

Mme Florence Sauvanaud\*, Dr Sandrine Lamy\*\*, Pr Eri Hashimoto\*\*\*, Pr Peter Franz Riederer\*\*\*\*, Pr Victor M. Hesselbrock\*\*\*\*, Pr Michie N. Hesselbrock\*\*\*\*, Pr Karl Mann°, Pr Wataru Ukai\*\*\*, Pr Hitoshi Sohma°, Pr Marc A. Schuckit°, Pr Toshikazu Saito\*\*\*, Pr Florence Thibaut°°°°

\* Université Paris XI, Faculté de médecine Kremlin-Bicêtre, Paris. Service de psychiatrie et addictologie, CHU de Martinique, France

\*\* Service de psychiatrie et addictologie, INSERM U 669 IPOM, CHU de Martinique, Fort-de-France, France

\*\*\* Department of neuropsychiatry, Sapporo medical university school of medicine, Japon

\*\*\*\* Department of child and adolescent psychiatry, psychosomatics and psychotherapy, University of Würzburg, Allemagne

\*\*\*\* Department of psychiatry, University of Connecticut school of medicine, Farmington, États-Unis

° CIMH Mannheim, University of Heidelberg, Germany

°° Department of educational development, Sapporo medical university center for medical education, Japon

°°° Department of psychiatry, University of California, San Diego, États-Unis

°°°° Département de psychiatrie et addictologie, Hôpital Tarnier, 89, rue d'Assas, F-75006 Paris. Courriel : florence.thibaut@cch.aphp.fr

Reçu juin 2014, accepté juin 2014

World Federation of Societies of Biological Psychiatry

# Marqueurs biologiques de l'alcoolisme

Consensus émis par le groupe de travail "Marqueurs biologiques" (traduction)

## Résumé

**Contexte :** dans cette revue de la littérature récente sur les marqueurs biologiques de l'alcoolisme, nous présentons les marqueurs associés aux effets pharmacologiques de l'alcool, ainsi que les marqueurs relatifs à l'évolution clinique et au traitement des troubles liés à l'alcool. Nombre de ces études sont déjà connues, d'autres, plus récentes, sont en cours d'évaluation. **Méthodes :** nous décrivons, d'une part, les marqueurs connus des troubles liés à l'alcool, leurs caractéristiques et les limites de leur utilisation. D'autre part, nous abordons les développements de nouveaux marqueurs biologiques et leur impact possible en addictologie. **Résultats :** des travaux récents mettent en avant les polymorphismes de l'enzyme adényl-cyclase (AC) de type 7, dont l'expression serait diminuée chez les femmes alcooliques. Des études en neuroimagerie ont également retrouvé des réductions de volume des substances grise et blanche de patients alcooliques, notamment au niveau des régions amygdaliennes et sous-corticales. De plus, des études génétiques ont récemment identifié une association entre la dépendance à l'alcool et la variabilité du nombre de copies de gènes (*copy number variant*, CNV) dans les régions chromosomiques 6q14.1/5q13.2. **Discussion :** en plus de constituer une aide diagnostique, les marqueurs biologiques pourraient s'avérer utiles pour l'évaluation du pronostic, la surveillance de la progression des troubles et de l'effet des traitements. Cet outil pourrait également servir au développement de

## Summary

**Biological markers for alcoholism. Consensus paper of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry Biological task force on biological markers**

**Objectives:** this article presents an overview of the current literature on biological markers for alcoholism, including markers associated with the pharmacological effects of alcohol and markers related to the clinical course and treatment of alcohol-related problems. Many of these studies are well known, while other studies cited are new and still being evaluated. **Methods:** in this paper we first describe known biomarkers of alcohol-related disorders, review their features and the problems involved in their use. We then consider future developments on biomarkers and their possible impact on the field. **Results:** more recent findings cited include the work on type 7 adenylylase (AC) polymorphism and its lower expression levels in female alcoholics. Neuroimaging studies involving biomarkers have also reported brain volume reductions of gray and white matter, including amygdala and subcortical regions in alcoholic patients, while a high association between the copy number variations (CNVs) in 6q14.1/5q13.2 and alcohol dependence has more recently been identified in genetic studies. **Conclusions:** in addition to their possible importance for diagnosis, biomarkers may have utility for predicting prognosis, progression of the disorder, the development of new treatments, and monitoring treatment effects. Although

nouvelles thérapeutiques. Alors que la plupart des travaux cités restent à valider par de nouvelles études indépendantes, le développement de nouveaux biomarqueurs se poursuit. Des résultats encourageants issus d'études biologiques, génétiques et d'imagerie ont déjà mis en avant plusieurs marqueurs pertinents.

## Mots-clés

Alcool – Marqueur biologique – Abus – Dépendance – Usage nocif.

L'alcool (éthanol) est la substance la plus consommée au monde. À faible dose, elle provoque une certaine euphorie. À plus forte dose, on retrouve des troubles de la coordination et une léthargie. On définit l'abus et la dépendance à l'alcool par une consommation chronique importante d'alcool, entraînant des conséquences négatives et une perte de contrôle de la consommation. La dépendance à l'alcool se distingue par une appétence pathologique, avec une incapacité à contrôler la consommation, associée à une augmentation de la tolérance aux effets de l'alcool. Dans un avenir proche, l'identification de substances biochimiques reflétant l'usage répété et excessif d'alcool pourrait s'avérer un outil clinique pertinent. Il en est de même de l'identification des marqueurs de susceptibilité génétique.

Cet article a pour but de guider les professionnels dans l'utilisation optimale des marqueurs biologiques de l'alcool. L'objectif est de disposer de données objectives et quantitatives, tant en pratique clinique que dans le domaine de la recherche.

## Effets pharmacologiques de l'alcool

Plusieurs systèmes neurochimiques sont impliqués dans l'intoxication alcoolique et sont particulièrement étudiés : le système GABAergique, le système glutamatergique (via les récepteurs glutamatergiques à l'acide N-méthyl-D-aspartique : récepteurs NMDA) et le système opioïdiergique (1). Les récepteurs GABAergiques sont composés de canaux ioniques sélectifs, ainsi que de récepteurs ionotropes sensibles au neurotransmetteur GABA. Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur qui interagit avec une famille de récepteurs reconnaissant également les médicaments anxiolytiques et sédatifs. Par exemple, les benzodiazépines, qui peuvent reproduire certains effets comportementaux de l'alcool, peuvent activer le récepteur GABA<sub>A</sub> et stimuler le transport d'ions Cl<sup>-</sup>. De fait, les composés chimiques activant le récepteur GABA majorent

such findings should be verified in independent studies, the search for new biomarkers is continuing. Several potential-candidate biomarkers have been found recently in blood, imaging, and genetic studies with encouraging results.

## Key words

Alcohol – Biochemical markers – Abuse – Dependence – Alcohol use disorder

et prolongent les effets comportementaux de l'alcool, alors que ceux inhibant le récepteur GABA antagonisent les effets de l'intoxication alcoolique. Des études sur l'animal ont pu montrer que les antagonistes des récepteurs aux benzodiazépines minorent les effets cognitifs, comportementaux et neurophysiologiques liés à l'alcool.

Par ailleurs, les peptides opioïdes tels que la bêta-endorphine, un ligand endogène des récepteurs opioïdes, auraient un rôle à jouer dans la perception des effets agréables de l'alcool. Le système opioïde serait ainsi impliqué dans le risque de développer une dépendance. L'alcool activerait le système de récompense dopaminergique mésolimbique, en partie via l'augmentation de production endogène de bêta-endorphine. Plusieurs travaux ont montré le rôle de l'alcool dans la libération de dopamine au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV). Des études récentes de *patch-clamp* suggèrent que l'alcool activerait les neurones dopaminergiques de l'ATV, en partie via la stimulation du système opioïde, ce qui entraînerait également la suppression de leur inhibition locale par le GABA.

Enfin, le glutamate, principal neurotransmetteur excitateur du cerveau, serait également impliqué dans l'intoxication alcoolique et ses effets comportementaux. Des études en électrophysiologie sur le modèle animal ont montré que l'antagonisme des récepteurs NMDA était associé à des effets comportementaux similaires à ceux de l'alcool.

La tolérance aux effets de l'alcool serait en partie due à la diminution compensatoire de l'inhibition GABAergique. De fait, le syndrome de sevrage à l'arrêt de l'alcool peut être expliqué par la diminution de l'activité inhibitrice GABAergique et l'augmentation de l'activité des récepteurs NMDA. On retrouve ainsi des altérations fonctionnelles des canaux chlore du récepteur GABA<sub>A</sub>, persistant après l'intoxication alcoolique. De plus, on retrouve des flux d'ions calciques, hypersensibles à la stimulation par le NMDA, après une exposition chronique à l'alcool ; ce

phénomène pourrait contribuer à l'hyperexcitabilité neuronale et à l'abaissement du seuil épileptogène associés au syndrome de sevrage en alcool. Par un effet compensatoire, la consommation chronique d'alcool serait associée à une augmentation de la densité de récepteurs NMDA, ainsi que de la synthèse ou de la libération de glutamate ; la consommation chronique d'alcool augmente ainsi la sensibilité neuronale au glutamate.

## Thérapeutiques et alcool

La naltrexone et le nalméfène, deux antagonistes des récepteurs opioïdes, ont montré une efficacité dans la réduction de la consommation d'alcool dans le modèle animal, ainsi que dans des études cliniques. Cette efficacité serait directement liée à l'effet antagoniste des récepteurs mu-opioïdes. Ainsi, la réduction de la consommation d'alcool sous naltrexone serait inversement corrélée au taux basal de bêta-endorphine intracérébrale. Le nalméfène se distingue par une demi-vie plus longue, une meilleure biodisponibilité, ainsi qu'une meilleure tolérance. Bien que les mécanismes d'action du nalméfène ne soient pas encore complètement élucidés, les peptides opioïdes endogènes et les métabolites de l'éthanol (tétrahydroisoquinolines et bêta-carbolines) seraient impliqués dans son effet thérapeutique. Les métabolites de l'éthanol pourraient également jouer un rôle de médiation dans les interactions entre les récepteurs cannabinoïdes et le système opioïde.

Le rôle des bêta-endorphines peut être considéré comme central dans le développement des troubles liés à l'alcool. En effet, l'alcool, en stimulant le système de récompense via le relargage de bêta-endorphine, produit un effet hédonique et gratifiant, encourageant le renouvellement du comportement d'alcoolisation. D'un point de vue comportementaliste, on considère que les effets plaisants et gratifiants de l'alcool sont associés à des stimuli à la fois internes et externes. Les pathologies liées à l'alcool se développent donc sur un effet de renforcement positif, mais aussi par des renforcements négatifs, dans l'évitement d'un syndrome de sevrage (2).

L'acamprosate a également montré son efficacité dans la diminution de la consommation d'alcool. Cette molécule agit comme un antagoniste des amines neuroexcitatrices, principalement le glutamate, mais a également un effet GABA-stimulant. Son action atténuerait le *craving* d'alcool et participerait ainsi au maintien de l'abstinence. Alors que les mécanismes sous-tendant l'effet thérapeutique de l'acamprosate ne sont pas totalement élucidés, l'action de

l'acamprosate sur le système glutaminergique représente un modèle d'étude intéressant pour comprendre les effets de l'alcool sur le système nerveux.

## Comorbidités entre l'alcoolisme et les troubles psychiatriques

Comme toute pathologie complexe, l'alcoolisme peut être modélisé comme un syndrome résultant d'une combinaison de multiples facteurs de risque. Chaque individu peut donc présenter des symptômes et un stade de sévérité différents (3). Par exemple, la prévalence des comorbidités psychiatriques est augmentée chez les individus présentant une consommation d'alcool importante et régulière, c'est-à-dire chez les patients dépendants de l'alcool, comparativement aux patients présentant un abus d'alcool.

Dans la *National Comorbidity Survey* (étude de prévalence multicentrique menée aux États-Unis entre 1990 et 1992), 29,2 % des patients dépendants de l'alcool ont présenté un trouble de l'humeur, primaire ou secondaire à la consommation d'alcool, dans les 12 mois précédant leur inclusion. Ce taux est 3,9 fois plus élevé que chez les sujets ne présentant pas de dépendance à l'alcool. Des symptômes liés à une pathologie bipolaire étaient constatés dans l'année précédente chez 1,9 % des patients dépendants de l'alcool, un taux 6,3 fois plus élevé que chez les sujets non dépendants de l'alcool (4-6). De plus, parmi les sujets présentant une dépendance à l'alcool, 36,9 % remplissaient les critères pour un trouble anxieux durant l'année précédant l'inclusion : 11,6 % pour un trouble anxieux généralisé (TAG), 3,9 % pour un trouble panique et 7,7 % pour un syndrome de stress post-traumatique (SSPT). Toutes ces prévalences étaient plus élevées qu'en population générale. Enfin, les troubles liés à la consommation d'alcool, ou à une consommation de substance en général, sont fréquemment retrouvés dans la population de patients schizophrènes. Dans l'étude *Epidemiologic Catchment Area*, Regier et al. ont retrouvé un trouble lié à l'usage de substances et un trouble lié à l'alcool chez respectivement 47 % et 34 % des sujets schizophrènes inclus (4, 7).

## Facteurs de risque génétique dans l'alcoolisme

À l'instar d'autres maladies génétiques complexes, les troubles liés à l'usage d'alcool sont hétérogènes dans leur présentation clinique, mais également dans leur pronos-

tic. L'ensemble des facteurs génétiques identifiés pourrait expliquer 60 % de cette variation clinique, en interaction avec des facteurs environnementaux (8, 9). Une hypothèse courante est que ces facteurs génétiques soient associés à différentes sous-entités physio- et psychopathologiques, par exemple le métabolisme individuel de l'alcool, la personnalité ou certaines fonctions cognitives et neurophysiologiques. Une approche classique dans l'identification des gènes de susceptibilité est de cibler des caractéristiques particulières et mesurables de la pathologie, également connues sous le nom d'endophénotypes (3). De telles études ont permis d'identifier des gènes associés à un risque de développer une pathologie alcoolique. Ces gènes sont plus particulièrement associés à des endophénotypes tels que des enzymes métabolisant l'alcool, la sensibilité clinique à l'alcool, l'impulsivité, ainsi qu'à d'autres caractéristiques de personnalité, comme discuté ci-après dans la section sur les marqueurs de risque.

## Utilisation des biomarqueurs dans l'étude de l'alcoolisme

---

Les marqueurs biologiques de l'intoxication alcoolique, qualifiés de marqueurs d'état, ont plusieurs applications possibles et notamment en tant que 1) outil diagnostique, 2) outil de dépistage et 3) outil pour l'identification précoce ou présymptomatique. Peut être considérée comme un marqueur biologique toute caractéristique biologique faisant l'objet d'une mesure objective et indiquant de façon fiable soit une prédisposition pour un trouble spécifique, soit la présence ou progression d'un état pathologique (10). Les marqueurs d'état de l'alcoolisme peuvent être utilisés comme mesure objective d'une consommation récente d'un patient, qu'il s'agisse d'une intoxication massive ou plus modeste.

La disponibilité de biomarqueurs d'état pour l'alcoolisme peut également faciliter l'ajustement et l'optimisation d'un traitement en pratique courante. Les cliniciens pourraient s'appuyer dans leur pratique sur un outil tel qu'un marqueur biologique reflétant de façon pertinente à la fois la sévérité de la consommation alcoolique et la présence d'une susceptibilité génétique à l'alcoolisme. De fait, de nombreuses équipes s'attachent actuellement au développement de marqueurs biologiques objectifs et faciles à utiliser pour les pathologies liées à l'alcool. À ce jour, il n'existe pas de marqueur pouvant directement identifier un usage excessif d'alcool. La majorité des études sur les biomarqueurs de l'alcool se sont focalisées sur la détection

de la consommation d'alcool en clinique courante, ainsi que sur les caractéristiques de durée et d'intensité de la consommation d'un individu. L'identification de nouveaux biomarqueurs permettant d'évaluer l'efficacité d'un traitement demeure un enjeu considérable.

Les marqueurs de susceptibilité sont des marqueurs révélant de possibles liens génétiques entre le risque inné de développer une pathologie et les troubles cliniques conséquents. Les marqueurs de susceptibilité doivent être validés par des études sur une population de sujets "à risque" c'est-à-dire avant le développement d'une pathologie. Il est reconnu que les individus avec une histoire familiale d'alcoolisme ont trois à cinq fois plus de risque de développer eux-mêmes un usage pathologique d'alcool, comparés aux sujets sans antécédents familiaux. La pertinence d'un marqueur de susceptibilité est de donner des informations sur le risque inné de la personne à développer une pathologie alcoolique. Les sujets présentant des traits de susceptibilité pour l'alcoolisme constitueraient un public de choix pour des actions de prévention. En effet, la prévention primaire précoce est une intervention primordiale dans la prise en charge des troubles liés à l'alcool.

Un marqueur biologique de qualité, que ce soit un marqueur d'état ou un marqueur de susceptibilité, doit être sensible, c'est-à-dire capable de repérer la majorité voire la globalité des consommateurs, tout autant que spécifique, c'est-à-dire reflétant uniquement l'usage d'alcool à l'exclusion d'autres troubles psychiatriques. Les tests pour ces marqueurs doivent être non invasifs, faciles à réaliser, peu coûteux, rapides, avec des valeurs stables et une bonne reproductibilité inter-laboratoires. De nombreux marqueurs biologiques de la consommation d'alcool ont été identifiés, pouvant évaluer les paramètres d'une consommation passée de quelques heures à quelques jours ou semaines, avec une précision toutefois variable (tableau I).

### **Les marqueurs d'état dans l'alcoolisme**

Les marqueurs d'état peuvent être utilisés dans une démarche diagnostique, de dépistage, d'évaluation pronostique, dans l'évaluation du stade de sévérité, ou pour la surveillance de l'efficacité d'un traitement. Cependant, l'utilisation de ces marqueurs d'état est actuellement limitée à la mesure des paramètres de consommation et ne permet pas une évaluation plus globale du spectre de l'alcoolisme, notamment des preuves d'usage nocif ou de dépendance. Les paramètres de consommation d'alcool fournissent tout de même des informations essentielles sur

Tableau I : Marqueurs d'état et de susceptibilité potentiels pour l'alcoolisme

Biomarqueur	Remarques	Sensibilité	Spécificité	Usage courant ou possible
<b>Marqueur d'état (consommation récente)</b>				
GGT (gamma-glutamyl transférase)	Indicateur précoce de consommation chronique excessive, hépatopathies	61	n/a	Abus chronique d'alcool
ALAT (alanine aminotransférase)		n/a	n/a	Abus chronique d'alcool
ASAT (aspartate aminotransférase)	Plus utile pour les hépatopathies ; ASAT/ALAT ratio : consommation massive	56	n/a	Abus chronique d'alcool
VGM (volume corpusculaire ou globulaire moyen)	Un VGM important persiste plusieurs mois après le sevrage	47	n/a	Consommation excessive
Bêta-Hex (N-acétyl-b-hexosaminidase)	Élevée si consommation importante ; difficile à doser	94	91	Consommation excessive
CDT (transferrine désialylée ou <i>carbohydrate-deficient transferrine</i> )	Élevée si consommation forte ; très spécifique de la consommation d'alcool ; difficile à mesurer	26-83	92	Consommation excessive
SIJ ( <i>plasma sialic acid index of apolipoprotein J</i> )	SIJ diminue après consommation d'alcool	n/a	n/a	
TSA (concentration totale en acide sialique ou <i>total serum sialic acid</i> )	Élevée chez le sujet alcoolique ; élévation à long terme après abstinence	n/a	n/a	
5-HTOL (5-hydroxytryptophol)	Marqueur de 24 h ; utile en médecine légale	n/a	n/a	Surveillance de l'abstinence
FAEE (ester éthylique d'acide gras ou <i>fatty acid ethyl ester</i> )	Marqueur de 24 h ; distingue la consommation social d'une consommation excessive	100	90	Usage excessif récent
EtG (éthyle glucuronide)	Marqueur de 24 h (sanguin) ou 36 h (urine) ; détectable dans d'autre tissus ou cheveux.	n/a	n/a	Surveillance de l'abstinence, médecine légale
WBAA (hémoglobine acétaldéhyde ou <i>whole blood-associated acetaldehyde</i> )	Biomarqueur spécifique de l'alcool ; acétaldéhyde lié à l'Hb accumulée dans les GR 120 j	100	95	Consommation d'alcool récente à tout niveau ; surveillance de l'abstinence
Salsolinol	Meilleur marqueur pour la consommation d'alcool chronique (sang) ; pas de différence entre alcooliques et non-alcooliques (cerveau)	n/a	n/a	Consommation d'alcool chronique
CPK (créatine phosphokinase)	Élevée dans l'alcoolisme (hallucination, delirium)	n/a	n/a	
Fisher ratio (BCAA/AAA)	Taux bas dans la dépendance à l'alcool	n/a	n/a	
MAO-B (monoamine oxydase B)	Taux bas dans l'usage nocif d'alcool	n/a	n/a	Consommation d'alcool récente ; surveillance de l'efficacité thérapeutique
<b>Marqueurs de susceptibilité (prédisposition génétique)</b>				
AC (adénylate cyclase)	Non spécifique de l'alcoolisme (cf. marijuana et autres usages de drogues)	n/a	n/a	
GABA (acide gamma-aminobutyrique)	Taux bas dans la dépendance à l'alcool	n/a	n/a	
Dopamine	Taux bas, persistant après une abstinence de sept jours	n/a	n/a	
Bêta-endorphine	Taux bas dans la dépendance à l'alcool	n/a	n/a	
Sérotonine	Augmentation de l'activité du transporteur de la sérotonine des sujets alcooliques	n/a	n/a	

l'importance de l'usage de l'alcool, le risque de développer une pathologie alcoolique ou des complications liées à l'alcool (11). Toutefois, le clinicien manque de marqueurs

fiables pour accéder à des informations-clés telles que la période de dernière consommation ou la sévérité de la consommation actuelle (nocive, dangereuse ou non).

## Les marqueurs de la consommation alcoolique

Les marqueurs utilisés à l'heure actuelle pour évaluer la consommation alcoolique sont la transferrine désialylée (*carbohydrate-deficient transferrine* – CDT), la gamma-glutamyl transférase (GGT), l'aspartate aminotransférase (ASAT), l'alanine aminotransférase (ALAT), le volume corpusculaire moyen (VGM ou MCV) des hématies, la mesure directe de l'éthanol dans le sang et dans l'air expiré et, enfin, la mesure des métabolites de l'éthanol. De tous ces marqueurs plasmatiques, la CDT se distingue par une meilleure sensibilité et spécificité pour détecter une consommation d'alcool récente, de quantité modérée à élevée (environ sept à dix verres par jour). Le dosage de CDT constitue un test hautement standardisé, automatisé et peu coûteux ; de fait, c'est le plus largement utilisé en clinique courante. Utilisés seuls, ces marqueurs sont peu sensibles, mais leur utilisation combinée augmente fortement leur sensibilité sans diminuer leur spécificité (12). Par exemple, le taux de GGT, bien que sensible, s'avère peu spécifique. En effet, les GGT peuvent être augmentées par un grand nombre de médicaments, notamment les inducteurs des enzymes microsomales. Le dosage des GGT peut également être modifié en cas de pathologie hépatique et/ou biliaire, par exemple une congestion hépatique secondaire à une décompensation cardiaque. De plus, d'autres organes synthétisent des GGT et leur atteinte peut également influencer le taux de cette enzyme ; c'est le cas du diabète ou de la pancréatite (13). Bien que moins sensibles et moins spécifiques, le dosage de l'ASAT et le calcul du VGM sont souvent utilisés en clinique pour détecter une consommation massive chronique d'alcool. Le dosage d'ASAT et d'ALAT est moins sensible que celui des GGT pour détecter une consommation excessive d'alcool. Par contre, le ratio ASAT/ALAT semble être un indice pertinent pour distinguer l'hépatite stéatosique non alcoolique (NASH) de l'hépatite alcoolique ; un ratio inférieur à 1 est en faveur d'une NASH, tandis qu'un ratio supérieur à 2 suggère fortement une hépatite alcoolique (14). Cependant, le ratio ASAT/ALAT est davantage le reflet d'une pathologie hépatique secondaire à l'alcool que de la consommation d'alcool en elle-même (15).

Par ailleurs, une intoxication alcoolique peut mettre plusieurs mois à être reflétée ; c'est le cas pour le calcul du VGM (16). Du fait de la durée de vie moyenne des hématies de 120 jours, le VGM des hématies ne peut s'élever qu'en cas de consommation excessive soutenue et peut continuer d'augmenter après le sevrage en alcool (17, 18). Concernant les demi-vies plasmatiques, celles des CDT et GGT sont respectivement de 14-16 jours et

de quatre semaines. La mesure directe de l'éthanol est utilisée fréquemment dans la prise en charge d'une intoxication aiguë, mais sa demi-vie courte, de quelques heures, limite son utilité. Cependant, la mesure des métabolites directs de l'éthanol, l'éthyle glucuronide (EtG) et l'éthyle sulfate (EtS), peut refléter une intoxication alcoolique, même minime, jusqu'à 80 heures après l'élimination de l'alcool de l'organisme (19). Le dosage des esters éthyliques d'acides gras (FAEE) permet de détecter une consommation d'alcool importante à partir d'échantillons capillaires ou épidermiques ; son pic de détection est de sept à neuf jours (20). Les phosphatidyléthanolols (PEth) forment un sous-groupe de phospholipides synthétisés uniquement en présence d'éthanol via l'action d'une phospholipase D. La formation des PEth étant dépendante de l'éthanol, sa spécificité diagnostique en tant que biomarqueur de l'alcool est théoriquement de 100 %. Sa demi-vie plasmatique est approximativement de quatre jours. De plus, la concentration sanguine de PEth est fortement corrélée avec la quantité d'alcool consommé. Ainsi, le PEth apparaît comme un indicateur plus sensible et plus spécifique que les marqueurs traditionnels que sont la CDT, les GGT et le VGM (21). De nouveaux marqueurs sériques de la consommation d'alcool ont été identifiés plus récemment. Par exemple, le facteur pigmentaire dérivé de l'épithélium (PEDF) est significativement plus élevé dans le sérum des sujets consommateurs d'alcool en quantité modérée à sévère que dans celui des sujets sains (22).

De plus, la concentration du peptide N-terminal du BNP (NtBNP), une neurohormone connue comme marqueur de décompensation cardiaque, est augmentée chez les sujets alcooliques. Un taux élevé de NtBNP peut diminuer de façon significative après traitement du syndrome de sevrage (23).

## Utilisation des biomarqueurs de la consommation d'alcool en pratique clinique

En consultation, l'évaluation des troubles liés à l'alcool dépend habituellement des déclarations du patient. Bien que l'auto-évaluation par le patient soit un outil de mesure relativement précis, l'utilisation conjointe de marqueurs biologiques et du questionnaire d'identification des troubles liés à l'usage de l'alcool (*alcohol use disorders identification test* – AUDIT) peut s'avérer utile (24). La valeur prédictive positive (VPP) d'un score à l'AUDIT supérieur ou égale à 8 est de 17,3 %. Cette VPP est augmentée à 47,1 % lorsqu'elle associée à deux tests biologiques perturbés comprenant les VGM, ASAT, ALAT et GGT (25).

### Programmes de réhabilitation

Actuellement, les biomarqueurs de l'alcool ne sont pas utilisés en pratique courante dans les programmes de soin en alcoologie, mais ils pourraient présenter à l'avenir une utilité dans la détection d'une rechute. Le dosage du CDT est significativement plus sensible que celui des GGT pour dépister une rechute. L'équipe de Chen et al. a montré que l'association des mesures du CDT et des GGT pouvait être efficace dans la surveillance de la rechute alcoolique (26). Au vu de leur capacité à détecter des faibles quantités d'alcool, l'EtG et l'EtS urinaires ont également une potentielle utilité dans la surveillance de la rechute de patients inscrits dans un programme de soins.

La concentration de PEth reflétant des consommations d'alcool plus faibles, la mesure du PEth sanguin semble plus sensible encore que celle de la CDT sérique. Les demi-vies pour le PEth et la CDT sont estimées respectivement à 3,5-9 jours (moyenne : 6,1) et 8,5-15 jours (moyenne : 12,6) (27).

### Médecine générale

Parce que l'alcool joue un rôle central dans la genèse ou l'aggravation de nombreuses affections médicales, les médecins généralistes peuvent chercher à s'appuyer sur des marqueurs biologiques de la consommation alcoolique en pratique courante. Notamment, le dosage du taux de CDT a été reconnu comme un outil pertinent pour détecter et/ou confirmer la consommation d'alcool à haut risque chez les sujets suivis en médecine générale pour un diabète de type 2 ou une hypertension artérielle (28). La mesure du taux de CDT, associée aux données rapportées par le patient, pourrait permettre d'identifier un nombre plus important de troubles liés à l'alcool en médecine générale, et ainsi apporter un bénéfice économique supplémentaire en termes de santé publique.

En effet, l'amélioration de la détection et de la prise en charge précoce des patients consommateurs d'alcool, ainsi que la réduction conséquente de complications somatiques et médico-légales permettraient également une réduction des dépenses de santé à l'échelle nationale (29).

### Milieu hospitalier

Les patients hospitalisés pour un traumatisme physique ou pour une intervention chirurgicale sont souvent plus à risque de complications médicales s'ils consomment habituellement de l'alcool de manière excessive (30, 31). Dans le cadre de la prise en charge de traumatismes physiques

sévères, la mesure du CDT a montré une utilité pour la détection de sujets à risque de complications chirurgicales ou médicales, de syndrome de sevrage, ou de séjour prolongé en unité de soins intensifs (32). Dans le cadre des soins mère-enfants, la mesure des FAEE dans le méconium du nouveau-né, notamment l'éthyle linoate et l'éthyle AA, permet une appréciation directe et fiable de l'exposition intra-utérine du nouveau-né à l'alcool. L'EtG) et l'EtS, produits mineurs non oxydés du métabolisme de l'éthanol, peuvent également être mesurés (33). Bien qu'aucun de ces marqueurs n'ait à lui seul une sensibilité et une spécificité requise pour un test de dépistage, ils montrent une pertinence comme outil diagnostique lorsqu'ils sont utilisés en association à d'autres marqueurs biologiques.

Un intérêt de ces derniers marqueurs est qu'ils peuvent être dosés à partir de prélèvements capillaires, permettant une évaluation rétrospective de la consommation d'alcool jusqu'à cinq mois de grossesse au total. Ils peuvent être mesurés dans les cheveux de la mère ou du nouveau-né. La quantification rétrospective de la consommation d'alcool durant la grossesse a une utilité clinique centrale dans l'évaluation diagnostique de pathologies liées à une exposition foetale à l'alcool, notamment le syndrome d'alcoolisme foetal. La mesure des métabolites de l'éthanol, en association avec la passation de l'AUDIT, semble à même de détecter rétrospectivement la consommation d'alcool durant la seconde moitié de la grossesse en milieu hospitalier (34).

### Milieu professionnel et structures judiciaires

Aux États-Unis, une enquête réalisée auprès des professionnels de santé d'un programme de soins de suite après sevrage d'une substance a montré l'utilité d'un panel de biomarqueurs de l'alcool pour surveiller l'abstinence (35). De même, un faisceau d'arguments indique que la mesure de la CDT constitue un test complémentaire à l'AUDIT dans le dépistage des troubles liés à l'abus d'alcool parmi les professionnels du transport (36). Les structures judiciaires sont confrontées à une sous-déclaration fréquente de prise de substances parmi les contrevenants inculpés pour conduite en état d'ivresse. De fait, il existe également un besoin considérable d'amélioration des outils diagnostiques dans ce domaine.

### Autres

Des études ont montré que l'éthanol induisait une élévation de l'ARN messager Fas/Apo-1 et activait la caspase 3 (37, 38). Par ailleurs, au niveau neuronal, la réponse biphasique du canal calcique au récepteur NMDA dépen-

draît de la durée de l'intoxication alcoolique (39). En effet, une exposition à l'alcool de courte durée diminue l'activité du canal calcique ; cependant, une exposition plus longue augmente le nombre de canaux, ce qui entraîne l'augmentation de la concentration intracellulaire en calcium.

Des études sur les neurones et sur les cellules gliales exposées à l'alcool en culture ont montré une augmentation de l'expression de l'annexine IV, une protéine fixant le calcium et les phospholipides (40). De fait, l'annexine IV pourrait s'avérer un marqueur spécifique des effets de l'alcool sur les neurones. L'augmentation de l'expression dans des échantillons cellulaires de patients alcooliques suggère son implication possible dans les mécanismes de réparation des dommages causés par l'alcool.

### **Marqueurs de susceptibilité à l'alcool (marqueurs traits)**

Les marqueurs de susceptibilité aux pathologies alcooliques auraient une utilité pour l'identification des individus présentant une prédisposition génétique à une addiction à l'alcool. Un marqueur de susceptibilité doit être héréditaire, associé à l'alcoolisme dans la population générale et être présent avant le développement d'une pathologie alcoolique (41). Idéalement, un marqueur de susceptibilité doit également partager les caractéristiques requises pour un marqueur d'état, c'est-à-dire être spécifique de la maladie étudiée, facile à mesurer, reproductible, de faible coût et non invasif ni dangereux ou douloureux.

### **Importance clinique des marqueurs de susceptibilité**

Les marqueurs de susceptibilité pourraient permettre d'estimer le risque de développer une addiction à l'alcool, mais aussi d'étayer l'évaluation pronostique du trouble. Le premier objectif serait d'abord d'aider au diagnostic précoce du trouble (42) ; mais ces marqueurs pourraient également influencer les stratégies de prévention de l'alcoolisme. Par exemple, pour un adolescent, l'identification d'une plus grande susceptibilité à développer une addiction à l'alcool pourrait encourager la mise en place d'interventions préventives par les parents ou le milieu scolaire. Ces actions préventives ont démontré une certaine efficacité à prévenir l'initiation de consommation de drogues (43). En apportant des informations sur la sévérité de la pathologie ou son pronostic, un marqueur de susceptibilité peut également modifier le choix de la stratégie thérapeutique, notamment l'intensité ou la durée d'un traitement. Enfin, un marqueur de susceptibilité pourrait permettre d'identifier différents sous-types de

pathologies alcooliques et ainsi de proposer des options thérapeutiques individualisées.

L'étude PREDICT, menée en Allemagne, permet d'illustrer les bénéfices potentiels des marqueurs de susceptibilité (2). Dans cette étude, des biomarqueurs (faisant appel à l'IRM fonctionnelle, au PET-scan et à des analyses génétiques) sont utilisés pour caractériser deux sous-types comportementaux de patients : d'une part, les sujets cherchant à soulager le *craving* et, d'autre part, les sujets recherchant les effets gratifiants de l'alcool. Ces deux groupes ont ensuite été inclus dans une étude comparant l'efficacité des traitements par naltrexone ou acomprosate (Mann et al., données non publiées). L'un des objectifs de l'étude portait sur le gène OPRM1 (récepteur opioïde mu), connu pour être associé à une consommation accrue d'alcool (44). Il s'agissait de vérifier si des variations du gène OPRM1 pouvaient prédire l'efficacité d'un traitement par naltrexone. Le gène OPRM1 a montré une capacité à prédire l'efficacité des deux traitements anti-rechutes chez les patients inclus dans l'étude PREDICT, ainsi que la classification des patients dans l'un des deux sous-groupes cliniques. De manière similaire, le polymorphisme du gène GATA4 pourrait s'avérer utile dans la prédiction de la réponse à l'acomprosate (45).

### **Approches pour l'identification de marqueurs de susceptibilité**

Du fait de la complexité des addictions à l'alcool, il n'existe pas, à ce jour, de marqueurs de susceptibilité utilisable en routine en pratique clinique. Jellinek a été le premier auteur à proposer un système de classification des sous-types d'alcoolisme, permettant ainsi une modélisation de l'hétérogénéité clinique inhérente à cette pathologie (46, 47). Bien que quelques gènes associés directement ou indirectement avec le risque de pathologie alcoolique puissent exister, il apparaît qu'un plus large panel de gènes soit associé aux caractéristiques intermédiaires, ou endophénotypes, de ce trouble. Ces caractéristiques intermédiaires, ou endophénotypes, sont supposées être plus proches du génotype que les caractéristiques globales de la maladie elle-même. Ainsi, les endophénotypes peuvent s'avérer un puissant outil potentiel pour le diagnostic clinique, mais aussi dans un objectif de recherche des bases génétiques des pathologies complexes, telles que l'alcoolisme. Ceci est cependant contesté par certains auteurs (48).

Au sein de la pathologie alcoolique, de nombreux endophénotypes ont ainsi été proposés : faible niveau de réponse (ou faible sensibilité) d'un individu à l'alcool, traits de personnalité tels que l'impulsivité, la recherche de nou-



veauté, la désinhibition. D'autres endophénotypes décrits incluent des comorbidités psychiatriques majeures (schizophrénie ou trouble bipolaire), un "craving" d'alcool, des particularités du système peptidique opioïde, ainsi que des caractéristiques de populations à risque issues des études en électrophysiologie et neuroimagerie (49-51). Les endophénotypes seraient en mesure de remplir les conditions nécessaires d'un marqueur trait, notamment la spécificité et la stabilité dans le temps. Cependant, il n'existe pas à ce jour d'endophénotypes reproductibles et facile à mesurer. De plus, plusieurs endophénotypes proposés pour étudier les pathologies alcooliques sont difficiles à distinguer des comorbidités psychiatriques associées à l'alcoolisme, ce qui peut rendre le diagnostic des endophénotypes plus compliqué que le diagnostic d'addiction à l'alcool en lui-même. Malgré ces limites, le modèle des endophénotypes a été utilisé dans la recherche de marqueurs biologiques de susceptibilité, mais également pour la recherche de gènes candidats impliqués dans la physiopathologie de l'alcoolisme. D'autres approches sont également en cours, notamment l'approche neurochimique par l'étude des seconds messagers et neurotransmetteurs, la neuroimagerie et l'étude en électrophysiologie des populations à risque d'alcoolisme, par exemple les enfants de patients présentant une addiction à l'alcool.

### Mesures biochimiques

En se basant sur la définition d'un endophénotype, un marqueur trait devrait être 1) héréditaire (co-ségrège avec la pathologie au sein de la famille et témoigne de la vulnérabilité génétique parmi les apparentés sains des sujets atteints), 2) associé à la pathologie dans la population générale, 3) indépendant de l'état clinique, 4) mesurable, 5) associé à la physiopathologie de la maladie et 6) de préférence moins complexe d'un point de vue génétique.

Cinq types de neurotransmetteurs ont été étudiés à la recherche de potentiels marqueurs de vulnérabilité pour l'addiction à l'alcool (52). Deux marqueurs remplissant l'ensemble des critères ont été identifiés. Il s'agit, d'une part, de l'augmentation plaquettaire de l'activité basale du transporteur de la sérotonine et, d'autre part, de l'augmentation de la réponse à l'alcool dans le système bêta-endorphinique pituitaire. L'étude du transporteur de la sérotonine et l'analyse du système endorphinique permettent d'identifier une implication du GABA et de l'adénylate cyclase. D'autres marqueurs de vulnérabilité potentiels peuvent être cités. Ainsi, plusieurs études ont retrouvé un rôle des protéines kinases AMP cyclique-dépendante (PKA) et des protéines se fixant à l'élément de

réponse à l'AMP cyclique (CREB) dans la tolérance et la dépendance à l'alcool. De même, la diminution du taux de CsF<sup>-</sup> (fluorure de césium) et la diminution de l'activité plaquettaire de l'adénylate cyclase activée par la forskoline (53) sont décrites dans la population des sujets alcooliques. Enfin, une diminution quantitative de l'ARNm de l'adénylate cyclase de type 1C a été montrée (54). Ces facteurs sont également considérés comme des marqueurs de prévalence vie entière de dépendance à l'alcool. Plus récemment, une étude préclinique a montré une plus grande préférence pour l'alcool chez des souris génétiquement modifiées, inactivées pour le gène de l'adénylate cyclase de type 7 (7AC). Des études cliniques récentes plaident en ce sens, en montrant que le polymorphisme 7AC est moins exprimé dans une population de patientes dépendantes de l'alcool de sexe féminin (55).

### Études en neuroimagerie

Des études d'imagerie structurale ont montré qu'une consommation d'alcool chronique était accompagnée de réductions en volume de la matière grise et de la matière blanche, associées à des altérations microstructurales de plusieurs faisceaux de substance blanche (56).

L'atteinte de fonctions cérébrales distinctes est associée à la diminution en volume de plusieurs régions cérébrales fonctionnelles, telles que l'hippocampe, impliqué dans le fonctionnement de la mémoire de travail et visuospatiale (57-59). De plus, l'abus d'alcool a été associé à une altération fonctionnelle du système de récompense cérébral, composé notamment des régions sous-corticales striato-pallidales et de l'amygdale étendue. D'autre part, une activation fonctionnelle de l'amygdale a été observée lors du "craving" dans une population de patients alcooliques abstinentes (60). Des études ont également retrouvé une réduction de volume de l'amygdale dans une population d'adultes alcooliques chroniques comparés à des sujets sains (61, 62). Plus spécifiquement, le volume cérébral sous-cortical était diminué chez les sujets alcooliques présentant des comorbidités psychiatriques comparés aux sujets témoins (63). Sur le plan clinique, des troubles du comportement tels que les troubles des conduites, mais aussi des troubles anxieux et des troubles de l'humeur compliqués d'abus de substance ont été associés à des anomalies structurales de l'amygdale, de l'hippocampe, du nucleus accumbens, du putamen et du thalamus (64-66).

Par ailleurs, de nombreuses études neurocognitives se sont attachées à rechercher de possibles caractéristiques spécifiques (par exemple l'impulsivité, la prise de risque, la

recherche de nouveauté) dans des groupes d'adolescents et de jeunes adultes à risque, en particulier les adolescents avec antécédents familiaux d'alcoolisme (67). Du point de vue des neurosciences cognitives, l'adolescence est une période durant laquelle les processus cognitifs en développement de type *top down* sont en compétition avec les processus motivationnels préexistants de type *bottom up* (68). Le processus *top down* a un rôle central dans les mécanismes de vulnérabilité à l'alcoolisme, puisqu'il permet de résister à la tentation et de retarder la gratification immédiate au profit d'objectifs à long terme. À l'inverse, les processus de type *bottom up* impliquent les gratifications environnementales qui pourraient être à l'origine des conduites de prise de risque et de recherche de nouveauté (69).

### Électrophysiologie

Des études électroencéphalographiques (EEG) chez des sujets à risque ont permis d'identifier de potentiels marqueurs de susceptibilité électrophysiologiques pour l'addiction à l'alcool (70). Certains endophénotypes électrophysiologiques ont ainsi été analysés pour identifier des gènes impliqués dans la prédisposition à l'alcool (71). En EEG, la puissance des ondes bêta de repos a déjà été décrite comme fortement héréditaire et augmentée dans la population des sujets alcooliques et chez leurs descendants. Cette information a permis de conduire des analyses de liaison génétique et des analyses de déséquilibre de liaison. Ainsi, une forte association a été retrouvée entre la fréquence bêta de repos en EEG et le gène *GABRA2*, situé sur le chromosome 4, codant pour le récepteur  $GABA_A$  (71, 72). L'une des hypothèses sur cette association est que l'augmentation de l'intensité de l'onde bêta de repos puisse en fait refléter une désinhibition ou une hyperexcitabilité globale du système nerveux central. Cet état inné d'hyperexcitabilité pourrait conduire les sujets à consommer de l'alcool pour ses effets normalisant (73, 74).

Une seconde découverte majeure dans ce domaine est la diminution d'amplitude de l'onde P300 dans la population des sujets alcooliques et leur descendance (70). Ce phénomène est également observé chez les individus présentant une désinhibition comportementale, comme dans les troubles des conduites, le trouble de personnalité antisociale et le trouble déficitaire de l'attention-hyperactivité (75, 76).

### Faible réponse à l'alcool

Certains sujets présentant un usage nocif d'alcool, ou étant à risque d'un usage nocif, nécessitent de consom-

mer une quantité plus importante d'alcool que la population générale pour atteindre les effets recherchés. Ce phénomène est appelé "faible réponse à l'alcool" chez ces individus (77).

Les Amérindiens et les Coréens, deux populations à forte prévalence de pathologies alcooliques, présenteraient un phénomène de faible réponse à l'alcool de façon précoce, et ce, avant le développement de toute surconsommation d'alcool (78, 79). Le phénomène de faible réponse à l'alcool serait influencé par des facteurs génétiques. En effet, des études de jumeaux indiquent que des facteurs génétiques sous-tendent 60 % de la variance du risque pour cette caractéristique (80, 81). Environ 40 % des descendants de patients alcooliques auraient également une faible réponse à l'alcool, et ce, en l'absence de consommation excessive (82-84). À l'heure actuelle, l'évaluation la plus fiable d'une faible réponse à l'alcool se fait par des tests subjectifs après consommation d'alcool. La mesure rétrospective de la réponse à l'alcool est également possible, par le décompte du nombre de verres habituellement nécessaire pour obtenir une série d'effets. La faible réponse à l'alcool est à la fois influencée génétiquement et a également une bonne valeur prédictive de l'apparition de troubles liés à l'alcool. La recherche des gènes qui sous-tendent le phénomène de faible réponse à l'alcool est en cours. Les gènes candidats sont les gènes liés au transporteur de la sérotonine, au récepteur  $GABA_A$ , à l'adénylate cyclase, ainsi qu'aux canaux à potassium. Plus récemment, des polymorphismes du gène codant le cytochrome *CYP2E1*, impliqué dans le métabolisme de l'alcool, et du gène *GABRA1*, qui encode la sous-unité  $\gamma$ -1 du récepteur  $GABA_A$ , ont montré une association au phénomène de faible réponse à l'alcool (85, 86).

### Autres

Le rapport de longueur entre les deuxième et quatrième doigts de la main droite (ratio 2D/4D) a été étudié dans une population de patients alcooliques (68). Il existe un lien démontré entre la variation du rapport 2D/4D et la répétition de triplets CAG – (CAG) $n$  – au sein du gène codant pour les récepteurs aux androgènes (87). Un faible ratio 2D/4D pourrait être associé à certaines caractéristiques psychologiques telles que l'agressivité physique, la recherche de nouveauté et une tendance à la domination, caractéristiques fréquemment citées comme de possibles prédicteurs d'un abus de substance (1, 88, 89). Une association significative a également été montrée entre la répétition de ce triplet (CAG) $n$  et le *craving* chez des hommes durant le sevrage de l'alcool (90).

### **Génétique et troubles liés à l'alcool**

La fréquence élevée d'antécédents familiaux chez des patients atteints de pathologie psychiatrique rend compte d'une part génétique significative dans la plupart des maladies psychiatriques. Les avancées récentes des technologies génétiques permettent de mieux connaître les mécanismes par lesquels les gènes influencent le développement et l'évolution d'un trouble alcoolique, notamment en cas de dépendance à ce produit. À mesure que des informations génétiques s'avèreront disponibles, leur utilisation en clinique pourra s'étendre et les soignants pourront l'utiliser au mieux en pratique clinique.

#### **Physiopathologie : origines ancestrales et géographiques**

L'étude de la répartition des affections médicales dans le monde reflète en partie leurs variations généalogiques et géographiques ; les avancées dans le domaine de la recherche génétique ont contribué en outre à mieux comprendre la physiopathologie et l'histoire naturelle de nombre de ces maladies. Par exemple, le gène codant pour l'aldéhyde déshydrogénase, ALDH2\*2, retrouvé dans certaines populations asiatiques, est reconnu comme facteur protecteur de l'usage nocif et de la dépendance à l'alcool. Des différences ethniques et de localisation géographique peuvent expliquer des variations de prévalence d'une pathologie dans une population donnée. Les facteurs environnementaux, tels que l'accès aux soins, le milieu familial, les relations sociales, ont également une influence sur la prévalence de ces pathologies.

#### **Susceptibilité génétique**

En génétique, deux types de traits, ou caractères, sont décrits chez l'humain : les traits simples et les traits complexes. Les traits simples sont issus de la variation d'un gène unique ; par exemple la maladie de Huntington ou la fibrose kystique, dans lesquelles une mutation sur un gène unique altère ou invalide une fonction biologique particulière. Toutefois, les pathologies monogéniques sont relativement rares dans la population humaine, et concernent moins d'un individu sur cinq mille. D'autre part, les traits ou caractères génétiques complexes sont influencés par des facteurs multiples à la fois génétiques et environnementaux. De manière générale, des variations sur l'un des gènes peuvent influencer le risque de développer une maladie, au travers de l'interaction avec d'autres gènes et/ou avec l'environnement. Les pathologies à traits génétiques complexes sont communes dans la population

générale. Peuvent être cités en exemple les pathologies cardiaques, la maladie d'Alzheimer ou le diabète.

Les pathologies psychiatriques, et notamment l'addiction à l'alcool, sont considérées comme des maladies complexes polygéniques et multifactorielles. De nombreux indices montrent l'implication de facteurs génétiques de ces affections. Notamment, la prévalence de troubles liés à l'alcool au sein d'une même famille est élevée, avec plus de 80 % des patients ayant au moins un apparenté au premier ou au second degré affecté. Bien que l'influence génétique apparaisse déterminante dans la susceptibilité à développer un trouble lié à l'alcool, elle ne peut pas expliquer intégralement la vulnérabilité d'un individu. En effet, des facteurs psychologiques et environnementaux peuvent également être transmis au travers des générations, ce qui peut prendre une part non négligeable dans le caractère héréditaire de la pathologie.

#### **Études génétiques de maladies liées à l'alcool**

Différents domaines de recherche ont apportés des arguments en faveur d'une origine génétique à la genèse du trouble alcoolique, notamment des études familiales et des recherches fondamentales (91, 92). La première étape dans la recherche d'une corrélation génotype-phénotype est de déterminer si une influence génétique est impliquée ou non pour une pathologie donnée. L'étude de larges familles multigénérationnelles, l'étude de fratries ou de jumeaux homozygotes, ou des études d'enfants adoptés en bas âge et élevés dans un environnement différent de leur famille biologique peuvent apporter des preuves en ce sens. L'ensemble de ces approches a fortement suggéré une influence génétique dans la susceptibilité à développer un trouble lié à l'usage d'alcool.

Une fois que la nature génétique ou familiale de ce phénotype a été établie, la seconde étape est d'étudier la manière dont il est transmis au travers des générations et la puissance de l'influence génétique. Pour chaque participant, sujet atteint et apparentés familiaux, une évaluation diagnostique standardisée est menée pour la détermination du phénotype et un échantillon de tissu, sanguin ou salivaire, est prélevé. Des études de liaison génétique permettent ensuite d'aider à identifier les régions chromosomiques impliquées. Des études d'associations permettent de contribuer à identifier des gènes spécifiques. La fonction de chaque gène identifié peut alors être étudiée afin de mieux déterminer les mécanismes génétiques ou biologiques potentiels reliant le gène au caractère phénotypique d'intérêt (93).

Tableau II : Gènes associés à l'addiction alcoolique identifiés par l'étude COGA

Localisation génétique	Fonction de la protéine encodée	Autres caractères associés	Effet du gène
ADH4 Chromosome 4	Alcool déshydrogénase ; enzyme métabolisant l'alcool	Aucun	Augmentation du risque
ALDH2 Chromosome 12	Aldéhyde déshydrogénase ; enzyme métabolisant l'aldéhyde	Aucun	Protecteur
CHRM2 Chromosome 7	Récepteur muscarinique à l'acétylcholine M2 ; régule signaux neuronaux	Épisode dépressif ; drogues	Augmentation du risque
DRD2/ANKK1 Chromosome 11	Récepteur D2 à la dopamine ; régule le système de récompense	Tabagisme actif	Augmentation du risque
GABRG3 Chromosome 15	Sous-unité $\gamma$ 3 du récepteur GABA <sub>A</sub> ; régule signaux neuronaux	Dépendance à une drogue, troubles des conduites (TC)	Augmentation du risque
GABRA2 Chromosome 4	Sous-unité $\alpha$ 2 du récepteur GABA <sub>A</sub> ; régule signaux neuronaux	Drogues, TC, personnalité antisociale	Augmentation du risque
GABRA1 Chromosome 5	Sous-unité $\alpha$ 1 du récepteur GABA <sub>A</sub> ; régule signaux neuronaux	Caractéristiques de consommation	
HTAS2R16 Chromosome 4	Récepteur hTAS2R16 ; contribue à la sensibilité au goût amer	Majoration de la consommation	Augmentation du risque
HTAS38R Chromosome 4	Récepteur hTAS2R16 ; contribue à la sensibilité au goût amer	Consommation excessive	Augmentation du risque
CHRNA5 Chromosome 15	Récepteur nicotinique à l'acétylcholine ; modulé par l'éthanol	Dépendance au tabac, à l'alcool	Augmentation du risque
CHRNA3 Chromosome 15	Récepteur nicotinique à l'acétylcholine ; modulé par l'éthanol	Dépendance à la nicotine	Augmentation du risque
ADH1A/ADH1B Chromosome 4	Alcool déshydrogénase ; enzyme métabolisant l'alcool	Aucun	Augmentation du risque
CNR1 Chromosome 6	Récepteur 1 aux cannabinoïdes ; régule le système de récompense dopaminergique	Dépendance au cannabis	Augmentation du risque
OPRK1 Chromosome 8	Récepteur opioïde kappa ; régule signaux neuronaux	Aucun	Augmentation du risque
PDYN Chromosome 20	Récepteur opioïde kappa ; régule signaux neuronaux	Dépendance à l'alcool	Augmentation du risque
POMC Chromosome 2	Hormone adrénocorticotrope	Dépendance aux opioïdes	Augmentation du risque
PENK Chromosome 8	Pro-enképhaline	Dépendance aux opioïdes	Augmentation du risque
OPRL1 Chromosome 20	Récepteur aux opiacés	Dépendance aux opioïdes	
NPY2R/NPY5R Chromosome 4	Récepteur du neuropeptide Y ; régulation de l'anxiolyse	Dépendance à l'alcool et syndrome de sevrage	Augmentation du risque
NFKB1 Chromosome 4	Facteur de transcription NF-B-1 ; régule signaux neuronaux	Dépendance à l'alcool	Augmentation du risque
CRHR1 Chromosome 17	Récepteur à la CRH (corticolibérine ou <i>corticotropin releasing hormone</i> )	Amplitude de VP3 ; dépendance alcool	Augmentation du risque
TACR3 Chromosome 4	Récepteur 3 à la tachykinin	Dépendance à l'alcool, à la cocaïne	Augmentation du risque
GRM8 Chromosome 17	Récepteur au glutamate	Dépendance à l'alcool	Augmentation du risque
ACN9 Chromosome 17	Homologue ACN9 ( <i>S. cerevisiae</i> )	Dépendance à l'alcool	Augmentation du risque
SNCA Chromosome 4	Alpha-synucléine	Craving d'alcool	Augmentation du risque
SLC6A4 Chromosome 17	<i>Solute carrier family 6</i> ; transporteur de la sérotonine	Dépression	Augmentation du risque

### The Collaborative Study of the Genetics of Alcoholism

L'Institut national de santé aux États-Unis (US National Institute of Health, NIH) mène actuellement une étude collaborative de génétique sur l'alcoolisme (*The Collaborative Study of the Genetics of Alcoholism – COGA*), un exemple majeur d'étude génétique de la dépendance et autres troubles liés à l'alcool. Débutée en 1989, cette étude multicentrique est actuellement en cours sur 11 sites. L'étude COGA se base sur un modèle d'arbres généalogiques étendus et a nécessité la collecte d'informations auprès de 12 000 adultes et 4 500 enfants et adolescents, avec un total de près de 1 900 familles. L'objectif principal du projet COGA est de caractériser la distribution intrafamiliale de la dépendance à l'alcool et des pathologies associées. Un second objectif est d'identifier les gènes de vulnérabilité pour la dépendance à l'alcool, au moyen de méthodes d'associations et d'analyses de liaison génétique. À ce jour, plus de 25 gènes associés à l'addiction alcoolique ont été identifiés (tableau II). Ces gènes avaient déjà été décrits, ainsi que leur rôle dans différents systèmes de neurotransmission, du métabolisme de l'alcool, de la sensibilité aux effets de l'alcool, ou de la préférence de goût. La plupart de ces gènes sont associés à un risque accru de dépendance à l'alcool, mais certains sont au contraire protecteurs.

Des données issues de la littérature et du tableau II, il ressort que seuls quelques gènes sont spécifiques d'un caractère phénotypique ou d'une pathologie unique. La plupart des gènes prédisposent à un groupe de traits phénotypiques et de pathologies psychiatriques associées. Par exemple, le gène GABRA2 est associé aux troubles des conduites, au trouble de personnalité antisocial, à la dépendance à l'alcool et à la dépendance à d'autres substances (94). Ces résultats vont dans le sens du modèle proposé par Kendler et ses collègues. Ce modèle propose que des traits de personnalité ou des pathologies psychiatriques différentes soient influencées par un groupe de gènes communs (9). L'étude COGA a montré une association entre un groupe de gènes et deux traits phénotypiques : la sévérité de l'alcoolisme et les troubles des conduites. La sévérité de l'alcoolisme est définie ici par un âge de début de consommation et de dépendance précoce, ainsi qu'une plus grande sévérité des symptômes (95).

Le rôle de la variabilité du nombre de copies d'un gène (CNV) dans la susceptibilité à développer une dépendance alcoolique a également été étudié. L'étude *Study of Addiction: Genetics and Environment* (SAGE), publiée en 2011, a permis d'identifier, après ajustement multiples, des CNV associés de manière très significative à l'addiction alcoo-

lique, localisés en 6q14.1 ( $p = 1,04 \times 10^{-6}$ ) et en 5q13.2 ( $p = 3,37 \times 10^{-4}$ ). Sur le chromosome 5q13.2 sont décrits de multiples gènes associés à divers troubles neurologiques. La région du chromosome 6q14.1 a également été associée au retard mental et à un retard de langage. À ce jour, l'impact scientifique des études d'associations pangénomiques des troubles liés à l'alcool est assez limité. En effet, de telles études demandent une puissance statistique très importante et, de fait, requièrent de très larges échantillons. Une étude de qualité demanderait donc le regroupement de multiples données cliniques et des populations de grande taille. Ce modèle limiterait cependant les données disponibles sur le phénotype, et seuls des caractères simples tels qu'une moyenne de consommation d'alcool pourraient être testés.

Une étude menée par Schumann et al. a ainsi analysé 26 316 sujets d'origine européenne, issus de 12 études différentes (96). Cette méthode a permis d'identifier un polymorphisme nucléotidique (*single nucleotide polymorphism*, SNP) associé à la consommation d'alcool, localisé au niveau du gène de susceptibilité de l'autisme AUST2.

### Interactions gène-environnement

La manière dont les facteurs environnementaux modèrent l'impact des facteurs génétiques est de plus en plus décrite dans la littérature, notamment dans des études de jumeaux. L'étude de Heath et al. a fourni un apport majeur à la compréhension des interactions gène-environnement (80). Cette étude montre que, pour les troubles liés à l'alcool, l'influence génétique est modérée par le statut marital. En effet, l'impact génétique est plus important chez les femmes non mariées, alors qu'une relation conjugale diminuait l'influence génétique sur l'usage d'alcool. Plus spécifiquement, Dick et al. ont montré que le gène GABRA2 et le statut marital contribuaient tous deux de façon indépendante au développement d'une dépendance à l'alcool (95). Le risque associé au gène GABRA2 pourrait différer selon le statut marital. À l'inverse, le génotype à haut risque GABRA2 serait associé à une diminution du taux de mariage et une majoration du taux de divorce. Un facteur intermédiaire de cette association pourrait être lié à des caractéristiques de personnalité. Une association similaire a été retrouvée entre la qualité du soutien social et le génotype GABRA2 (97). Les croyances religieuses pourraient également modérer l'influence génétique sur la consommation d'alcool des femmes, les facteurs génétiques jouant un rôle plus important en l'absence d'éducation religieuse (98). L'impact des facteurs génétiques varierait également en fonction du lieu de résidence,

rural ou urbain, du voisinage et des ventes d'alcool dans la région (99, 100). Pour les adolescents, une surveillance parentale faible et un groupe d'amis consommateurs majorent l'influence génétique sur l'abus de substance (101, 102). Les risques génétiques et environnementaux des troubles liés à l'usage de substance ne se résument donc pas à une addition de risque, mais se modélisent plutôt à comme une interaction gènes-environnement au cours du développement d'un individu (103). Ainsi, de nombreux facteurs environnementaux, dans un panel de domaines différents, modulent l'importance de l'influence génétique sur les caractéristiques de la consommation d'alcool. Il apparaît que ces facteurs environnementaux permettent l'expression des prédispositions aux troubles liés à cette substance, comme le montre l'exemple de la faible surveillance parentale associée à un risque majoré d'usage d'alcool.

### Utilisation des données génétiques en pratique courante

Bien que les tests et le partage des informations génétiques soulèvent de multiples problématiques, ils pourraient s'avérer utiles de plusieurs manières et contribuer à l'amélioration des pratiques cliniques. L'utilisation des informations génomiques d'un patient pourrait permettre aux médecins de prédire le risque de développer une maladie et, s'il est élevé, d'établir un diagnostic et donc des soins précoces. En outre, les patients pourraient bénéficier de stratégies de prévention et de traitements personnalisés en fonction de leur profil génétique. Le dépistage génétique est à ce jour disponible pour plusieurs pathologies, notamment certains cancers du sein, la maladie de Huntington et certaines formes de maladie d'Alzheimer. Cependant, en psychiatrie, aucun dépistage génétique n'est disponible à ce jour. Tout test de dépistage génétique requiert en effet une grande précision, c'est-à-dire une bonne sensibilité et une bonne spécificité, et la nature complexe (polygénique et multifactorielle) des pathologies génétiques rencontrées en psychiatrie limite donc leur application. Les recherches en pharmacogénétique visent, par ailleurs, à prédire la réponse thérapeutique et les effets secondaires des traitements en fonction du génotype des sujets. Les premiers résultats suggèrent qu'une variation dans le gène DRD4, codant pour le récepteur dopaminergique de type D4, prédirait une meilleure réponse à un traitement par naltrexone ou olanzapine. Un polymorphisme dans la région du promoteur du gène SLC6A4, codant pour le transporteur de la sérotonine, serait également associé à la réponse au traitement par sertraline, et ce, en fonction de l'âge de début de l'alcoolisme du sujet (104).

Lorsque le clinicien partage avec un patient une information sur la susceptibilité génétique pour une maladie complexe, il est nécessaire pour le patient de comprendre que la susceptibilité génétique n'est pas absolue et que la majeure partie de la composante génétique de maladie chronique reste à élucider.

Les questions fréquentes des patients sont les suivantes : quel est le risque réel pour moi ? Quels traitements pourraient être les plus efficaces me concernant ? Quel est mon pronostic à long terme ? Il est important pour les patients de comprendre que même la connaissance complète des facteurs de susceptibilité génétique ne détermine pas complètement le risque de développer une maladie, et que de nombreux cas sont dénués de tout facteur génétique, aussi appelés "cas sporadiques". La propre responsabilité du patient est un facteur vital dans la gestion des risques et symptômes du patient.

### **Perspectives à venir pour les biomarqueurs de l'alcool**

L'étude des marqueurs d'état et de l'impact des facteurs environnementaux et génétiques peut être facilitée par des études contrôlées. Ainsi, l'utilisation de modèles animaux, notamment des lignées pures de souris, s'avère une méthode pertinente pour la recherche d'endophénotypes spécifiques de l'alcoolisme, tels que la sensibilité, la tolérance, la dépendance et la préférence à l'alcool. La description de ces endophénotypes et de leur étiologie chez l'animal peut permettre ensuite l'identification de facteurs génétiques chez l'homme. Des lignées pures de souris ont déjà été utilisées afin de cartographier des loci de caractères quantitatifs (*quantitative trait loci* – QTL) pour certains endophénotypes. Les lignées pures sélectionnées ont montré des différences phénotypiques dans leurs caractères liés à l'alcool, mais aussi des différences génotypiques au niveau des gènes impliqués dans la réponse à l'alcool. Par exemple, certaines lignées montraient une appétence plus importante pour l'alcool et présentaient plus de signes physiques d'alcoolisme.

De même, les modèles animaux s'avéreraient être des outils intéressants pour l'étude des différents stades du cycle de l'addiction. Pour rappel, le premier stade est l'intoxication et l'excès de consommation. Le deuxième stade est l'expérience du sevrage et des affects négatifs, à savoir des réponses anxieuses, un évitement conditionné du lieu, un seuil de récompense augmenté et une augmentation secondaire au sevrage de l'auto-administration de drogue.

Le troisième et dernier stade est celui de la préoccupation et de l'anticipation, avec une reprise de consommation induite par une drogue, par un signal ou par un stress (105). Ces modèles permettent un aperçu des mécanismes neurobiologiques de l'addiction, même si le modèle de la souris ne reflète pas précisément la pathologie chez l'homme. La diversité génétique humaine issue des brassages de population limite également les études génétiques, qui gardent pourtant toute leur pertinence dans la compréhension de la physiopathologie des maladies humaines.

Puisque une partie de la population pratique un bilan de santé annuel avec une prise de sang, l'utilisation de biomarqueurs plasmatiques s'avérerait pertinente pour le dépistage ou le suivi d'une pathologie alcoolique. L'identification de marqueurs plasmatiques nécessite des procédures spécifiques pour éliminer les composants sanguins non nécessaires, notamment l'albumine, et pour isoler certaines fractions dans lesquels les composants utiles seront enrichis. Cependant, les grandes différences de concentration et le vaste nombre de protéines plasmatiques rendent presque impossible l'identification directe de biomarqueurs plasmatiques pour l'alcoolisme, et ce, même avec des techniques de haut débit.

### **Conclusion**

La recherche de marqueurs d'état et de marqueurs de prédisposition génétique pour la consommation nocive d'alcool se poursuit. Bien que certains marqueurs soient déjà utilisés en pratique courante, leurs limites et faiblesses justifient la poursuite d'investigations pour améliorer la sensibilité et la spécificité des tests. En effet, l'importance de garantir la précision, l'exactitude, la sensibilité et la spécificité d'un marqueur est primordiale. Bien qu'il soit peu probable d'identifier un marqueur unique satisfaisant à tous les critères cliniques pour être un bon marqueur, on peut envisager le développement de combinaisons de marqueurs avec des objectifs cliniques précis, allant du dépistage non sélectif à la confirmation d'un abus ou d'une dépendance à l'alcool.

À l'instar de la plupart des comportements humains, les modes de consommation de l'alcool sont étiologiquement et phénotypiquement complexes. Les praticiens ont souvent besoin de détecter des modes de consommation autres que la consommation excessive chronique révélée par les GGT, ASAT, ALAT et CDT. Par exemple, il pourrait être intéressant de savoir si une personne a consommé récemment ou même de décrire le type de consommation,

massive ou sociale. La prise en charge des troubles alcooliques pourrait de fait être considérablement améliorée par la découverte de nouveaux biomarqueurs, capables de refléter différents aspects de la consommation alcoolique.

Par ailleurs, il est nécessaire de créer des sous-groupes cliniques plus homogènes, via l'utilisation d'endophénotypes ou d'autres modèles phénotypiques complexes, pour permettre des investigations approfondies sur les multiples facteurs étiologiques de l'alcoolisme. Le développement de nouveaux modèles de classification basés sur des facteurs génétiques, biologiques, physiologiques et comportementaux y contribue. Parmi ces facteurs, on peut citer les enzymes métabolisant l'alcool, des signaux neurophysiologiques en EEG, un faible niveau de réponse à l'alcool, des troubles ou une désinhibition du comportement et probablement d'autres comorbidités psychiatriques. Des efforts sont en cours pour identifier des gènes contribuant à chacun de ces phénotypes intermédiaires. Ces phénotypes et endophénotypes, ainsi que les multiples gènes associés semblent interagir avec des facteurs environnementaux et culturels pour majorer ou minorer le risque d'addiction alcoolique, les mécanismes de cette interaction restant à élucider.

L'objectif final sous-tendant les travaux décrits dans cet article est l'amélioration des actions de prévention de l'alcoolisme. En effet, une meilleure compréhension des mécanismes biologiques et de la vulnérabilité génétique inhérente à l'alcoolisme pourrait améliorer les efforts de prévention de différentes manières. Par exemple, des enfants à haut risque, notamment en cas d'antécédents familiaux, pourraient être dépistés afin de prédire le développement d'endophénotypes associés à ce risque : réponse faible à l'alcool, trouble hyperactif avec déficit de l'attention, troubles des conduites, présence de certains traits cognitifs ou neurophysiologiques. Il serait ensuite possible, dans un second temps, d'identifier les facteurs environnementaux ou culturels influençant ce risque spécifique, puis de mener des actions pour les renforcer ou, au contraire, les minorer. Avec ces différents outils, des études de prévention plus focalisées et plus efficaces pourraient être menées.

Un objectif tout aussi important est d'étendre nos connaissances afin d'améliorer l'évaluation des traitements existants et le développement de nouvelles approches thérapeutiques. En effet, mieux nous comprendrons les systèmes neurochimiques spécifiques contribuant à l'alcoolisme, plus nous pourrions améliorer les approches pharmacologiques et comportementales dans un objectif de soin.

En résumé, les recherches à venir devraient se focaliser sur le développement des marqueurs déjà décrits, mais également sur de nouveaux biomarqueurs. Ces découvertes pourraient contribuer à l'amélioration des soins cliniques, en permettant une évaluation plus objective de la consommation d'alcool, mais aussi l'évaluation d'une possible prédisposition génétique. ■

**Remerciements.** – Le texte original de cet article de consensus a été adressé à tous les présidents des Sociétés nationales de psychiatrie biologique affiliées à la WFSBP.

**Déclaration d'intérêts.** – Aucune organisation commerciale n'a participé à la préparation de ce manuscrit. Bien que les auteurs soient impliqués activement dans le développement, l'identification et l'utilisation des biomarqueurs de l'alcool, ils n'ont pas de conflit d'intérêt financier à déclarer en relation avec la préparation de ce manuscrit.

F. Sauvanaud, S. Lamy, E. Hashimoto, P.F. Riederer, V.M. Hesselbrock, M.N. Hesselbrock, K. Mann, W. Ukai, H. Sohma, M.A. Schuckit, T. Saito, F. Thibaut

Marqueurs biologiques de l'alcoolisme. Consensus émis par le groupe de travail "Marqueurs biologiques" de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry

*Alcoolologie et Addictologie* 2014 ; 36 (3) : 207-224

## Références bibliographiques

- 1 - Addison WR, Kurtz DT. Nucleotide sequences required for the regulation of a rat alpha 2u-globulin gene by glucocorticoids. *Mol Cell Biol*. 1986 ; 6 (7) : 2334-46.
- 2 - Mann K, Kiefer F, Smolka M, Gann H, Wellek S, Heinz A et al. Searching for responders to acamprosate and naltrexone in alcoholism treatment: rationale and design of the PREDICT study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 ; 33 (4) : 674-83.
- 3 - Hines LM, Ray L, Hutchison K, Tabakoff B. Alcoholism: the dissection for endophenotypes. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005 ; 7 (2) : 153-63.
- 4 - Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990 ; 264 (19) : 2511-8.
- 5 - Feinman JA, Dunner DL. The effect of alcohol and substance abuse on the course of bipolar affective disorder. *J Affect Disord*. 1996 ; 37 (1) : 43-9.
- 6 - Cornelius JR, Bukstein O, Salloum I, Clark D. Alcohol and psychiatric comorbidity. *Recent Dev Alcohol*. 2003 ; 16 : 361-74.
- 7 - Le Fauve CE, Litten RZ, Randall CL, Moak DH, Salloum IM, Green AI. Pharmacological treatment of alcohol abuse/dependence with psychiatric comorbidity. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 ; 28 (2) : 302-12.
- 8 - Schuckit MA. New findings in the genetics of alcoholism. *JAMA*. 1999 ; 281 (20) : 1875-6.
- 9 - Kendler KS, Prescott CA, Myers J, Neale MC. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 ; 60 (9) : 929-37.
- 10 - Atkinson RM, Ryan SC, Turner JA. Variation among aging alcoholic patients in treatment. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001 ; 9 (3) : 275-82.
- 11 - Peterson K. Biomarkers for alcohol use and abuse – a summary. *Alcohol Res Health*. 2004-2005 ; 28 (1) : 30-7.
- 12 - Hietala J, Koivisto H, Anttila P, Niemelä O. Comparison of the combined marker GGT-CDT and the conventional laboratory markers of alcohol abuse in heavy drinkers, moderate drinkers and abstainers. *Alcohol Alcohol*. 2006 ; 41 (5) : 528-33.
- 13 - Conigrave KM, Davies P, Haber P, Whitfield JB. Traditional markers of excessive alcohol use. *Addict Abingdon Engl*. 2003 ; 98 Suppl 2 : 31-43.
- 14 - Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1999 ; 94 (4) : 1018-22.
- 15 - Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking. *Alcohol Alcohol*. 2004 ; 39 (4) : 336-9.
- 16 - Hasselblatt M, Martin F, Maul O, Ehrenreich H, Kernbach-Wighton G. Persistent macrocytosis following abstinence from chronic alcohol use. *JAMA*. 2001 ; 286 (23) : 2946.
- 17 - Meerkerk GJ, Njoo KH, Bongers IM, Trienekens P, van Oers JA. Comparing the diagnostic accuracy of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and mean cell volume in a general practice population. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999 ; 23 (6) : 1052-9.
- 18 - Monteiro MG, Masur J. Monitoring alcoholism treatment: the appropriateness of choice between gamma GT or MCV evaluation after a short time of abstinence. *Alcohol*. 1986 ; 3 (4) : 223-6.
- 19 - Wurst FM, Skipper GE, Weinmann W. Ethyl glucuronide – the direct ethanol metabolite on the threshold from science to routine



- use. *Addict*. 2003 ; 98 Suppl 2 : 51-61.
- 20 - González-Illán F, Ojeda-Torres G, Díaz-Vázquez LM, Rosario O. Detection of fatty acid ethyl esters in skin surface lipids as biomarkers of ethanol consumption in alcoholics, social drinkers, light drinkers, and teetotalers using a methodology based on microwave-assisted extraction followed by solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol*. 2011 ; 35 (4) : 232-7.
- 21 - Isaksson A, Walther L, Hansson T, Andersson A, Alling C. Phosphatidylethanol in blood (B-PEth): a marker for alcohol use and abuse. *Drug Test Anal*. 2011 ; 3 (4) : 195-200.
- 22 - Sogawa K, Kodera Y, Satoh M, Kawashima Y, Umemura H, Maruyama K et al. Increased serum levels of pigment epithelium-derived factor by excessive alcohol consumption-detection and identification by a three-step serum proteome analysis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011 ; 35 (2) : 211-7.
- 23 - Höfer P, Syeda B, Bergler-Klein J, Friedrich F, Lesch OM, Vyssoki B et al. Amino-terminal pro-B-type brain natriuretic peptide: screening for cardiovascular disease in the setting of alcoholism. *Alcohol Alcohol*. 2011 ; 46 (3) : 247-52.
- 24 - Babor TF, Kranzler HR, Lauerman RJ. Early detection of harmful alcohol consumption: comparison of clinical, laboratory, and self-report screening procedures. *Addict Behav*. 1989 ; 14 (2) : 139-57.
- 25 - Dolman JM, Hawkes ND. Combining the audit questionnaire and biochemical markers to assess alcohol use and risk of alcohol withdrawal in medical inpatients. *Alcohol Alcohol*. 2005 ; 40 (6) : 515-9.
- 26 - Chen J, Conigrave KM, Macaskill P, Whitfield JB, Irwig L, World Health Organization and the International Society for Biomedical Research on Alcoholism Collaborative Group. Combining carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase to increase diagnostic accuracy for problem drinking. *Alcohol Alcohol*. 2003 ; 38 (6) : 574-82.
- 27 - Helander A, Péter O, Zheng Y. Monitoring of the alcohol biomarkers PEth, CDT and EtG/EtS in an outpatient treatment setting. *Alcohol Alcohol*. 2012 ; 47 (5) : 552-7.
- 28 - Fleming M, Brown R, Brown D. The efficacy of a brief alcohol intervention combined with %CDT feedback in patients being treated for type 2 diabetes and/or hypertension. *J Stud Alcohol*. 2004 ; 65 (5) : 631-7.
- 29 - Dillie KS, Mundt M, French MT, Fleming MF. Cost-benefit analysis of a new alcohol biomarker, carbohydrate deficient transferrin, in a chronic illness primary care sample. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005 ; 29 (11) : 2008-14.
- 30 - Miller PM, Spies C, Neumann T, Javors MA, Hoyumpa AM, Roache J et al. Alcohol biomarker screening in medical and surgical settings. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006 ; 30 (2) : 185-93.
- 31 - Fleming M, Bham B, Schurr M, Mundt M, Williams A. Alcohol biomarkers in patients admitted for trauma. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 ; 33 (10) : 1777-81.
- 32 - Spies CD, Kissner M, Neumann T, Blum S, Voigt C, Funk T et al. Elevated carbohydrate-deficient transferrin predicts prolonged intensive care unit stay in traumatized men. *Alcohol Alcohol*. 1998 ; 33 (6) : 661-9.
- 33 - Lamy S, Thibaut F. État des lieux de la consommation de substances psychoactives par les femmes enceintes. *L'Encéphale*. 2010 ; 36 (1) : 33-8.
- 34 - Wurst FM, Kelso E, Weinmann W, Pragst F, Yegles M, Sundström Poromaa I. Measurement of direct ethanol metabolites suggests higher rate of alcohol use among pregnant women than found with the AUDIT - a pilot study in a population-based sample of Swedish women. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 ; 198 (4) : 407.e1-5.
- 35 - Hayes GA, Templer DJ, Jansen MA, Graham CR. Alcoholism: abstinence, improvement, and no improvement in general population. *Adv Alcohol Subst Abuse*. 1989 ; 8 (2) : 87-96.
- 36 - Hermansson U, Helander A, Huss A, Brandt L, Rönnerberg S. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) and carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in a routine workplace health examination. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000 ; 24 (2) : 180-7.
- 37 - Saito M, Saito M, Berg MJ, Guidotti A, Marks N. Gangliosides attenuate ethanol-induced apoptosis in rat cerebellar granule neurons. *Neurochem Res*. 1999 ; 24 (9) : 1107-15.
- 38 - Cheema ZF, West JR, Miranda RC. Ethanol induces Fas/Apo [apoptosis]-1 mRNA and cell suicide in the developing cerebral cortex. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000 ; 24 (4) : 535-43.
- 39 - Kumari M, Ticku MK. Regulation of NMDA receptors by ethanol. *Prog Drug Res*. 2000 ; 54 : 152-89.
- 40 - Ohkawa H, Sohma H, Sakai R, Kuroki Y, Hashimoto E, Murakami S et al. Ethanol-induced augmentation of annexin IV in cultured cells and the enhancement of cytotoxicity by overexpression of annexin IV by ethanol. *Biochim Biophys Acta*. 2002 ; 1588 (3) : 217-25.
- 41 - Schuckit MA. Biological markers in alcoholism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1986 ; 10 (2) : 191-9.
- 42 - McCaul ME, Turkkan JS, Svikis DS, Bigelow GE, Cromwell CC. Alcohol and drug use by college males as a function of family alcoholism history. *Alcohol Clin Exp Res*. 1990 ; 14 (3) : 467-71.
- 43 - McCaul ME, Turkkan JS, Svikis DS, Bigelow GE. Alcohol and se-cobarbital effects as a function of familial alcoholism: acute psychophysiological effects. *Alcohol Clin Exp Res*. 1990 ; 14 (5) : 704-12.
- 44 - Oslin DW, Berrettini W, Kranzler HR, Pettinati H, Gelernter J, Volpicelli JR et al. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacol*. 2003 ; 28 (8) : 1546-52.
- 45 - Kiefer F, Witt SH, Frank J, Richter A, Treutlein J, Lemenager T et al. Involvement of the atrial natriuretic peptide transcription factor GATA4 in alcohol dependence, relapse risk and treatment response to acamprosate. *Pharmacogenomics J*. 2011 ; 11 (5) : 368-74.
- 46 - Jellinek EM. Alcoholism, a genus and some of its species. *Can Med Assoc J*. 1960 ; 83 : 1341-5.
- 47 - Dick DM, Aliev F, Bierut L, Goate A, Rice J, Hinrichs A et al. Linkage analyses of IQ in the collaborative study on the genetics of alcoholism (COGA) sample. *Behav Genet*. 2006 ; 36 (1) : 77-86.
- 48 - Flint J, Munafò MR. The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychol Med*. 2007 ; 37 (2) : 163-80.
- 49 - Winokur G, Coryell W, Endicott J, Keller M, Akiskal H, Solomon D. Familial alcoholism in manic-depressive (bipolar) disease. *Am J Med Genet*. 1996 ; 67 (2) : 197-201.
- 50 - D'Souza DC, Gil RB, Madonick S, Perry EB, Forselius-Bielen K, Braley G et al. Enhanced sensitivity to the euphoric effects of alcohol in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol*. 2006 ; 31 (12) : 2767-75.
- 51 - Barr CS, Schwandt M, Lindell SG, Chen SA, Goldman D, Suomi SJ et al. Association of a functional polymorphism in the mu-opioid receptor gene with alcohol response and consumption in male rhesus macaques. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 ; 64 (3) : 369-76.
- 52 - Ratsma JE, Van Der Stelt O, Gunning WB. Neurochemical markers of alcoholism vulnerability in humans. *Alcohol Alcohol*. 2002 ; 37 (6) : 522-33.
- 53 - Menninger JA, Barón AE, Conigrave KM, Whitfield JB, Saunders JB, Helander A et al. Platelet adenylyl cyclase activity as a trait marker of alcohol dependence. WHO/ISBRA Collaborative Study Investigators. International Society for Biomedical Research on Alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000 ; 24 (6) : 810-21.
- 54 - Sohma H, Hashimoto E, Shirasaka T, Tsunematsu R, Ozawa H, Boissi KW et al. Quantitative reduction of type I adenylyl cyclase in human alcoholics. *Biochim Biophys Acta*. 1999 ; 1454 (1) : 11-8.
- 55 - Desrivères S, Pronko SP, Lourdasamy A, Ducci F, Hoffman PL, Wodarz N et al. Sex-specific role for adenylyl cyclase type 7 in alcohol dependence. *Biol Psychiatry*. 2011 ; 69 (11) : 1100-8.
- 56 - Bühler M, Mann K. Alcohol and the human brain: a systematic review of different neuroimaging methods. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011 ; 35 (10) : 1771-93.
- 57 - Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Shear PK, Rosenbloom MJ, Lim KO. Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995 ; 19 (5) : 1177-91.
- 58 - Sullivan EV, Marsh L, Mathalon DH, Lim KO, Pfefferbaum A. Anterior hippocampal volume deficits in nonamnesic, aging chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995 ; 19 (1) : 110-22.
- 59 - Agartz I, Momenan R, Rawlings RR, Kerich MJ, Hommer DW. Hippocampal volume in patients with alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 ; 56 (4) : 356-63.
- 60 - Schneider F, Habel U, Wagner M, Franke P, Salloum JB, Shah NJ et al. Subcortical correlates of craving in recently abstinent alcoholic patients. *Am J Psychiatry*. 2001 ; 158 (7) : 1075-83.
- 61 - Wrase J, Makris N, Braus DF, Mann K, Smolka MN, Kennedy DN et al. Amygdala volume associated with alcohol abuse relapse and craving. *Am J Psychiatry*. 2008 ; 165 (9) : 1179-84.

- 62 - Fein G, Shimotsu R, Chu R, Barakos J. Parietal gray matter volume loss is related to spatial processing deficits in long-term abstinent alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 ; 33 (10) : 1806-14.
- 63 - Sameti M, Smith S, Patenaude B, Fein G. Subcortical volumes in long-term abstinent alcoholics: associations with psychiatric comorbidity. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011 ; 35 (6) : 1067-80.
- 64 - Sullivan EV, Deshmukh A, De Rosa E, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Striatal and forebrain nuclei volumes: contribution to motor function and working memory deficits in alcoholism. *Biol Psychiatry*. 2005 ; 57 (7) : 768-76.
- 65 - Benegal V, Antony G, Venkatasubramanian G, Jayakumar PN. Gray matter volume abnormalities and externalizing symptoms in subjects at high risk for alcohol dependence. *Addict Biol*. 2007 ; 12 (1) : 122-32.
- 66 - Makris N, Oscar-Berman M, Jaffin SK, Hodge SM, Kennedy DN, Caviness VS et al. Decreased volume of the brain reward system in alcoholism. *Biol Psychiatry*. 2008 ; 64 (3) : 192-202.
- 67 - Schweinsburg AD, Paulus MP, Barlett VC, Killeen LA, Caldwell LC, Pulido C et al. An fMRI study of response inhibition in youths with a family history of alcoholism. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 ; 1021 : 391-4.
- 68 - Casey BJ, Jones RM. Neurobiology of the adolescent brain and behavior: implications for substance use disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 ; 49 (12) : 1189-1201 ; quiz 1285.
- 69 - Finn PR. Motivation, working memory, and decision making: a cognitive-motivational theory of personality vulnerability to alcoholism. *Behav Cogn Neurosci Rev*. 2002 ; 1 (3) : 183-205.
- 70 - Porjesz B, Begleiter H, Reich T, Van Eerdewegh P, Edenberg HJ, Foroud T et al. Amplitude of visual P3 event-related potential as a phenotypic marker for a predisposition to alcoholism: preliminary results from the COGA Project. Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998 ; 22 (6) : 1317-23.
- 71 - Dick DM, Edenberg HJ, Xuei X, Goate A, Kuperman S, Schuckit M et al. Association of GABRG3 with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 ; 28 (1) : 4-9.
- 72 - Edenberg HJ, Dick DM, Xuei X, Tian H, Almasy L, Bauer LO et al. Variations in GABRA2, encoding the alpha 2 subunit of the GABA(A) receptor, are associated with alcohol dependence and with brain oscillations. *Am J Hum Genet*. 2004 ; 74 (4) : 705-14.
- 73 - Begleiter H, Porjesz B. What is inherited in the predisposition toward alcoholism? A proposed model. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999 ; 23 (7) : 1125-35.
- 74 - Rodriguez Holguin S, Porjesz B, Chorlian DB, Polich J, Begleiter H. Visual P3a in male alcoholics and controls. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999 ; 23 (4) : 582-91.
- 75 - Cappadocia MC, Desrocher M, Pepler D, Schroeder JH. Contextualizing the neurobiology of conduct disorder in an emotion dysregulation framework. *Clin Psychol Rev*. 2009 ; 29 (6) : 506-18.
- 76 - Szurombi B, Czobor P, Komlósi S, Bitter I. P300 deficits in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2011 ; 41 (7) : 1529-38.
- 77 - Enoch MA, Schuckit MA, Johnson BA, Goldman D. Genetics of alcoholism using intermediate phenotypes. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003 ; 27 (2) : 169-76.
- 78 - Ehlers CL, Garcia-Andrade C, Wall TL, Cloutier D, Phillips E. Electroencephalographic responses to alcohol challenge in Native American Mission Indians. *Biol Psychiatry*. 1999 ; 45 (6) : 776-87.
- 79 - Wall TL, Johnson ML, Horn SM, Carr LG, Smith TL, Schuckit MA. Evaluation of the self-rating of the effects of alcohol form in Asian Americans with aldehyde dehydrogenase polymorphisms. *J Stud Alcohol*. 1999 ; 60 (6) : 784-9.
- 80 - Heath AC, Madden PA, Bucholz KK, Dinwiddie SH, Slutske WS, Bierut LJ et al. Genetic differences in alcohol sensitivity and the inheritance of alcoholism risk. *Psychol Med*. 1999 ; 29 (5) : 1069-81.
- 81 - Viken RJ, Rose RJ, Morzorati SL, Christian JC, Li TK. Subjective intoxication in response to alcohol challenge: heritability and covariation with personality, breath alcohol level, and drinking history. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003 ; 27 (5) : 795-803.
- 82 - Pollock VE. Meta-analysis of subjective sensitivity to alcohol in sons of alcoholics. *Am J Psychiatry*. 1992 ; 149 (11) : 1534-8.
- 83 - Schuckit MA, Tsuang JW, Anthenelli RM, Tipp JE, Nurnberger JI Jr. Alcohol challenges in young men from alcoholic pedigrees and control families: a report from the COGA project. *J Stud Alcohol*. 1996 ; 57 (4) : 368-77.
- 84 - Schuckit MA, Smith TL, Kalmijn J, Tsuang J, Hesselbrock V, Bucholz K. Response to alcohol in daughters of alcoholics: a pilot study and a comparison with sons of alcoholics. *Alcohol Alcohol*. 2000 ; 35 (3) : 242-8.
- 85 - Ray LA, Hutchison KE. Associations among GABRG1, level of response to alcohol, and drinking behaviors. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 ; 33 (8) : 1382-90.
- 86 - Webb A, Lind PA, Kalmijn J, Feiler HS, Smith TL, Schuckit MA et al. The investigation into CYP2E1 in relation to the level of response to alcohol through a combination of linkage and association analysis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011 ; 35 (1) : 10-8.
- 87 - Manning JT, Bundred PE, Newton DJ, Flanagan BF. The second to fourth digit ratio and variation in the androgen receptor gene. *Evol Hum Behav*. 2003 ; 24 (6) : 399-405.
- 88 - Wills TA, Vaccaro D, McNamara G. Novelty seeking, risk taking, and related constructs as predictors of adolescent substance use: an application of Cloninger's theory. *J Subst Abuse*. 1994 ; 6 (1) : 1-20.
- 89 - Williams JHG, Greenhalgh KD, Manning JT. Second to fourth finger ratio and possible precursors of developmental psychopathology in preschool children. *Early Hum Dev*. 2003 ; 72 (1) : 57-65.
- 90 - Lenz B, Jacob C, Frieling H, Jacobi A, Hillemecher T, Muschler M et al. Polymorphism of the long polyglutamine tract in the human androgen receptor influences craving of men in alcohol withdrawal. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 ; 34 (7) : 968-71.
- 91 - Ducci F, Goldman D. Genetic approaches to addiction: genes and alcohol. *Addict*. 2008 ; 103 (9) : 1414-28.
- 92 - Enoch MA. The influence of gene-environment interactions on the development of alcoholism and drug dependence. *Curr Psychiatry Rep*. 2012 ; 14 (2) : 150-8.
- 93 - Nurnberger JI Jr, Bierut LJ. Seeking the connections: alcoholism and our genes. *Sci Am*. 2007 ; 296 (4) : 46-53.
- 94 - Dick DM, Aliev F, Wang JC, Saccone S, Hinrichs A, Bertelsen S et al. A Systematic single nucleotide polymorphism screen to fine-map alcohol dependence genes on chromosome 7 identifies association with a novel susceptibility gene ACN9. *Biol Psychiatry*. 2008 ; 63 (11) : 1047-53.
- 95 - Dick DM, Jones K, Saccone N, Hinrichs A, Wang JC, Goate A et al. Endophenotypes successfully lead to gene identification: results from the collaborative study on the genetics of alcoholism. *Behav Genet*. 2006 ; 36 (1) : 112-6.
- 96 - Schumann G, Coin LJ, Lourdasamy A, Charoen P, Berger KH, Stacey D et al. Genome-wide association and genetic functional studies identify autism susceptibility candidate 2 gene (AUTS2) in the regulation of alcohol consumption. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 ; 108 (17) : 7119-24.
- 97 - Pescosolido BA, Perry BL, Long JS, Martin JK, Nurnberger JI Jr, Hesselbrock V. Under the influence of genetics: how transdisciplinarity leads us to rethink social pathways to illness. *AJS*. 2008 ; 114 Suppl : S171-201.
- 98 - Koopmans JR, Slutske WS, van Baal GC, Boomsma DI. The influence of religion on alcohol use initiation: evidence for genotype X environment interaction. *Behav Genet*. 1999 ; 29 (6) : 445-53.
- 99 - Dick DM, Rose RJ, Viken RJ, Kaprio J, Koskenvuo M. Exploring gene-environment interactions: socioregional moderation of alcohol use. *J Abnorm Psychol*. 2001 ; 110 (4) : 625-32.
- 100 - Rose RJ, Dick DM, Viken RJ, Kaprio J. Gene-environment interaction in patterns of adolescent drinking: regional residency moderates longitudinal influences on alcohol use. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001 ; 25 (5) : 637-43.
- 101 - Dick DM, Viken R, Purcell S, Kaprio J, Pulkkinen L, Rose RJ. Parental monitoring moderates the importance of genetic and environmental influences on adolescent smoking. *J Abnorm Psychol*. 2007 ; 116 (1) : 213-8.
- 102 - Dick DM, Pagan JL, Holliday C, Viken R, Pulkkinen L, Kaprio J et al. Gender differences in friends' influences on adolescent drinking: a genetic epidemiological study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007 ; 31 (12) : 2012-9.
- 103 - Kendler KS, Chen X, Dick D, Maes H, Gillespie N, Neale MC et al. Recent advances in the genetic epidemiology and molecular genetics of substance use disorders. *Nat Neurosci*. 2012 ; 15 (2) : 181-9.
- 104 - Arias AJ, Sewell RA. Pharmacogenetically driven treatments for alcoholism: are we there yet? *CNS Drugs*. 2012 ; 26 (6) : 461-76.
- 105 - Koob GF. Animal models of psychiatric disorders. *Handb Clin Neurol*. 2012 ; 106 : 137-66.