUMENG L, LI TK. Intragastric self-infusion of ethanol by ethanol-preferring and -nonpreferring lines of rats. *Science* 1984, **225** : 78-80

WEISS F, PARSONS LH, SCHULTEIS G, HYYTIA P, LORANG MT et coll. Ethanol self-administration restores withdrawal-associated deficiencies in accumbal dopamine and 5-hydroxytryptamine release in dependent rats. *J Neurosci* 1996, **16** : 3474-3485

WOLFFGRAMM J, HEYNE A. From controlled drug intake to loss of control : the irreversible development of drug addiction in the rat. *Behav Brain Res* 1995, **70** : 77-94

YEH HH, GRIGORENKO EV. Deciphering the native GABAA receptor : is there hope ? *J Neurosci Res* 1995, **41** : 567-571

ZHANG L, RUBINOW DR, MA W, MARKS JM, FELDMAN AN et coll. GABA receptor subunit mRNA expression in brain of conflict, yoked control and control rats. *Brain Res Mol Brain Res* 1998, **58** : 16-26

# 17

## Modèles animaux pour l'étude des relations entre consommation et stress

L'un des objectifs des recherches actuelles qui s'adressent aux modèles animaux est de mettre en évidence les mécanismes neurobiologiques systémiques, cellulaires et moléculaires qui contribuent à la consommation d'alcool, en particulier au niveau des systèmes motivationnels. L'usage de l'alcool peut résulter de ses propriétés de renforcement positif, voire de plaisir (effets gustatifs et pharmacologiques centraux), de son action sur l'humeur (propriétés euphorisantes), de l'amélioration des états émotionnels négatifs (action anxiolytique) et de la cessation des états aversifs engendrés par la privation d'alcool (sevrage).

Dans cette perspective, l'étude des relations entre stress et consommation d'alcool est particulièrement pertinente, en raison de leurs interactions nombreuses, tant au niveau psychologique que biologique. Ces relations peuvent être envisagées de nombreux points de vue parmi lesquels trois questions principales se dégagent.

- Existe-t-il des relations entre les caractéristiques individuelles de réactivité au stress et la consommation d'alcool ?
- Les situations de stress influencent-elles la consommation d'alcool ? L'alcool influence-t-il les réponses de stress ?
- Quel est le rôle des systèmes dopaminergiques qui sont à la fois très réactifs au stress et impliqués dans les processus de renforcement positif ?

### Réactivité comportementale au stress et consommation d'alcool

Les relations entre la réactivité émotionnelle et comportementale des animaux étudiés et leur consommation d'alcool présentent des variations à la fois individuelles et entre les différentes souches.

### Différences individuelles

Les variations interindividuelles de consommation d'alcool sont larges et plusieurs études ont recherché les traits de réactivité émotionnelle associés. C'est ainsi que Spanagel et coll. (1995) ont montré que les rats les plus anxieux dans un labyrinthe en croix surélevé boivent plus d'alcool que les non anxieux. En revanche, Sandbak et Murison (1996) sont arrivés à la conclusion inverse en évaluant l'anxiété à l'aide d'un autre test (*defensive burying*).

Chez les primates non humains, Higley et Bennett (1999) retrouvent des typologies proches de celles décrites chez l'homme par Cloninger (1987). La consommation d'alcool est plus importante chez les animaux les plus anxieux et sensibles au stress, d'une part (alcoolisme de type I), et chez les animaux qui montrent le plus d'impulsivité et d'agression sociale, d'autre part (alcoolisme de type II).

### Variations génétiques

Certaines souches d'animaux de laboratoire qui diffèrent pour leur réactivité comportementale à des stimulations aversives divergent aussi pour leur consommation d'alcool. Il faut cependant mentionner la difficulté de bien définir actuellement la réactivité émotionnelle des animaux. En effet, les modèles multidimensionnels développés par les psychologues sont encore peu utilisés en psychologie expérimentale (Ramos et Mormède, 1998). Le but est de rechercher des modèles qui correspondraient aux différents « types » d'alcoolisme décrits chez l'homme (Cloninger, 1987), afin d'en analyser les mécanismes psychobiologiques et neurochimiques.

Des souches d'animaux de laboratoire sélectionnées sur la base de leur réactivité comportementale divergent aussi pour leur consommation d'alcool. Par exemple, les lignées de rats *Roman high-* (RHA) et *low-* (RLA) *avoidance* ont été sélectionnées selon leur performance dans un test d'évitement actif. Ces souches diffèrent pour leur consommation d'alcool (RHA > RLA) mais aussi pour leur préférence vis-à-vis de la quinine. Alors que pour les RLA, la quinine est aversive en raison de son goût amer, les rats RHA préfèrent une solution de quinine à l'eau. Ces animaux ont d'ailleurs des caractéristiques de « chercheurs de sensations ». Les rats « Wistar Kyoto » (WKY) et « Wistar Kyoto Hyperactifs » (WKHA) ont été sélectionnés pour leur comportement locomoteur en environnement nouveau. Les WKHA sont plus renforcés par la saccharine (Razafimanalina et coll. 1996) et boivent plus d'alcool en administration forcée ou en libre choix. Cependant, les données divergent selon les auteurs pour ce qui concerne la consommation d'alcool par les WKY (Paré et coll., 1999 ; Cailhol et Mormède, 2000, 2001, 2002), selon le sexe, le protocole d'alcoolisation et probablement d'autres facteurs non contrôlés. Cette difficulté à caractériser les comportements de consommation d'alcool sont bien illustrés par les travaux menés avec les souches de rats Maudsley

sélectionnées en *open field* pour leur niveau de défécation, supposé proportionnel à leur réactivité émotionnelle. La souche « *Maudsley reactive* » à défécation élevée, consomme spontanément de grandes quantités d'alcool, par rapport à la souche « *Maudsley non reactive* » (Satinder, 1975 ; Adams et coll., 1991). Cependant, des divergences existent dans la littérature et un travail récent de Adams et coll. (2001) sur ces souches et plusieurs souches recombinantes consanguines issues de celles-ci montre l'importance des facteurs de procédure dans les différences entre ces souches et entre les sexes.

Un cas particulier est représenté par l'association entre l'appétence pour les solutions au goût sucré (sucre ou saccharine) et la consommation d'alcool, qui a été montrée autant chez les animaux d'expérience qu'en clinique. Cette association pourrait avoir une origine génétique. Ces données suggèrent qu'il existe des mécanismes communs aux processus de renforcement par l'alcool et les solutions sucrées, en particulier en concentration élevée. En outre, il y a compétition entre ces deux sources de renforcement, et la consommation de solutions au goût sucré réduit la consommation d'alcool et le désir de boire chez les abstinents (voir revue dans Kampov-Polevoy et coll., 1999).

Des souches sélectionnées pour leur consommation d'alcool diffèrent pour leur réactivité émotionnelle. À partir d'une littérature abondante, Overstreet et coll. (1997) ont réalisé une méta-analyse multifactorielle. Le premier facteur de l'analyse en composantes principales associe les variables liées à l'alcool et l'appétence pour la saccharine à quelques rares facteurs de réactivité (défécation en *open field* et vocalisations ultrasoniques lors de stress sont corrélées négativement avec la prise et la préférence d'alcool alors que l'immobilité en piscine est corrélée positivement). Il ne semble donc pas exister de relation générale entre les mesures de réactivité émotionnelle et la consommation d'alcool. De telles relations peuvent cependant exister dans des populations particulières. Cependant, la question demeure posée de la réalité de ces associations, souvent basées sur la comparaison de deux souches, et il serait intéressant de les analyser dans des populations ségrégantes.

### **Relations entre activité/réactivité endocrinienne et consommation d'alcool**

En étudiant des rats génétiquement sélectionnés pour leur consommation d'alcool (P/NP), ainsi que les variations individuelles dans une population de rats Sprague-Dawley, Prasad et Prasad (1995) ont montré que les animaux consommant spontanément le plus d'alcool avaient une production de corticostérone surrénalienne plus élevée. Les souches de rats Lewis et Fischer 344 ont été bien étudiées à cet égard. Ces deux souches de rats diffèrent pour l'activité/réactivité de leur axe corticotrope (Sternberg et coll., 1992). Ils diffèrent également dans leur appétence pour l'alcool et leur réponse à différentes drogues d'abus (Suzuki et coll., 1988). Ils représentent un modèle intéressant pour l'étude des relations entre ces caractères.

### **Sexe et consommation d'alcool**

Lorsqu'il existe une différence (en fonction de la souche), ce sont les femelles qui boivent le plus chez les rongeurs de laboratoire (Li et Lumeng, 1984). Les mécanismes intervenant dans cette différence sont mal connus (Cailhol et Mormède, 2001) mais pourraient impliquer les hormones de l'axe corticotrope. En effet, l'activité corticotrope est beaucoup plus élevée chez les femelles dans ces espèces, et les hormones sexuelles ont des effets activateurs et organisateurs sur l'axe (Atkinson et Waddell, 1997 ; McCormick et coll., 1998). En revanche, diverses situations existent chez les singes, selon l'espèce et la procédure d'initiation. Chez des singes macaques, par exemple, Vivian et coll. (2001) montrent une grande stabilité de la consommation, plus élevée chez les mâles que chez les femelles (2,6 g/kg/jour *versus* 1,7 g/kg/jour), avec des différences individuelles importantes et stables dans le temps, qui permettent l'étude des relations entre consommation d'alcool et traits comportementaux.

### **Stress et consommation d'alcool**

La part du stress dans la consommation d'alcool est influencée par divers facteurs comme les vulnérabilités individuelles, la position sociale ou l'environnement.

### **Aspects neuroendocriniens**

Lors d'administration forcée (inhalation, addition à la nourriture, injection ou gavage), l'alcool active l'axe corticotrope. Cette activation s'observe à tous les niveaux de l'axe (augmentation de l'expression du CRF – *corticotropin-releasing factor*, ou corticolibérine – hypothalamique, libération d'ACTH – adrénocorticotrophine – hypophysaire et de corticostérone surrénalienne) et la réponse augmente avec la dose administrée. En administration forcée, l'alcool se comporte donc comme un agent stressant (Tabakoff et coll., 1978 ; Rivier et coll., 1990 ; Spencer et McEwen, 1990). De fait, à l'exception des souches génétiquement sélectionnées en fonction de leur appétence pour l'alcool, la plupart des animaux de laboratoire ont une aversion spontanée pour l'alcool, et il est possible d'induire une aversion gustative conditionnée par des injections d'alcool (Cailhol et Mormède, 2002). L'intensité de la réponse est influencée par des facteurs génétiques, et des locus chromosomiques impliqués ont été identifiés chez la souris (Roberts et coll., 1995). Elle est aussi influencée par des facteurs d'environnement précoce. Ainsi, la manipulation des rats femelles pendant la gestation réduit-elle la sensibilité de leur descendance aux effets biologiques de l'alcool, en particulier la réponse de l'axe corticotrope (Deturck et Pohorecky, 1987).

370 La réponse corticotrope aiguë s'atténue progressivement lors d'administrations répétées (Spencer et McEwen, 1990 ; Zhou et coll., 2000 ; Lee et coll.,



2001). En revanche, la réponse à un stress extéroceptif (contrainte, choc électrique) n'est pas modifiée après administration répétée d'alcool (Spencer et McEwen, 1990 ; Lee et Rivier, 1997). La réduction de la réponse est donc spécifique du stimulus, et ne traduit pas une diminution généralisée de la fonction corticotrope. De fait, l'administration répétée induit des signes de stress chronique, avec diminution de la croissance, augmentation de la taille des glandes surrénales et diminution du poids du thymus (Spencer et McEwen, 1990 ; Rasmussen et coll., 2000). Cette diminution des effets de l'alcool a été décrite pour de nombreuses autres actions biologiques et comportementales de l'alcool. Elle est connue sous le nom de tolérance fonctionnelle et traduit l'adaptation du système nerveux central aux effets de l'alcool, mécanisme qui pourrait être en rapport avec le développement de la dépendance (Leblanc et coll., 1975 ; Crabbe et coll., 1979). On peut noter que l'adaptation de la réponse corticotrope à l'administration répétée d'éthanol ne s'observe pas chez les rats âgés (Spencer et McEwen, 1997).

Les données cliniques montrent l'existence d'anomalies fonctionnelles de l'axe corticotrope chez les patients alcooliques, le plus souvent une diminution de la réponse au CRF et à divers stimulus tels que l'hypoglycémie insulinaire, ainsi que la résistance à l'inhibition par la dexaméthasone. Ces modifications sont proches de celles décrites chez les patients déprimés et pourraient persister longtemps lors d'abstinence, après une période transitoire d'hyperactivité au début du sevrage (voir Costa et coll., 1996, pour revue). Cependant, de nombreux paramètres peuvent expliquer la variabilité des résultats obtenus, comme la durée de la période d'abus (et/ou de privation) et le niveau de consommation, l'existence d'une variabilité individuelle préexistante et de troubles psychiatriques (dépression). Il serait souhaitable que des études expérimentales puissent être menées chez les animaux de laboratoire dans des conditions plus proches de la situation clinique, lors de consommations volontaires et de longue durée.

En retour, les hormones glucocorticoïdes peuvent influencer la consommation d'alcool mais ces effets restent modestes (Fahlke et coll., 1994 ; Fahlke et coll., 1995). Au-delà de son rôle central dans le fonctionnement de l'axe corticotrope, le CRF est également présent dans des circuits nerveux extrahypothalamiques (hippocampe, amygdale, striatum ventral, cortex frontal) impliqués dans la physiopathologie des troubles de l'humeur, anxiété et dépression (Swanson et coll., 1983 ; Nemeroff, 1996). La privation d'alcool après une administration chronique s'accompagne d'une libération accrue de CRF dans l'amygdale (Merlo Pich et coll., 1995) et induit des comportements de type anxieux (Rasmussen et coll., 2001) qui peuvent être supprimés par l'administration préalable d'un antagoniste du CRF (Baldwin et coll., 1991 ; Rassnick et coll., 1993). Ces mêmes effets ont été décrits lors de privation de cocaïne (Sarnyai et coll., 1995 ; Richter et Weiss, 1999), ce qui suggère que le CRF pourrait jouer un rôle plus général dans la physiopathologie du sevrage des drogues d'abus. Ces mêmes circuits pourraient aussi être impliqués dans les

effets du stress sur la consommation d'alcool (Lê et coll., 2000 ; Sillaber et coll., 2002).

### **Influence du stress sur la consommation d'alcool**

La littérature concernant l'influence du stress sur la consommation d'alcool est très abondante (voir Pohorecky, 1981 et 1990, pour revue). Les agressions physiques (chocs électriques, stress de contrainte par exemple) tendent à augmenter la consommation d'alcool, mais cet effet est très variable selon les individus et leur consommation initiale, selon le protocole utilisé, et, dans tous les cas, il reste d'intensité modeste. Le fait que l'augmentation de la consommation se développe non pas pendant les périodes de stress mais plutôt durant les jours ou les semaines qui suivent, suggère qu'elle pourrait être en rapport avec un état d'anxiété chronique induite par le stress (Nash et Maickel, 1985). Des données récentes renforcent cette hypothèse. Sillaber et coll. (2002) montrent en effet que des souris dont le gène codant la synthèse du récepteur CRH1 (l'un des récepteurs au CRF) a été inactivé (*knock-out*), développent une consommation élevée d'alcool à partir de la troisième semaine après plusieurs séances de nage forcée, alors que les souris témoins ne modifient pas leur consommation. Cette expérience montre que cet effet tardif du stress dépend de vulnérabilités individuelles, et on a vu ci-dessus que le CRF est impliqué dans la régulation des comportements qui s'apparentent aux troubles de l'humeur. Des expériences ultérieures devront en préciser les mécanismes.

Plusieurs travaux montrent que la consommation d'alcool est très influencée par le statut social. Les animaux en position de soumission consomment des quantités plus élevées (Ellison, 1987 ; Hilakivi-Clarke et Lister, 1992). L'isolement augmente aussi la consommation d'alcool, par rapport à l'élevage en groupe (Wolffgramm, 1990). L'enrichissement du milieu dans le jeune âge augmente la consommation d'alcool mesurée ultérieurement en cages individuelles, par rapport à des animaux élevés en cages individuelles depuis le sevrage (s'agit-il d'un enrichissement ou d'un effet de contraste ?) (Rockman et Borowski, 1986 ; Rockman et coll., 1988). Chez des singes rhésus, la privation maternelle pendant les six premiers mois augmente la consommation ultérieure d'alcool, ainsi que les comportements d'anxiété (Higley et coll., 1991). Toutes ces expériences montrent le rôle important des facteurs d'environnement, depuis la conception jusqu'au moment de l'étude, dans le comportement des animaux vis-à-vis de l'alcool. Ces influences sont en interaction avec des facteurs d'origine génétique liés à la réactivité émotionnelle, l'appétence pour l'alcool et la sensibilité à ses effets. Cette multiplicité des facteurs susceptibles d'influencer le développement d'une conduite de consommation abusive, voire d'une addiction, devrait être intégrée dans le développement de modèles animaux pour l'étude des mécanismes psychobiologiques de la vulnérabilité individuelle.

## Alcool et dopamine

Les systèmes dopaminergiques sont une des cibles principales de l'action pharmacologique des drogues d'abus et le support neurobiologique de leurs propriétés renforçantes (Di Chiara, 1995 ; Robbins et Everitt, 1996). Ces mêmes systèmes sont impliqués dans les propriétés renforçantes des stimulus naturels tels que la nourriture, la boisson, le sexe. Ces systèmes neurochimiques sont également activés par le stress et les stimulations désagréables, et représentent l'une des cibles de l'action des hormones glucocorticoïdes sur les processus de renforcement et la consommation de drogues d'abus (Piazza et Le Moal, 1997 et 1998). Il est donc important de préciser le rôle de ces systèmes dans les comportements de consommation d'alcool.

L'alcool, administré par voie intrapéritonéale chez le rat, active la libération de dopamine (et de sérotonine) dans le noyau accumbens, mesurée par microdialyse *in vivo*. Cet effet ne s'observe qu'aux doses les plus élevées (1 g/kg et 2 g/kg), et l'action de l'alcool ne diffère pas significativement entre les souches de rats HAD/LAD ou AA/ANA sélectionnées en raison de leur préférence divergente vis-à-vis de l'alcool (Yoshimoto et coll., 1992 ; Kiiama et coll., 1995). Une étude similaire a été réalisée chez les rats Lewis (consommateurs) et Fischer 344 (non consommateurs). Dans ce cas, les rats Lewis se sont montrés complètement résistants à l'effet de l'alcool sur la libération de dopamine mesurée par microdialyse dans le noyau accumbens (Mocsary et Bradberry, 1996). Chez les rats sP (souche sélectionnée pour une consommation élevée d'alcool), les concentrations tissulaires de Dopac et HVA (respectivement acide 3,4-dihydroxyphénylacétique et acide homovanillique, métabolites de la dopamine) sont augmentées et les concentrations de DA diminuées dans diverses projections DA (noyau caudé, cortex préfrontal médial, tubercule olfactif) par l'administration intrapéritonéale d'éthanol, de façon plus marquée que chez les rats sNP (non consommateurs). L'auto-administration d'alcool (3,1 g/kg) par les rats sP produit les mêmes modifications (Fadda et coll., 1989). Il n'existe donc pas de relation claire entre l'action de l'alcool sur les systèmes dopaminergiques et l'appétence pour l'alcool.

Certains auteurs ont exploré la possibilité que la consommation d'alcool résulte d'une hypo-activité des systèmes dopaminergiques ou des récepteurs à la dopamine, l'activité de ce système étant considérée comme un reflet de l'état de bien-être de l'organisme (*hedonic set-point* : Ahmed et Koob, 1998 ; Ahmed et coll., 2002). En effet, la privation de drogues d'abus (alcool, morphine, amphétamine, morphine) s'accompagne d'une hypoactivité du système dopaminergique qui pourrait être à l'origine du syndrome de manque (Rossetti et coll., 1992). Il faut cependant remarquer que pour ce qui concerne l'alcool, ces résultats ont été obtenus après administration de doses très élevées. Fadda et coll. (1989) n'ont pas mis en évidence de différences entre les souches sP/sNP dans les taux de base de dopamine et/ou de ses métabolites. En revanche, plusieurs études chez la souris (George et coll., 1995) et le rat

(Murphy et coll., 1987 ; McBride et coll., 1995) ont montré que les animaux consommant plus d'alcool présentaient des concentrations plus faibles de dopamine ou de ses métabolites. La réactivité des neurones DA a été testée par l'intensité de la réponse locomotrice à l'amphétamine. Celle-ci (ainsi que la libération de corticostérone) est plus marquée chez les rats préférants (moyenne : 2,66 g/kg) par rapport aux non-préférants (moyenne : 0,39 g/kg) de souche Wistar, différenciés par leur consommation spontanée d'alcool (Fahlke et coll., 1995). Ces rats préférants sont également plus réactifs aux doses faibles d'apomorphine (Bisaga et Kostowski, 1993). La question se pose cependant de l'influence des différences d'alcoolisation préalable, puisque des rats préférants (souches sélectionnées) sans contact préalable avec l'alcool se sont montrés plus réactifs à l'amphétamine que les souches non préférantes (Waller et coll., 1986).

Les rats sP (consommateurs) ont aussi des niveaux plus faibles de récepteurs dopaminergiques D2 dans diverses zones de projection (Stefanini et coll., 1992). Cependant, les effets de la manipulation expérimentale du niveau d'expression des récepteurs D2 dans le noyau accumbens ne sont pas clairs. En effet, leur surexpression par administration locale d'un vecteur adénoviral réduit la consommation spontanée d'alcool mais de façon non spécifique selon la consommation initiale (Thanos et coll., 2001). La diminution de leur expression par administration d'un ARN antisens réduit également la consommation élevée des rats HEP (Myers et Robinson, 1999). Par ailleurs, des souris dont le gène codant le récepteur D2 a été invalidé, ont une préférence réduite pour l'alcool (Phillips et coll., 1998). George et coll. (1995) montrent par ailleurs, chez la souris C57/BL6, que les traitements pharmacologiques qui augmentent l'activité dopaminergique réduisent la consommation spontanée d'alcool et inversement. La lésion des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale ou du noyau accumbens par la 6OHDA (6-hydroxydopamine) ne modifie ni la consommation d'alcool (Rassnick et coll., 1993 ; Fahlke et coll., 1994) ni son auto-administration intraveineuse (Lyness et Smith, 1992), bien que certains auteurs aient montré une diminution (Jankowska et coll., 1995) ou une augmentation (Quarfordt et coll., 1991) de la consommation. Finalement, la sensibilisation des neurones dopaminergiques par administration répétée de cocaïne ne modifie pas la consommation d'alcool (Cailhol et Mormède, 2000).

**En conclusion**, cette rapide revue de la littérature questionne l'hypothèse d'un rôle central des systèmes dopaminergiques dans les processus de renforcement liés à la consommation d'alcool et dans la vulnérabilité au développement d'une consommation abusive. Elle met en évidence l'importance d'une grande exigence dans les procédures expérimentales, ne serait-ce que par la prise en considération des propriétés antagonistes de l'alcool (et des autres drogues d'abus), aversives en administration forcée et renforçantes lors d'ingestion spontanée.

## BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS N, SHIHABI ZK, BLIZARD DA. Ethanol preference in the Harrington derivation of the Maudsley reactive and nonreactive strains. *Alcohol Clin Exp Res* 1991, **15** : 170-174
- ADAMS N, OLDHAM TD, BRISCOE JT, HANNAH JA, BLIZARD DA. Ethanol preference in Maudsley and RXNRA recombinant inbred strains of rats. *Alcohol* 2001, **24** : 25-34
- AHMED SH, KOOB GF. Transition from moderate to excessive drug intake : change in hedonic set point. *Science* 1998, **282** : 298-300
- AHMED SH, KENNY PJ, KOOB GF, MARKOU A. Neurobiological evidence for hedonic allostasis associated with escalating cocaine use. *Nat Neurosci* 2002, **5** : 625-626
- ATKINSON HC, WADDELL BJ. Circadian variation in basal plasma corticosterone and adrenocorticotropin in the rat : sexual dimorphism and changes across the estrous cycle. *Endocrinology* 1997, **138** : 3842-3848
- BALDWIN HA, RASSNICK S, RIVIER J, KOOB GF, BRITTON KT. CRF antagonist reverses the « anxiogenic » response to ethanol withdrawal in the rat. *Psychopharmacology (berl)* 1991, **103** : 227-232
- BISAGA A, KOSTOWSKI W. Individual behavioral differences and ethanol consumption in wistar rats. *Physiol Behav* 1993, **54** : 1125-1131
- CAILHOL S, MORMÈDE P. Effects of cocaine-induced sensitization on ethanol drinking : sex and strain differences. *Behav Pharmacol* 2000, **11** : 387-394
- CAILHOL S, MORMÈDE P. Sex and strain differences in ethanol drinking : effects of gonadectomy. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 594-9
- CAILHOL S, MORMÈDE P. Conditioned taste aversion and alcohol drinking : strain and gender differences. *J Stud Alcohol* 2002, **63** : 91-99
- CLONINGER C. Neurogenic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987, **236** : 410-416
- COSTA A, BONO G, MARTIGNONI E, MERLO P, SANCES G, NAPPI G. An assessment of hypothalamo-pituitary-adrenal axis functioning in non-depressed, early abstinent alcoholics. *Psychoneuroendocrinology* 1996, **21** : 263-275
- CRABBE JC, RIGTER H, UIJLEN J, STRIJBOS C. Rapid development of tolerance to the hypothermic effect of ethanol in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1979, **208** : 128-133
- DETURCK KH, POHORECKY LA. Ethanol sensitivity in rats : effect of prenatal stress. *Physiol Behav* 1987, **40** : 407-410
- DI CHIARA G, ACQUAS E, TANDA G. Ethanol as a neurochemical surrogate of conventional reinforcers : the dopamine-opioid link. *Alcohol* 1996, **13** : 13-17
- ELLISON G. Stress and alcohol intake : the socio-pharmacological approach. *Physiol Behav* 1987, **40** : 387-392
- FADDA F, MOSCA E, COLOMBO G, GESSA GL. Effect of spontaneous ingestion of ethanol on brain dopamine metabolism. *Life Sci* 1989, **44** : 281-287
- FAHLKE C, HANSEN S, ENGEL JA, HARD E. Effects of ventral striatal 6-OHDA lesions or amphetamine sensitization on ethanol consumption in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1994, **47** : 345-349

FAHLKE C, HARD E, ERIKSSON CJ, ENGEL JA, HANSEN S. Amphetamine-induced hyperactivity : differences between rats with high or low preference for alcohol. *Alcohol* 1995, **12** : 363-367

GEORGE SR, FAN T, NG GY, JUNG SY, O'DOWD BF, NARANJO CA. Low endogenous dopamine function in brain predisposes to high alcohol preference and consumption : reversal by increasing synaptic dopamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1995, **273** : 373-379

HIGLEY JD, BENNETT AJ. Central nervous system serotonin and personality as variables contributing to excessive alcohol consumption in non-human primates. *Alcohol Alcohol* 1999, **34** : 402-18

HIGLEY JD, HASERT MF, SUOMI SJ, LINNOILA M. Nonhuman primate model of alcohol abuse : effects of early experience, personality, and stress on alcohol consumption. *Proc Natl Acad Sci* 1991, **88** : 7261-7265

HILAKIVI-CLARKE L, LISTER RG. Social status and voluntary alcohol consumption in mice : interaction with stress. *Psychopharmacology* 1992, **108** : 276-282

JANKOWSKA E, BIDZINSKI A, KOSTOWSKI W. Alcohol drinking in rats injected ICV with 6-OHDA : effect of 8-OHDPAT and tropisetron (ICS 205930). *Alcohol* 1995, **12** : 121-126

KAMPOV-POLEVOY AB, GARBUTT JC, JANOWSKY DS. Association between preference for sweets and excessive alcohol intake : a review of animal and human studies. *Alcohol Alcohol* 1999, **34** : 386-395

KIIANMAA K, NURMI M, NYKÄNEN I, SINCLAIR JD. Effect of ethanol on extracellular dopamine in the nucleus accumbens of Alcohol-Preferring AA and Alcohol-Avoiding ANA rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1995, **52** : 29-34

LE AD, HARDING S, JUZYTSCH W, WATCHUS J, SHALEV U, SHAHAM Y. The role of corticotrophin-releasing factor in stress-induced relapse to alcohol-seeking behavior in rats. *Psychopharmacology* 2000, **150** : 317-324

LE AD, HARDING S, JUZYTSCH W, WATCHUS J, SHALEV U, SHAHAM Y. The role of corticotrophin-releasing factor in stress-induced relapse to alcohol-seeking behavior in rats. *Psychopharmacology (berl)* 2000, **150** : 317-324

LEBLANC AE, GIBBINS RJ, KALANT H. Generalization of behaviorally augmented tolerance to ethanol, and its relation to physical dependence. *Psychopharmacologia* 1975, **44** : 241-246

LEE S, RIVIER C. An initial, three-day long treatment with alcohol induces a long-lasting phenomenon of selective tolerance in the activity of the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Neurosci* 1997, **17** : 8856-8866

LEE S, SCHMIDT ED, TILDERS FJ, RIVIER C. Effect of repeated exposure to alcohol on the response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the rat : I. Role of changes in hypothalamic neuronal activity. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 98-105

LI TK, LUMENG L. Alcohol preference and voluntary alcohol intakes of inbred rat strains and the National institutes of health heterogeneous stock of rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1984, **8** : 485-6

LYNESS WH, SMITH FL. Influence of dopaminergic and serotonergic neurons on intravenous ethanol self-administration in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1992, **42** : 187-192

- MCBRIDE WJ, BODART B, LUMENG L, LI TK. Association between low contents of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens and high alcohol preference. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, **19** : 1420-1422
- MCCORMICK CM, FUREY BF, CHILD M, SAWYER MJ, DONOHUE SM. Neonatal sex hormones have 'organizational' effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of male rats. *Brain Res Dev Brain Res* 1998, **105** : 295-307
- MERLO PICH E, LORANG M, YEGANEH M, RODRIGUEZ DE FONSECA F, RABER J et coll. Increase of extracellular corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity levels in the amygdala of awake rats during restraint stress and ethanol withdrawal as measured by microdialysis. *J Neurosci* 1995, **15** : 5439-5447
- MOCSARY Z, BRADBERRY CW. Effect of ethanol on extracellular dopamine in nucleus accumbens : comparison between Lewis and Fischer 344 rat strains. *Brain Res* 1996, **706** : 194-198
- MURPHY JM, MCBRIDE WJ, LUMENG L, LI TK. Contents of monoamines in forebrain regions of Alcohol-Preferring (P) and -Nonpreferring (NP) lines of rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1987, **26** : 389-392
- MYERS RD, ROBINSON DE. Mu and D2 receptor antisense oligonucleotides injected in nucleus accumbens suppress high alcohol intake in genetic drinking HEP rats. *Alcohol* 1999, **18** : 225-233
- NASH JF JR, MAICKEL RP. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in post-stress induced ethanol consumption by rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988, **12** : 653-671
- NEMEROFF CB. The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression : new findings and new directions. *Mol Psychiatry* 1996, **1** : 336-342
- OVERSTREET DH, HALIKAS JA, SEREDENIN SB, KAMPOV-POLEVOY AB, VIGLINSKAYA IV et coll. Behavioral similarities and differences among Alcohol-Preferring and -Nonpreferring rats : confirmation by factor analysis and extension to additional groups. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 840-848
- PARE AM, PARE WP, KLUCZYNSKI J. Negative affect and voluntary alcohol consumption in Wistar-Kyoto (WKY) and Sprague-Dawley rats. *Physiol Behav* 1999, **67** : 219-25
- PHILLIPS TJ, BROWN KJ, BURKHART-KASCH S, WENGER CD, KELLY MA et coll. Alcohol preference and sensitivity are markedly reduced in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nat Neurosci* 1998, **1** : 610-615
- PIAZZA PV, LE MOAL M. Glucocorticoids as a biological substrate of reward : physiological and pathophysiological implications. *Brain Res Brain Res Rev* 1997, **25** : 359-72
- PIAZZA PV, LE MOAL M. The role of stress in drug self-administration. *Trends Pharmacol Sci* 1998, **19** : 67-74
- POHORECKY LA. The interaction of alcohol and stress. A review. *Neurosci Biobehav Rev* 1981, **5** : 209-229
- POHORECKY LA. Interaction of alcohol and stress at the cardiovascular level. *Alcohol* 1990, **7** : 537-546

- PRASAD C, PRASAD A. A relationship between increased voluntary alcohol preference and basal hypercorticosteronemia associated with an attenuated rise in corticosterone output during stress. *Alcohol* 1995, **12** : 59-63
- QUARFORDT SD, KALMUS GK, MYERS RD. Ethanol drinking following 6-OHDA lesions of nucleus accumbens and tuberculum olfactorium of the rat. *Alcohol* 1991, **8** : 211-217
- RAMOS A, MORMÈDE P. Stress and emotionality : a multidimensional and genetic approach. *Neurosci Biobehav Rev* 1998, **22** : 33-57
- RASMUSSEN DD, BOLDT BM, BRYANT CA, MITTON DR, LARSEN SA, WILKINSON CW. Chronic daily ethanol and withdrawal : 1. Long-term changes in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 1836-1849
- RASMUSSEN DD, MITTON DR, GREEN J, PUCHALSKI S. Chronic daily ethanol and withdrawal : 2. Behavioral changes during prolonged abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 999-1005
- RASSNICK S, HEINRICHS SC, BRITTON KT, KOOB GF. Microinjection of a corticotropin-releasing factor antagonist into the central nucleus of the amygdala reverses anxiogenic-like effects of ethanol withdrawal. *Brain Res* 1993, **605** : 25-32
- RAZAFIMANALINA R, MORMEDE P, VELLE L. Gustatory preference-aversion profiles for saccharin, quinine and alcohol in Roman high- and low-avoidance lines. *Behav Pharmacol* 1996, **7** : 78-84
- RICHTER RM, WEISS F. In vivo CRF release in rat amygdala is increased during cocaine withdrawal in self-administering rats. *Synapse* 1999, **32** : 254-261
- RIVIER C, IMAKI T, VALE W. Prolonged exposure to alcohol : effect on CRF mRNA levels, and CRF- and stress-induced ACTH secretion in the rat. *Brain Research* 1990, **520** : 1-5
- ROBBINS TW, EVERITT BJ. Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol* 1996, **6** : 228-236
- ROBERTS AJ, PHILLIPS TJ, BELKNAP JK, FINN DA, KEITH LD. Genetic analysis of the corticosterone response to ethanol in BXD recombinant inbred mice. *Behav Neurosci* 1995, **109** : 1199-1208
- ROCKMAN GE, BOROWSKI TB. The effects of environmental enrichment on voluntary ethanol consumption and stress ulcer formation in rats. *Alcohol* 1986, **3** : 299-302
- ROCKMAN GE, HALL AM, MARKERT LE. Influence of rearing conditions on voluntary ethanol intake and response to stress in rats. *Behav Neural Biol* 1988, **49** : 184-191
- ROSSETTI ZL, HMAIDAN Y, GESSA GL. Marked inhibition of mesolimbic dopamine release : a common feature of ethanol, morphine, cocaine and amphetamine abstinence in rats. *Eur J Pharmacol* 1992, **221** : 227-234
- SANDBAK T, MURISON R. Voluntary alcohol consumption in rats : relationships to defensive burying and stress gastric erosions. *Physiol Behav* 1996, **59** : 983-989
- SARNYAI Z, BIRO E, GARDI J, VECSENYES M, JULESZ J, TELEGDY G. Brain corticotropin-releasing factor mediates « anxiety-like » behavior induced by cocaine withdrawal in rats. *Brain Res* 1995, **675** : 89-97
- SATINDER KP. Interactions of age, sex and long-term alcohol intake in selectively bred strains of rats. *J Stud Alcohol* 1975, **36** : 1493-1507



SILLABER I, RAMMES G, ZIMMERMANN S, MAHAL B, ZIEGLGANSBERGER W et coll. Enhanced and delayed stress-induced alcohol drinking in mice lacking functional CRH1 receptors. *Science* 2002, **296** : 931-933

SPANAGEL R, MONTKOWSKI A, ALLINGHAM K, STOHR T, SHOAI B et coll. Anxiety : a potential predictor of vulnerability to the initiation of ethanol self-administration in rats. *Psychopharmacology* (Berl) 1995, **122** : 369-73

SPENCER RL, MCEWEN BS. Adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to chronic ethanol stress. *Neuroendocrinology* 1990, **52** : 481-489

SPENCER RL, MCEWEN BS. Impaired adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to chronic ethanol stress in aged rats. *Neuroendocrinology* 1997, **65** : 353-359

STEFANINI E, FRAU M, GARAU MG, GARAU B, FADDA F, GESSA GL. Alcohol-Preferring rats have fewer dopamine D2 receptors in the limbic system. *Alcohol Alcohol* 1992, **27** : 127-130

STERNBERG EM, GLOWA JR, SMITH MA, CALOGERO AE, LISTWAK SJ et coll. Corticotropin releasing hormone related behavioral and neuroendocrine responses to stress in Lewis and Fischer rats. *Brain Res* 1992, **570** : 54-60

SUZUKI T, GEORGE FR, MEISCH RA. Differential establishment and maintenance of oral ethanol reinforced behavior in Lewis and Fischer 344 inbred rat strains. *J Pharmacol Exp Ther* 1988, **245** : 164-170

SWANSON LW, SAWCHENKO PE, RIVIER J, VALE W. Organization of ovine corticotropin-releasing factor immunoreactive cells and fibers in the rat brain : an immunohistochemical study. *Neuroendocrinology* 1983, **36** : 165-186

TABAKOFF B, JAFFE RC, RITZMANN RF. Corticosterone concentrations in mice during ethanol drinking and withdrawal. *J Pharm Pharmacol* 1978, **30** : 371-374

THANOS PK, VOLKOW ND, FREIMUTH P, UMEGAKI H, IKARI H et coll. Overexpression of dopamine D2 receptors reduces alcohol self-administration. *J Neurochem* 2001, **78** : 1094-1103

VIVIAN JA, GREEN HL, YOUNG JE, MAJERKSY LS, THOMAS BW et coll. Induction and maintenance of ethanol self-administration in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) : long-term characterization of sex and individual differences. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 1087-1097

WALLER MB, MURPHY JM, MCBRIDE WJ, LUMENG L, LI TK. Effect of low dose ethanol on spontaneous motor activity in Alcohol-Preferring and -Nonpreferring lines of rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1986, **24** : 617-623

WOLFFGRAMM J. Free choice ethanol intake of laboratory rats under different social conditions. *Psychopharmacology* 1990, **101** : 233-239

YOSHIMOTO K, MCBRIDE WJ, LUMENG L, LI TK. Alcohol stimulates the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens. *Alcohol* 1992, **9** : 17-22

ZHOU Y, FRANCK J, SPANGLER R, MAGGOS CE, HO A, KREEK MJ. Reduced hypothalamic POMC and anterior pituitary CRF1 receptor mRNA levels after acute, but not chronic, daily « binge » intragastric alcohol administration. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 1575-1582