



**HAL**  
open science

# Variabilité génétique du métabolisme du tryptophane et troubles du comportement sous alcool

Marion Soichot

► **To cite this version:**

Marion Soichot. Variabilité génétique du métabolisme du tryptophane et troubles du comportement sous alcool. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2011. Français. NNT : 2011LIL2S048 . tel-00787884

**HAL Id: tel-00787884**

**<https://theses.hal.science/tel-00787884v1>**

Submitted on 13 Feb 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Université Lille – Nord de France**  
UDSL

**Ecole Doctorale Biologie-Santé**

Thèse pour l'obtention du grade de  
**Docteur de l'Université de Lille 2**  
Spécialité: Neurosciences

présentée et soutenue publiquement le 5 décembre 2011 par

**Marion SOICHOT**

Sujet de thèse

**Variabilité Génétique du Métabolisme du Tryptophane  
et  
Troubles du Comportement sous Alcool**

Membres du Jury

Rapporteurs	Mme le Professeur Muriel Darnaudéry Mr le Docteur Gilles Guillemain
Examineurs	Mr le Professeur Olivier Cottencin Mr le Docteur Amine Benyamina Mme le Docteur Delphine Allorge (Directeur de Thèse)

## Remerciements

---

J'adresse des sincères remerciements à Madame le Professeur Muriel Darnaudéry et à Monsieur le Docteur Gilles Guillemain qui ont aimablement accepté d'être les rapporteurs de cette thèse.

Je remercie également Monsieur le Professeur Olivier Cottencin, Professeur de Psychiatrie et d'Addictologie, pour me faire le très grand honneur de participer à ce jury de thèse.

Je remercie Monsieur le Docteur Amine Benyamina qui a accepté de participer à mon jury de thèse. Je le remercie également pour m'avoir donné envie de m'investir pleinement dans la recherche sur les addictions, grâce aux enseignements du DU d'Addictologie et aux Journées de l'Albatros.

Pour finir, je remercie mon directeur de thèse, Madame le Docteur Delphine Allorge, de m'avoir confiée ce sujet de thèse, et de m'avoir conseillée tout au long des diverses étapes de ma recherche, tout en m'accordant une confiante autonomie. Je tiens à lui exprimer une reconnaissance particulière pour le temps qu'elle m'a généreusement consacré.

## Collaborations scientifiques

---

### **Dr Jean Vignau**

Service d'Addictologie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille  
57, boulevard de Metz, 59037 Lille Cedex, France

### **Pr Philippe Froguel et Dr Odile Poulain**

CNRS UMR 8199, Génomique et Maladies Métaboliques, Institut de Biologie de Lille, Université  
Lille Nord de France  
1, rue du Professeur Calmette, BP245, 59019 Lille Cedex, France

### **Pr Stefania Maccari et Dr Sara Morley-Fletcher**

Plasticité Neuronale, UMR 8576, Glycobiologie structurale et fonctionnelle, CNRS/ Université  
Lille Nord de France  
Bâtiment C9, Cité Scientifique, 59655 Villeneuve d'Ascq Cedex, France.

### **Dr Gilles Guillemin**

Neuroinflammation group, University of New South Wales, Department of Pharmacology  
Wallace Wurth Building, Gate 9, High Street, Sydney, NSW, 2052 Australia

## Financement

---

Les travaux de recherche présentés dans ce manuscrit ont été financés par l'Université Lille Nord de France, le Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille, et le Conseil Régional Nord Pas-de-Calais. Ils ont été réalisés dans le cadre du projet porté par le PIRCAAd (Pôle Interdisciplinaire de Recherche sur les Conduites Addictives), financé (Arcir 2008-2011) par la région Nord Pas-de-Calais et intitulé « *Vulnérabilité aux addictions et leur régulation comportementale* ». Les travaux présentés dans ce manuscrit correspondent au projet 1 de l'axe 1 du PIRCAAd intitulé « Pattern de consommation d'alcool et métabolisme du tryptophane ». L'allocation de recherche de Marion Soichot, co-financée par le CHRU de Lille et la région N-PdC (2008-2011), entre dans ce cadre.

## Communications scientifiques

---

### Communications affichées

1. Soichot M, Al Saabi A, Vignau J, Imbenotte M, Lhermitte M, Allorge D. **Alcoolodépendance, métabolisme du tryptophane et dysrégulation comportementale : compréhension des mécanismes et nouvelles pistes thérapeutiques.** Journée du PRIM (Pôle de Recherche Interdisciplinaire pour le Médicament), Lille, France, 4 juin 2009.
2. Soichot M, Al Saabi A, Hennart B, Vignau J, Lhermitte M, Allorge D. **Approche moléculaire de la dysrégulation comportementale sous alcool : exploration du métabolisme du tryptophane.** 10<sup>ième</sup> journée André Verbert, Lille, France, 15 septembre, 2010.

### Communications orales

Soichot M, Allorge D, **Binge drinking et métabolisme du tryptophane.** Colloque Régional: Addictions, responsabilité individuelle et collective, Lille, France, 9-10 décembre 2010.

### Publications

1. Vignau J, Soichot M, Imbenotte M, Jacquemont M, Danel T, Vandamme M, Lhermitte M, Allorge D. **Impact of tryptophan metabolism on the vulnerability to alcohol-related blackouts and violent impulsive behaviours.** *Alcohol Alcohol* 2010 45(1):79-88.
2. Soichot M, Hennart B, Al Saabi A, Leloire A, Levy-Marchal C, Froguel P, Poulain-Godefroy O, Allorge D. **Identification of a Variable Number of Tandem Repeats polymorphism and characterization of LEF-1 response elements in the promoter of the *IDO1* gene.** *Plos One* 2011 6(9):e25470.
3. Wolowczuk I, Hennart B, Leloire A, Soichot M, Taront S, Caiazzo R, Raverdy V, Pigeyre M, ABOS consortium, Guillemin G, Allorge D, Pattou F, Froguel P, Poulain-Godefroy O. **Tryptophan metabolism activation by indoleamine 2,3-dioxygenase is not sufficient to maintain homeostasis in omental adipose tissue of obese women.** *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, article en révision.
4. Soichot M, Vaast A, Vignau J, Lhermitte M, Broly F, Allorge D. **Characterization of functional polymorphisms and glucocorticoid responsive elements in the promoter of the human *TDO2* gene: potential implication in vulnerability to alcohol-induced behavioural disorders.** article en préparation pour soumission à *Molecular Psychiatry*.

## Abréviations

---

3-HK	3-hydroxykynurénine
5-HIAA	acide 5-hydroxyindol-3-ylacétique
5-HT	5-hydroxytryptamine ou sérotonine
5-HTT	transporteur de la sérotonine
ACTH	hormone adrénocorticotropique
AD	alcoolodépendant
ADN	acide désoxyribonucléique
ARN	acide ribonucléique
ATD	déplétion aiguë en tryptophane
ATV / VTA	aire tegmentale ventrale
AUD	alcohol use disorders
BHE	barrière hémato-encéphalique
BOVIB	blackouts and violent impulsive behaviours
BOVIB-Q	blackouts and violent impulsive behaviours questionnaire
COMT	catéchol- <i>O</i> -méthyltransférase
CRF / CRH	corticotropine releasing factor / hormone
DA	dopamine
GABA	acide gamma-aminobutyrique
GC	glucocorticoïdes
GR	récepteurs aux glucocorticoïdes
GRE	glucocorticoid responsive element
HPA	axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien
IDO	indoleamine 2,3-dioxygénase
IP	ivresse pathologique
KAT	kynurénine aminotransférase
KMO	kynurénine-3-monooxygénase
KP	kynurenine pathway ou voie des kynurénines
KYNA	acide kynurénique
<i>L</i> -KYN / Kyn	<i>L</i> -kynurénine / kynurénine
LAT	large neutral amino acid
LCR	liquide céphalo-rachidien
LEF-1	lymphoid enhancer-binding factor 1
MAO	monoamine oxydase
Nac	noyau accumbens
NMDA	<i>N</i> -méthyl- <i>D</i> -aspartate
OTL	oral tryptophan load ou test de charge en tryptophane
PIRCAd	pôle interdisciplinaire de recherche sur les conduites addictives
POMC	proopiomélanocortine
QPRT	acide quinolinique phosphoribosyltransférase
QUIN	acide quinolinique
SNC	système nerveux central
SNP	single nucleotide polymorphism
TDO	tryptophane 2,3-dioxygénase
TPH	tryptophane hydroxylase
Trp	tryptophane
VNTR	variable number of tandem repeats
$\alpha$ 7-nACh-R	récepteur $\alpha$ 7 cholinergique nicotinique

# Sommaire

---

<b>RÉSUMÉ / ABSTRACT .....</b>	<b>1</b>
<b>MOTS-CLÉS / KEYWORDS .....</b>	<b>1</b>
<b>I. CONTEXTE ET OBJECTIFS DES TRAVAUX.....</b>	<b>2</b>
I.1 CONTEXTE.....	2
I.2 HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS DES TRAVAUX .....	2
HYPOTHÈSE N°1 .....	2
HYPOTHÈSE N°2 .....	3
OBJECTIFS .....	4
<b>II. GÉNÉRALITÉS.....</b>	<b>6</b>
II.1 ALCOOL ET TROUBLES DU COMPORTEMENT .....	6
1. DONNÉES SOCIO-ÉPIDÉMIOLOGIQUES .....	6
2. ALCOOL ET NEUROTRANSMISSIONS CÉRÉBRALES .....	9
2.A EFFETS DE RENFORCEMENT POSITIF .....	10
2.B EFFETS DE RENFORCEMENT NÉGATIF, SYNDROME DE SEVRAGE.....	12
3. ALCOOL ET HORMONES .....	14
3.A AXE DU STRESS.....	14
3.B HORMONES STÉROÏDES.....	19
4. ALCOOL, VIOLENCE ET AXES BIOLOGIQUES .....	20
5. VARIABILITÉ INTERINDIVIDUELLE DES TROUBLES DU COMPORTEMENT SOUS ALCOOL .....	23
II.2 MÉTABOLISME DU TRYPTOPHANE.....	34
1. PRÉSENTATION GÉNÉRALE.....	34
2. MODULATION PAR LES GLUCOCORTICOÏDES .....	41
3. EFFET DE L'ALCOOL SUR LE MÉTABOLISME DU TRYPTOPHANE .....	41
4. VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE ET TROUBLES DU COMPORTEMENT .....	44
<b>III. TRAVAUX PERSONNELS .....</b>	<b>46</b>

CHAPITRE 1: IVRESSES PATHOLOGIQUES ET MÉTABOLISME DU TRYPTOPHANE:	
HYPOTHÈSE MÉCANISTIQUE .....	46
CHAPITRE 2: ÉTUDE DE LA VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE DE LA VOIE DES KYNURÉNINES.....	49
IV. DISCUSSION GÉNÉRALE.....	52
V. CONCLUSION.....	65
VI. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	67



## **Titre : Variabilité Génétique du Métabolisme du Tryptophane et Troubles du Comportement sous Alcool**

**Résumé :** Les différences interindividuelles observées dans les troubles du comportement sous alcool, notamment au cours des ivresses pathologiques (IP), caractérisées par des épisodes impulsifs associés à des troubles de la mémoire de type *blackout*, pourraient s'expliquer en partie par l'existence de polymorphismes affectant des gènes-clés du métabolisme du tryptophane (Trp), celui-ci étant en effet le précurseur, non seulement de la sérotonine, neurotransmetteur impliqué dans le contrôle de l'humeur et de l'impulsivité, mais aussi de la kynurénine et de ses dérivés, dont certains présentent des propriétés neuromodulatrices impliquées dans les phénomènes de mémorisation. Nos travaux ont ainsi consisté à (1) étudier l'hypothèse mécanistique des IP en relation avec un dysfonctionnement du métabolisme du Trp chez des patients alcoolodépendants (AD) présentant ou non une susceptibilité aux IP, (2) étudier les variabilités d'origine génétique de la voie des kynurénines, notamment celles à l'origine de variations d'expression et/ou d'activité de deux enzymes-clés qui catalysent la 1<sup>ère</sup> étape limitante de cette voie, la tryptophane 2,3-dioxygénase (TDO) et l'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO) et (3) explorer les interactions entre la voie des kynurénines et les axes biologiques neuroendocriniens impliqués dans l'addiction à l'alcool dans un modèle animal de stress prénatal. Les principaux résultats de ces travaux ont permis de montrer (1) une différence significative de l'activité de la TDO, suite à un test de charge en Trp, entre les patients AD IP+ et IP-, (2) l'existence d'un polymorphisme génétique fonctionnel affectant les régions promotrices des gènes *TDO2* et *IDO1*, (3) le rôle des éléments de réponse aux glucocorticoïdes (GRE) dans la régulation de l'expression de *TDO2*, ainsi que l'impact fonctionnel de certains polymorphismes affectant ces GRE, et enfin (4) l'existence d'éléments de réponse de type LEF-1 (Lymphoid Enhancer-binding Factor-1), non précédemment décrits, dans le promoteur d'*IDO1*. L'ensemble de ces résultats confirme l'existence d'une variabilité d'origine génétique du métabolisme du Trp, potentiellement à l'origine d'une vulnérabilité individuelle aux troubles du comportement sous alcool.

**Mots-clés :** tryptophane, alcool, troubles du comportement, ivresses pathologiques, blackouts, voie de la sérotonine, voie des kynurénines, IDO, TDO, polymorphisme génétique.

## **Title : Genetic Variability of Tryptophan Metabolism and its Implication in Ethanol-Induced Behavioural Disorders**

**Abstract:** Interindividual variability in ethanol-induced behavioural disorders, such as blackouts and violent impulsive behaviours (BOVIB) following *binge drinking*, could partly be explained by polymorphisms in genes encoding enzymes and transporters of the tryptophan (Trp) catabolic pathway. Indeed, Trp is the precursor of serotonin, a neurotransmitter that modulates mood, cognition and impulsivity, and is also transformed into various kynurenine metabolites, most of them displaying neuroactive properties and being involved in cognitive and memory dysfunctions. The aims of our work were (1) to test the BOVIB hypothesis in relation with a dysregulation of the Trp metabolism in alcohol-dependent (AD) patients with or without BOVIB history, (2) to analyse the genetic variability of the kynurenine pathway (KP) leading to variations in expression and/or activity of two key enzymes that catalyse the first rate-limiting step of KP, the tryptophan-2,3-dioxygenase (TDO) and the indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO), (3) to explore the interactions between the KP and the main biological neuroendocrine systems involved in ethanol addiction, using a rodent model of prenatal stress. The main results of our study showed (1) a significant difference in the activity of TDO, following an oral Trp load test, between BOVIB+ and BOVIB- AD patients, (2) the existence of functional polymorphisms in the promoter region of the *TDO2* and *IDO1* genes, (3) the presence of functional Glucocorticoid Responsive Elements (GRE) in the promoter of *TDO2*, which are affected by some of the polymorphisms identified, and finally (4) the identification of not previously described LEF-1 (Lymphoid Enhancer-binding Factor-1) response elements in the *IDO1* promoter. These findings confirm the genetic variability of the Trp metabolism and support its potential implication in individual vulnerability to ethanol-induced behavioural disorders.

**Keywords:** tryptophan, alcohol, behavioural disorders, pathological drunkenness, blackouts, serotonin pathway, kynurenine pathway, IDO, TDO, genetic polymorphism.

# I Contexte et objectifs des travaux

---

## I.1 Contexte

En 2005, le rapport du Ministère de la Santé concernant la lutte contre l'alcoolisme en France fait état d'un « niveau de consommation très élevé qui reste un enjeu majeur pour la Santé Publique » (Rapport ministériel, Juin 2005). En effet, chaque année, l'alcool, ou l'éthanol à proprement parlé, est responsable d'une morbidité et d'une mortalité importantes, qui résultent de causes très diverses : cancers, psychoses, accidents de la route, syndrome d'alcoolisation fœtal, etc. La consommation excessive d'alcool est également source d'un grand nombre d'actes de violence, tels que des homicides, des violences conjugales et encore des agressions dans les lieux publics.

Actuellement, la recherche dans le cadre de l'impact de la consommation d'alcool sur la santé humaine s'est principalement focalisée sur la dépendance alcoolique. En parallèle, les campagnes de prévention sont essentiellement destinées à informer sur les méfaits de la consommation d'alcool en lien avec la conduite automobile (sécurité routière) ou au cours de la grossesse (handicap mental chez les enfants), ou encore sur les risques d'une consommation à long terme (cancers, dépendance). A l'inverse, la compréhension des mécanismes associant alcool et violence est encore limitée et, à ce jour, il n'existe aucun traitement spécifique des troubles du comportement sous alcool. Néanmoins, il est établi que ces troubles résulteraient d'interactions complexes entre des facteurs propres à l'individu, essentiellement au niveau de neurotransmissions cérébrales et d'axes hormonaux, et des éléments de son environnement familial, social, et culturel.

## I.2 Hypothèses et objectifs des travaux

### 1. Hypothèse n°1

De manière croissante, de nouvelles voies métaboliques sont évoquées pour comprendre les troubles du comportement sous alcool. Parmi les pistes explorées actuellement, le métabolisme du tryptophane (Trp) suscite un vif intérêt, en particulier dans le cadre des ivresses pathologiques, qui associent, au cours d'alcoolisations aiguës massives (également appelées *binge drinking*), des comportements impulsifs irrépressibles et des troubles de la mémorisation.

En effet, le tryptophane occupe une position métabolique stratégique dans la mesure où cet acide aminé essentiel est le précurseur, d'une part, de la sérotonine, neurotransmetteur impliqué dans les effets de renforcement positif et négatif, l'inhibition comportementale et le contrôle de l'impulsivité, et d'autre part, de la kynurénine et de ses dérivés, qui interagissent avec les neurotransmissions cérébrales et l'axe corticotrope, et interviennent dans la modulation des fonctions cognitives (Figure 1). La voie de biosynthèse de la sérotonine et la voie

dite des kynurénines (ou kynurenine pathway ou KP) étant en compétition directe vis-à-vis de l'utilisation du tryptophane, toute activation de l'une se fait au détriment de l'autre, ce qui est par exemple le cas lors d'une consommation d'alcool de type *binge*, qui active la voie des kynurénines par augmentation transitoire de l'activité de la tryptophane 2,3-dioxygénase ou TDO, une des premières enzymes limitantes de cette voie.

Ainsi, la pratique de *binges* d'alcool pourrait donc provoquer, dans un premier temps, une déplétion centrale aiguë de la neurotransmission sérotoninergique par effet de « siphonage » du tryptophane, responsable d'une perte de l'inhibition du comportement se manifestant par de l'impulsivité et, dans un second temps, un afflux cérébral de kynurénine entraînant l'accumulation massive d'acide kynurénique dans le cerveau qui pourrait expliquer la survenue de l'amnésie post-critique.

De plus, nous émettons également l'hypothèse que les différences interindividuelles observées dans la vulnérabilité aux comportements violents sous alcool avec amnésie postcritique (ivresses pathologiques) pourraient être en relation avec une variation d'activité enzymatique pouvant se situer, soit au niveau de la TDO elle-même, soit au niveau d'autres enzymes, voire de protéines de transport, impliquées dans le métabolisme du tryptophane.

## 2. Hypothèse n°2

L'alcoolodépendance et les troubles psychiatriques associés résultent d'interactions complexes entre des circuits hormonaux et des neurotransmissions cérébrales. De plus, la part d'héritabilité de cette addiction est réelle et significative (Schuckit 2009), et résulterait entre autre de variabilités d'expression et/ou d'activité au niveau de ces axes biologiques. Cependant, la mise en évidence d'un terrain vulnérable aux troubles du comportement sous alcool chez des sujets présentant une prédisposition familiale est laborieuse, dû notamment à (1) la complexité des mécanismes cellulaires et moléculaires mis en jeu, (2) la découverte récente de l'implication de nouveaux axes biologiques encore mal connus, (3) la difficulté de mener des études expérimentales chez l'Homme pour des raisons méthodologiques et éthiques évidentes. Pour pallier à cette dernière contrainte, les modèles animaux, tels que les modèles de stress prénatal chez le rat, représentent ainsi une alternative de choix pour l'étude de ces mécanismes (Van Waes et al. 2006; Rasmussen et al. 2000; Weinberg et al. 2008).

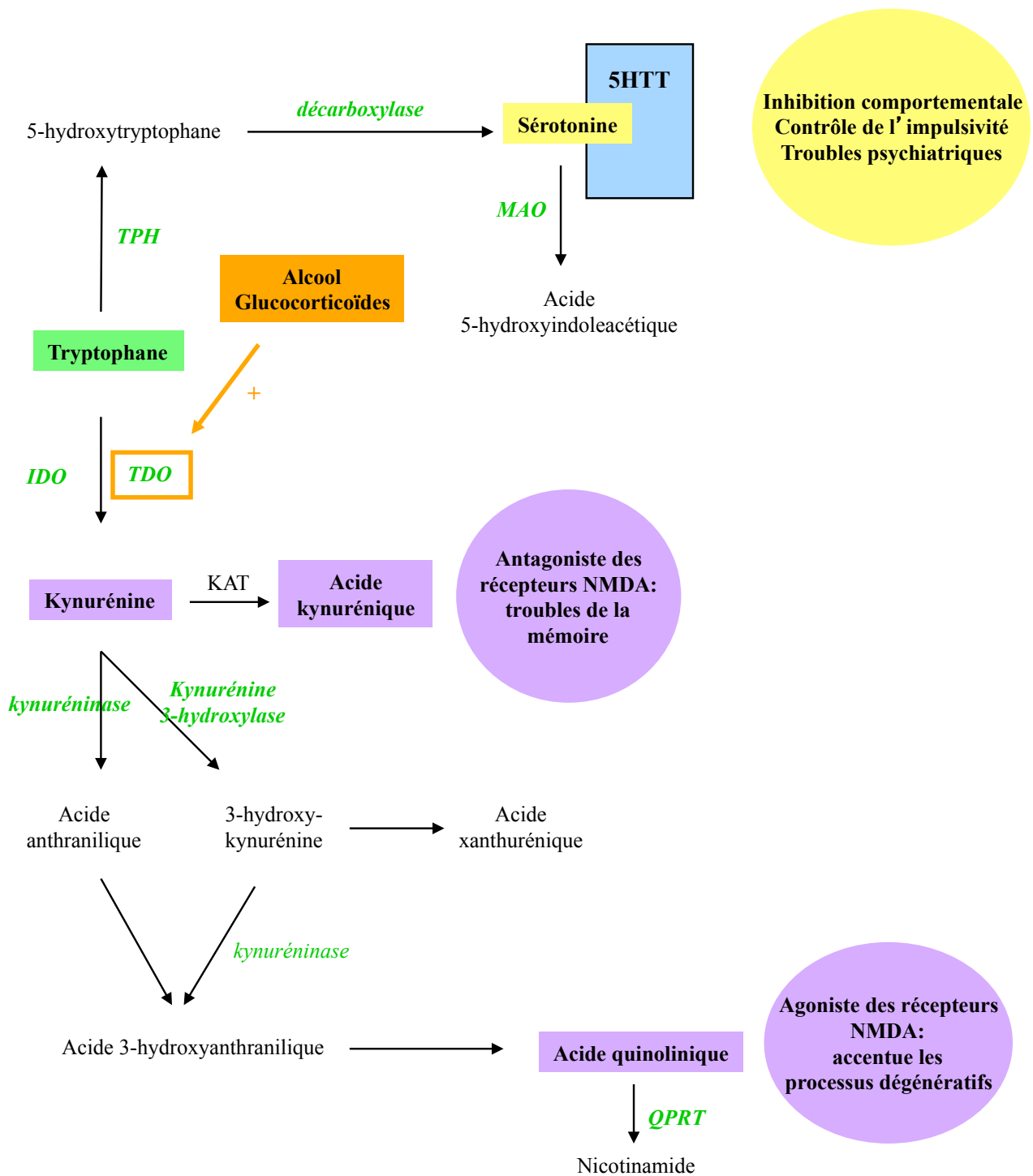
Au vu des propriétés neuromodulatrices de la KP et de ses interactions avec des circuits de neurotransmission et l'axe corticotrope, nous supposons que des variations d'expression et/ou d'activité de la KP, associées à des variations affectant les autres axes biologiques mentionnés dans ce manuscrit, seraient en mesure de constituer un terrain de vulnérabilité aux troubles du comportement sous alcool, chez des sujets potentiellement prédisposés par un stress prénatal.

### 3. Objectifs

Objectif n°1 : étudier l'hypothèse mécanistique des ivresses pathologiques en relation avec un dysfonctionnement du métabolisme du tryptophane, et rechercher une prédisposition individuelle d'origine génétique.

Objectif n°2 : étudier les variabilités d'origine génétique de la voie des kynurénines, notamment les gènes-clés des enzymes catalysant la première étape limitante de cette voie (*TDO2* et *IDOI*).

Objectif n°3 : explorer les interactions entre la voie des kynurénines et les axes biologiques impliqués dans l'addiction à l'alcool, et identifier un terrain de vulnérabilité aux troubles du comportement sous alcool dans un modèle animal de stress prénatal.



**Figure 1. Schéma des différentes voies métaboliques du tryptophane**

*TPH*: tryptophane hydroxylase; *TDO*: tryptophane 2,3-dioxygénase; *IDO*: indoleamine 2,3-dioxygénase; *KAT*: kynurénine aminotransférase; *QPRT*: acide quinolinique phosphoribosyltransférase; *MAO*: monoamine oxydase; *RL*: radicaux libres; *5HTT*: transporteur de la sérotonine. D'après Stone et Darlington (2002)

## II Généralités

---

### II.1 Alcool et troubles du comportement

#### 1. Données socio-épidémiologiques

La consommation excessive d'alcool est source d'un grand nombre d'actes de violence de nature variée, tels que des **homicides** ou des violences conjugales (Rapport Ministériel, Juin 2005). D'une manière générale, une consommation abusive d'alcool :

- augmente les risques de **violence conjugale** lorsqu'elle est associée à des difficultés économiques ;
- augmente la gravité de certains délits, notamment les **agressions physiques et sexuelles** ;
- augmente le risque **d'incivilités et d'agressions** à la sortie des bars.

Le ministère délégué à la Cohésion Sociale et à la Parité révélait ainsi qu'en France, durant les neuf premiers mois de l'année 2006, 113 homicides entre partenaires intimes avaient été perpétrés. L'alcool était présent lors du quart de ces faits et, dans 83 % des cas, la victime était une femme. De même, les étudiants âgés de 15 à 18 ans interrogés dans l'enquête ESPAD ont déclaré « plus souvent des actes violents ou délictueux lorsqu'ils ont bu des quantités importantes d'alcool de façon régulière (au moins 10 consommations de 5 verres ou plus d'affilée au cours des trente derniers jours) ou lorsqu'ils ont été ivres au moins 10 fois dans l'année écoulée » (enquête ESPAD 2007, Legleye et al., 2007).

En 2005, une première étude évaluative sur les relations entre Violence et Alcool en population générale a été proposée par la direction Générale de la Santé en vue « d'améliorer la prévention et la prise en charge des violences liées à l'alcool » (Rapport Ministériel, juin 2005). Ce projet a été réalisé par le groupe VAMM (Violence Alcool MultiMéthode), et mené auprès d'un échantillon de 2019 personnes représentatif de la population des 18-65 ans d'Ile de France et du Nord, de juin à août 2006. Les résultats de cette étude montraient entre autre que « la quantité d'alcool consommée en une occasion constituait l'un des facteurs prédictifs les plus importants de la participation à des agressions », et ce principalement dans les lieux publics. De plus, concernant les agressions rapportées avec probable consommation d'alcool par l'agresseur, 54 % des victimes indiquaient que ce dernier avait consommé 5 verres ou plus.

Ce type d'ivresse rapide et massive, désigné sous le terme anglo-saxon de ***binge drinking***, est défini par l'OMS comme un « modèle de consommation d'alcool avec une alcoolémie égale ou supérieure à 0,8 g d'alcool par litre de sang. Pour l'adulte commun, il

correspond à la consommation de 5 verres ou plus (hommes) ou de 4 verres ou plus (femmes), sur une durée de 2 heures environ », un verre correspondant à 10 grammes d'alcool pur. Cette pratique est majoritairement masculine, puisque les hommes sont 4 fois plus nombreux que les femmes à rapporter un tel comportement au cours du mois. Depuis 1995, le nombre d'ivresses régulières (au moins 10 épisodes au cours de l'année) est relativement stable, en revanche, l'expérimentation et l'ivresse occasionnelle (moins de trois fois dans l'année) chez les jeunes de 17 ans sont à la hausse depuis 2003 (enquête ESCAPAD 2005, Legleye et al., 2007, et enquête ESPAD 2007, Legleye et al., 2009).

Si toutes les études épidémiologiques semblent converger vers la même conclusion, à savoir que l'ingestion d'alcool favorise les accès de violence, elles précisent également l'implication de facteurs socio-culturels pour expliquer ce constat, tels que le contexte économique familial, le niveau et le parcours scolaires, ainsi que la fréquence des sorties amicales, le tabagisme quotidien et l'usage de substances psychoactives au cours des douze derniers mois. Ainsi, comme le souligne le rapport ministériel intitulé « **Liens entre alcool et violence** » présenté au cours d'une conférence de presse le 19 septembre 2008, « l'hypothèse d'une relation causale entre l'usage d'alcool et les actes violents n'a jamais été démontrée intégralement et il semble que cette **relation causale ne serait pas systématique** et ne concernerait que **certains individus en certaines circonstances** ». En effet, l'alcool ne représente pas en soi une cause nécessaire et suffisante dans le domaine de la violence, et ne concernerait qu'une petite partie de la population. De plus, divers catalyseurs (atmosphères bruyantes et enfumées, salles surchauffées) sont souvent associés aux situations de violence sous alcool, et ne permettent pas d'incriminer à 100 % ce dernier comme facteur causal prédominant. Enfin, le lien entre alcool et violence reste un phénomène très difficile à définir, puisque les études menées sur le sujet sont réalisées de manière très variée (consultation téléphonique, questionnaire écrit, etc.), et que les critères d'inclusion sont difficiles à déterminer, qu'il s'agisse de la nature des violences (verbale, physique), ou le cadre dans lequel elles s'exercent (lieu public, foyer familial, lieu de travail).

En vue d'élucider le rôle de l'alcool au cours d'épisodes de violence, des tests en laboratoire ont été pratiqués pour évaluer les réactions agressives de volontaires sains lors de l'ingestion d'alcool. Les méta-analyses issues de ces expérimentations concluent à un effet causal et linéaire de l'alcool sur les conduites agressives des hommes et des femmes, notamment en phase ascendante de l'alcoolémie (en phase descendante, un effet sédatif prédomine). Cependant, ces études ne font que confirmer les résultats des nombreuses enquêtes épidémiologiques montrant une fréquence plus importante des épisodes de violence quand ceux-ci sont associés à une prise

d'alcool en quantité importante, mais ne permettent pas d'expliquer les mécanismes biologiques sous-jacents. De plus, et pour des raisons éthiques évidentes, ces tests ne sont pas appliqués à des sujets alcoolodépendants qui semblent pourtant présenter une plus grande vulnérabilité aux comportements violents sous alcool par rapport à la population générale. Ainsi, pour comprendre les liens complexes entre alcool et violence, des études cliniques et biologiques supplémentaires, appliquées à ce type de population, s'avèrent indispensables, et doivent prendre en compte tous les aspects évoqués précédemment : elles ne doivent pas seulement se limiter à l'**effet pharmacologique** de l'alcool sur l'organisme, mais doivent également inclure les **facteurs de comorbidités associés** (sociaux, environnementaux et familiaux), ainsi que les éléments propres à chacun et constituant un **terrain de susceptibilité** aux accès de violence et, plus généralement, aux troubles du comportement sous l'emprise de l'alcool.

En dépit des évidences évoquées plus haut, l'influence majeure de l'alcool dans tous types de manifestations violentes est souvent ignorée dans les cercles sociaux et par le système judiciaire (Badawy 2003). Plusieurs explications, évoquées par Phil et Lemarquand (1998), sont proposées pour expliquer ce constat : (1) la position de l'alcool dans les manifestations de violence est souvent perçue comme **artéfactuelle**, comparée à l'influence de catalyseurs environnementaux en apparence plus pertinents ; (2) l'alcool est souvent perçu comme une **excuse pour devenir violent** (norme culturelle, idée reçue), et cette notion est généralement un fait indiscuté, qui n'exclut pas pour autant que des effets pharmacologiques puissants interviennent également et (3) d'un point de vue légal, les arguments scientifiques confirmant le lien entre alcool et violence sont souvent mal accueillis par la société, car ils remettent en question la notion de **responsabilité individuelle** et le **caractère aggravant** de la consommation d'alcool dans des affaires criminelles, un effort que le système judiciaire et, plus généralement, la société préféreraient éviter.

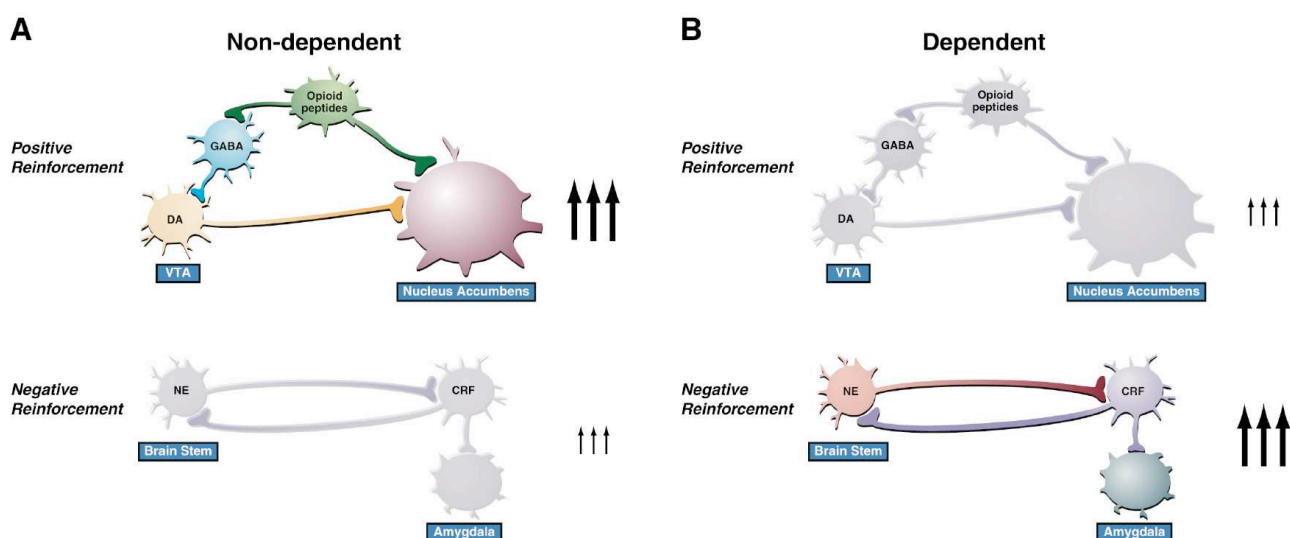
Face à ces dilemmes socio-culturels, les nombreuses études scientifiques visant à comprendre les effets précis de l'alcool sur un individu et son comportement, apportent d'ores et déjà quelques réponses, en particulier concernant son impact majeur sur les neurotransmissions cérébrales.



## 2. Alcool et neurotransmissions cérébrales

Après ingestion, l'alcool traverse rapidement par simple diffusion la barrière hémato-encéphalique (BHE) et atteint ainsi plusieurs régions clés du cerveau. Il affecte alors un certain nombre de systèmes de neurotransmission, principalement sous le contrôle du glutamate, de la dopamine (DA), des opioïdes, de la sérotonine (5-HT) et de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Ces systèmes interagissant et s'autorégulant en fonction de la dose et de la fréquence de la consommation, par des processus spécifiques à chaque région concernée, les effets de l'alcool sur les fonctions cérébrales s'avèrent d'une grande complexité et doivent être discutés selon leur délai d'apparition (effets aigus ou chroniques), pour comprendre les différentes phases de la personnalité addictive.

Les nombreux travaux de Koob et coll. sur la neurophysiologie d'une addiction, quelle qu'elle soit, définissent celle-ci comme un désordre évoluant de l'impulsivité à la compulsivité, dans un enchaînement de trois phases distinctes : l'anticipation, l'intoxication par *binge* et le syndrome de manque. Ces phases se matérialisent en cycles successifs de plus en plus intenses par l'alternance de renforcement positif et négatif, caractéristiques de la personnalité addictive (Figures 2 et 4). Ainsi, les effets de renforcement positif peuvent se définir comme une situation où l'introduction d'un stimulus augmente la probabilité de survenue d'une réponse, tandis que les effets de renforcement négatif traduisent une situation où l'éviction du stimulus augmente la probabilité d'une réponse (Koob & Le Moal 2008a; Koob & Le Moal 2008b; Koob 2009).



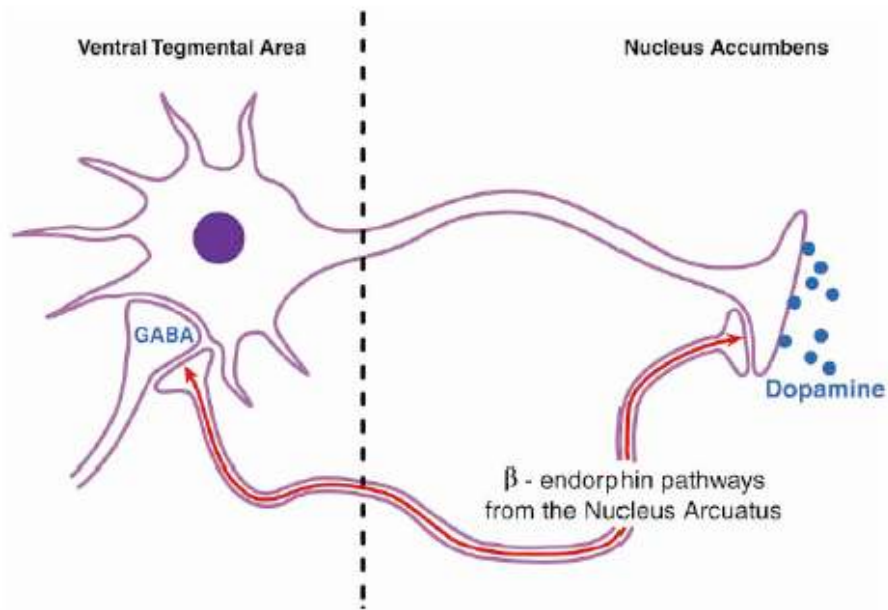
**Figure 2. Modifications des circuits neuronaux associés aux effets de renforcement positif (A) et négatif (B) d'un abus de drogues**

Les éléments-clés du circuit de la récompense sont les neurones dopaminergiques (DA) et opioïdes de l'aire tegmentale ventrale (ATV ou VTA) et du noyau accumbens (Nac) ; les principaux éléments intervenant dans le circuit du stress sont les neurones CRF (corticotropin-releasing hormone) et noradrénergiques (NE), qui projettent dans le noyau central de l'amygdale. D'après Koob (2009)

## 2.a Effets de renforcement positif liés à la prise d'alcool

Les effets de renforcement positif liés à la prise d'alcool précèdent les effets négatifs et sont principalement attribués à une **libération accrue de dopamine** dans le **circuit mésolimbique**. Ce circuit, également appelé **circuit de la récompense**, occupe une place majeure dans l'instauration et le maintien des comportements addictifs. Les composants majeurs du système mésolimbique sont des projections nerveuses de l'aire tegmentale ventrale (ATV) vers le striatum ventral comprenant notamment le noyau accumbens (Nac), l'amygdale, le bulbe olfactif et le cortex frontal et limbique (Charlet et al. 2011; Ikemoto 2007). L'abus d'alcool augmente, en phase aiguë, la libération de dopamine dans le striatum, entraînant des émotions associées à plusieurs manifestations neurocomportementales, telles que l'anticipation de la récompense, la récompense en elle-même et la mémorisation de l'événement en question. La motivation, le sentiment de récompense et l'augmentation de l'activité locomotrice seraient globalement attribués à l'**activation** des récepteurs **D1, D2 et D3**, et ce à faibles doses d'alcool ingérées (Charlet et al. 2011; Goodman 2008; Trigo et al. 2010).

Les neurones dopaminergiques du circuit mésolimbique sont sous le contrôle de plusieurs neurotransmissions, et principalement du **système opioïde endogène**, fortement impliqué dans la survenue de l'effet renforçant de la prise d'alcool de par ses propriétés hédoniques (Charlet et al. 2011; Johnson 2008). L'éthanol agit sur le système opioïde endogène en augmentant notamment la **libération de  $\beta$ -endorphines**, de façon dose-dépendante, au niveau du circuit mésolimbique (Trigo et al. 2010). Les endorphines lèveraient ainsi l'inhibition des **neurones GABAergiques** sur les neurones dopaminergiques au niveau de l'ATV (Johnson & North 1992), et stimuleraient directement les neurones dopaminergiques présents dans le Nac (Gianoulakis 1998) (Figure 3). Ces effets semblent principalement médiés par l'activation des récepteurs opioïdes de type  $\mu$ : l'inactivation du gène codant pour le récepteur  $\mu$  chez des modèles de souris génétiquement modifiées (souris knock-out ou souris KO) (Roberts et al. 2000), ou l'utilisation d'antagonistes comme la naltrexone, qui freinent la libération de  $\beta$ -endorphines dans le Nac (Zalewska-Kaszubska et al. 2006), ont ainsi montré que le blocage des récepteurs  $\mu$  conduisaient à une diminution de la prise d'alcool.



**Figure 3. Représentation schématique des interactions du système opioïde et du circuit mésolimbique**  
 La neurotransmission opioïde, véhiculée par les  $\beta$ -endorphines et issue du nucleus arcuatus, augmente la libération de dopamine dans le Nac par 2 mécanismes : (1) les  $\beta$ -endorphines lèvent l'inhibition des neurones GABAergiques au niveau des neurones DAergiques dans l'ATV, (2) les  $\beta$ -endorphines stimulent directement les neurones DAergiques situés dans le Nac. L'alcool peut stimuler la libération des  $\beta$ -endorphines à la fois au niveau du Nac et de l'ATV. D'après Johnson (2008)

La sérotonine ne participe pas directement aux effets de renforcement positif liés à la prise d'alcool, mais agit en **modulant la libération de dopamine dans le système mésolimbique** (Goodman 2008; Charlet et al. 2011; Ding et al. 2009). L'injection de sérotonine sur les neurones dopaminergiques de l'ATV déclenche une libération accrue de dopamine dans le Nac, mécanisme attribué à l'activation des récepteurs **5-HT<sub>2</sub>**, **5-HT<sub>3</sub>** et **5-HT<sub>1</sub>** (Goodman 2008; Pessia et al. 1994). Ainsi, l'utilisation d'agonistes des récepteurs **5-HT<sub>2A</sub>** sur des tissus de rat potentialisent l'excitation des neurones dopaminergiques de l'ATV induite par l'alcool, stimulation bloquée par des antagonistes 5-HT<sub>2A</sub> (Ding et al. 2009; Pessia et al. 1994; Brodie et al. 1995). Les récepteurs **5-HT<sub>3</sub>** semblent également impliqués dans la modulation de la transmission dopaminergique, puisque plusieurs études pharmacologiques ont constaté une augmentation de la libération de dopamine dans l'ATV sous l'action d'agonistes 5-HT<sub>3</sub>, effet inhibé par l'ondansétron, antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> (Goodman 2008; Ding et al. 2009; Liu et al. 2006; Campbell et al. 1996; Rodd-Henricks et al. 2003). Enfin, l'effet le mieux décrit dans le cadre de la modulation du circuit mésolimbique dopaminergique par la sérotonine est l'**activation** des récepteurs **5-HT<sub>1B</sub>** au niveau des terminaisons nerveuses des neurones GABAergiques projetés du Nac vers l'ATV. Ces récepteurs, couplés à une protéine Gi, inhibent la libération du GABA et, de ce fait, accentuent le processus de récompense en potentialisant les effets de la dopamine, favorisant

le développement d'une tolérance (Ding et al. 2009; Goodman 2008; Koob 2009; Lovinger 1997; Yan et al. 2005).

Le renforcement positif associé à la prise d'alcool est également dû aux modifications du système GABAergique, et, plus particulièrement, des récepteurs **GABA<sub>A</sub>**, qui expliqueraient une grande part des effets anxiolytique, sédatif, hypnotique et anticonvulsivant de l'alcool, ainsi que le déficit cognitif et les troubles de la coordination motrice survenant précocement après l'ingestion d'alcool, et nettement accentués à fortes doses (Chastain 2006). L'action de l'alcool sur ce récepteur est mal connue, mais plusieurs données indiquent qu'elle serait proche de celle exercée par les benzodiazépines ou les barbituriques, en raison de l'apparition d'effets cliniques similaires (anxiolyse, sédation) (Fadda & Rossetti 1998). En réponse à une consommation chronique, la modulation des récepteurs GABA<sub>A</sub> à long terme contribuerait à l'instauration d'une tolérance, d'une dépendance et à l'hyperexcitabilité observée au cours du syndrome de sevrage (Gass & Olive 2008; Koob 2009; Kumar et al. 2009).

## 2.b Effets de renforcement négatif, syndrome de sevrage

La consommation chronique d'alcool tend au développement d'un comportement émotionnel aversif, caractérisé par une irritabilité chronique, une souffrance émotionnelle, une perte de motivation pour les stimuli dits « naturels » (appétit, sommeil, sexe), et par le développement de symptômes de manque (Charlet et al. 2011; Koob 2009). Ces modifications psycho-comportementales seraient la réponse aux adaptations anatomiques et biologiques des systèmes de neurotransmission sous l'effet de prises répétées d'alcool. Ainsi, la suractivation du circuit de la récompense va conduire à une augmentation des doses et des prises pour obtenir les effets positifs recherchés (tolérance), multipliant ainsi les cycles de récompense (prise d'alcool), mais faisant également émerger des phases sans substance, où les effets négatifs du manque deviennent peu à peu prépondérants dans le comportement addictif.

### *Altération du circuit de la récompense*

Au cours des phases de manque, l'activité dopaminergique du système mésolimbique diminue nettement, tout comme celle des systèmes opioïdérique, GABAergique et glutamatergique. De nombreuses études ont été menées dans ce domaine, mettant entre autre en évidence une association entre la consommation chronique d'alcool et une **diminution** de densité et de sensibilité des **récepteurs D2** dans le cerveau de sujets alcoolodépendants en sevrage, pouvant s'expliquer par un mécanisme de down-régulation secondaire à la prise chronique d'alcool (Heinz et al. 2009; Volkow et al. 1996). De même, si la prise aiguë d'alcool entraîne la libération d'endorphines dans l'ATV et l'amygdale, potentialisant les émotions positives de l'addiction, une

exposition répétée conduirait à une **diminution** de la densité des **récepteurs  $\mu$**  dans l'ATV et le Nac au cours du sevrage chez le rat (Djouma & Lawrence 2002). Enfin, les effets de la consommation chronique d'alcool sur le GABA entraînent une diminution de la neurotransmission GABAergique, favorisant la tolérance et la dépendance, avec des phases de sevrage caractérisées par une hyperexcitabilité neuronale (Weiner & Valenzuela 2006; Kumar et al. 2009). La diminution du signal inhibiteur véhiculé par le GABA serait essentiellement attribuée à une **diminution** de l'expression du récepteur **GABA<sub>A</sub>** dans le cerveau, conséquence d'une altération de ses sous-unités spécifiques (Weiner & Valenzuela 2006; Grobin et al. 1998).

Les neurones sensibles au GABA possèdent généralement des **récepteurs au glutamate**, permettant ainsi de moduler l'excitabilité neuronale. L'alcool agit préférentiellement sur les récepteurs glutamatergiques de type *N*-méthyl-*D*-aspartate (**NMDA**), *via* un mécanisme d'**inhibition** non compétitif secondaire à la phosphorylation et l'internalisation des **sous-unités NR2** (Chastain 2006; Fadda & Rossetti 1998). Sous l'effet aigu de l'alcool, l'inhibition des récepteurs NMDA, impliqués dans de nombreuses fonctions cérébrales, telles que l'apprentissage et la mémorisation (Gass & Olive 2008; Riedel et al. 2003; Ward et al. 2009), perturberait la neurotransmission post-synaptique, entraînant ainsi une diminution de la libération du glutamate dans l'hippocampe, et résultant en des troubles de mémorisation, observés au cours de certaines intoxications. En réponse à une inhibition chronique des récepteurs NMDA, qui entraîne une diminution prolongée de l'activité glutamatergique, une consommation répétée d'alcool induirait une augmentation du nombre de récepteurs NMDA au niveau de l'hippocampe. Le système nerveux central entre alors dans une phase d'**hyperexcitabilité**, souvent rencontrée par les individus expérimentant un syndrome de sevrage, et traduite par un comportement hyperactif, des attaques cérébrales, et pouvant aller jusqu'à la formation de lésions irréversibles (Chastain 2006; Diamond & Gordon 1997; Fadda & Rossetti 1998; Gass & Olive 2008; Weiner & Valenzuela 2006).

### ***Stress, dépression, anxiété***

Les différentes phases de l'addiction décrite par Koob, *anticipation, intoxication par binge, syndrome de manque et affect négatif*, sont le résultat de processus neuroadaptatifs faisant évoluer les effets de renforcement positif (motivation, euphorie, désinhibition), vers des effets négatifs, tels que la dysphorie, l'anxiété ou la dépression. Dans ce contexte, la sérotonine semble jouer un rôle central, puisqu'elle contrôle les **fonctions cognitives** et l'**état émotionnel** (Koob 2009; Goodman 2008; LeMarquand, Pihl & Benkelfat 1994a). Un dysfonctionnement de cette neurotransmission est d'ailleurs retrouvé dans des **troubles anxieux** ou l'**humeur dépressive** (LeMarquand, Pihl & Benkelfat 1994a), symptômes **très fréquemment associés** à l'alcoolodépendance et représentant une large part des **comorbidités** associées à cette pathologie

(Jané-Llopis & Matysina 2006; Kushner et al. 2000). Une étude clinique a ainsi montré chez des sujets abstinents depuis plus de 4 semaines, une diminution de l'expression du transporteur de la sérotonine (5-HTT) au niveau du raphé, par rapport à des sujets contrôles. Cette réduction était corrélée avec la durée de l'alcoolodépendance, suggérant qu'une diminution des transporteurs 5-HTT serait la conséquence d'une consommation chronique. De plus, la réduction du nombre de transporteurs à la sérotonine était corrélée avec la sévérité des troubles de l'humeur (Heinz et al. 1998, 2001).

### 3. Alcool et hormones

#### 3.a Axe du stress

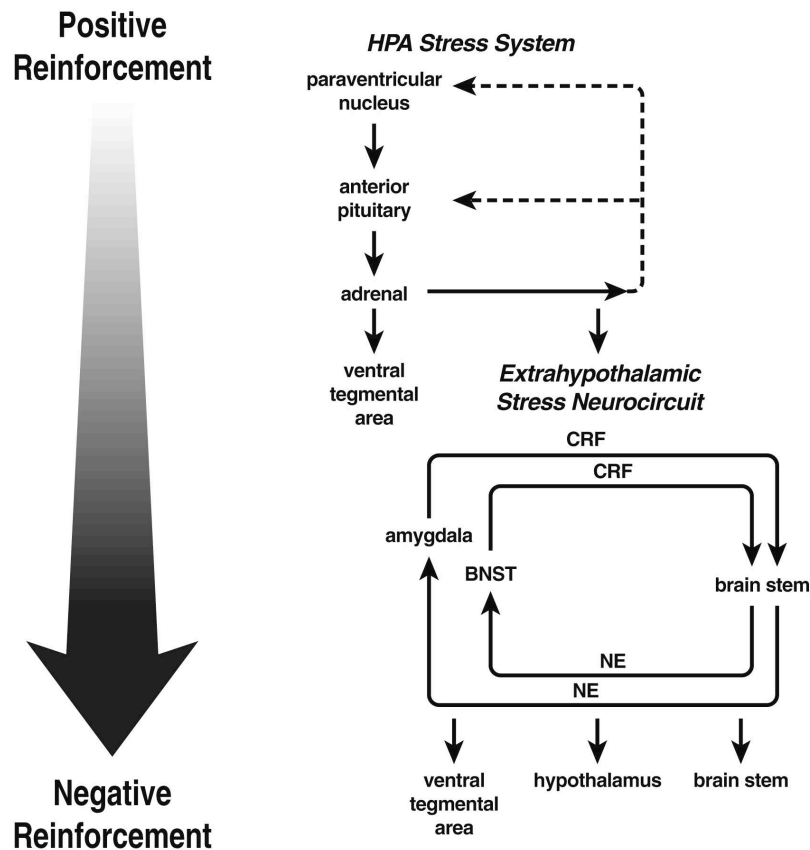
Récemment, des arguments de plus en plus documentés ont été avancés suggérant qu'une **augmentation de la libération du CRF** (corticotropin-releasing factor) dans le noyau central de l'amygdale, représenterait un des mécanismes majeurs à l'origine des effets anxiogènes et dépressogènes caractéristiques du manque et déclencheurs des épisodes de rechute (Weiss et al. 2001; Koob 2010; Silberman et al. 2009; Zhou et al. 2010; Valentino et al. 2010; Gianoulakis 1998).

Le CRF contrôle deux axes bien différenciés, **l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien** (axe corticotrope ou axe HPA), et un **système dit extrahypothalamique ou non endocrinien**. L'axe corticotrope implique principalement 3 hormones : le CRF produit dans l'hypothalamus, l'hormone adrénocorticotrope (**ACTH**) synthétisée dans l'hypophyse antérieure à partir d'un précurseur, la proopiomélanocortine (**POMC**), et le **cortisol**, chef de file des glucocorticoïdes (GC), produit dans les glandes surrénales (Figure 5). Le système du stress extrahypothalamique fait quant à lui intervenir plusieurs régions cérébrales et, principalement, l'amygdale. Le CRF est largement distribué dans le cerveau, mais plus particulièrement dans l'hypothalamus, l'amygdale et le tronc cérébral. Il agit en se fixant sur 2 types de récepteurs, **CRF<sub>1</sub>** et **CRF<sub>2</sub>**, qui conduisent, quand ils sont activés, à des effets opposés en réponse à un épisode de stress : les **effets anxiogènes** du CRF seraient médiés par les récepteurs CRF<sub>1</sub>, abondants dans le cortex, le cervelet, l'hippocampe, l'amygdale et l'hypophyse, tandis que l'activation des récepteurs CRF<sub>2</sub> se traduit par une diminution de la réponse au stress (Koob 2010).

La prise aiguë d'alcool entraîne des effets directs sur le système du stress en activant l'axe HPA, qui contribue à stimuler le circuit de la récompense et à faciliter la motivation pour la recherche de toxique. La répétition des prises entraîne des taux élevés de GC circulants, qui freinent le fonctionnement de l'axe corticotrope par un mécanisme de rétrocontrôle (feedback) négatif, activant secondairement le système extrahypothalamique au CRF, impliqué dans la réponse

comportementale aux facteurs de stress. Ainsi, l'activation des systèmes du stress CRF-dépendants interviendrait à la fois dans **l'initiation de la prise de toxique** et dans la phase de *binge* **via l'activation de l'axe HPA**, mais contribuerait également à la **souffrance émotionnelle** observée au cours d'une consommation chronique, suite à **l'activation du système de stress extrahypothalamique** (Koob 2010) (Figure 4).

Les terminaisons des neurones au CRF projettent dans plusieurs zones du cerveau, notamment au niveau du noyau dorsal du raphé (DRN), où elles ciblent à la fois les neurones sérotoninergiques et GABAergiques. Ainsi, le système du stress extrahypothalamique est anatomiquement prédisposé à interagir directement avec la **sérotonine** ou indirectement *via* les **neurones GABAergiques** (Valentino et al. 2010; Kirby et al. 2008), mais les mécanismes moléculaires à l'origine de ces interactions sont encore mal connus actuellement. A l'aide de techniques d'électrophysiologie appliquées à des coupes de tissus de rats, l'équipe de Tan a montré que l'administration de CRF au niveau du cortex préfrontal prolonge la régulation de la neurotransmission inhibitrice du GABA par la sérotonine, effet bloqué par des antagonistes des récepteurs au CRF (Tan et al. 2004). A l'inverse, une étude menée sur les DRN de rats a mis en évidence des effets indirects du CRF sur la transmission de sérotonine *via* les neurones GABAergiques. Les résultats de cette étude montrent entre autre que le CRF augmente, d'une part, la libération de GABA au niveau pré-synaptique sur les neurones sérotoninergiques *via* les récepteurs CRF<sub>1</sub> et, d'autre part, la sensibilité des récepteurs GABAergiques post-synaptiques *via* la contribution des 2 types de récepteurs au CRF (Kirby et al. 2008).



**Figure 4. Circuits cérébraux potentiellement recrutés au cours des cycles à l'origine de l'addiction, et qui consistent en des effets de renforcement positif évoluant vers des effets de renforcement négatif**

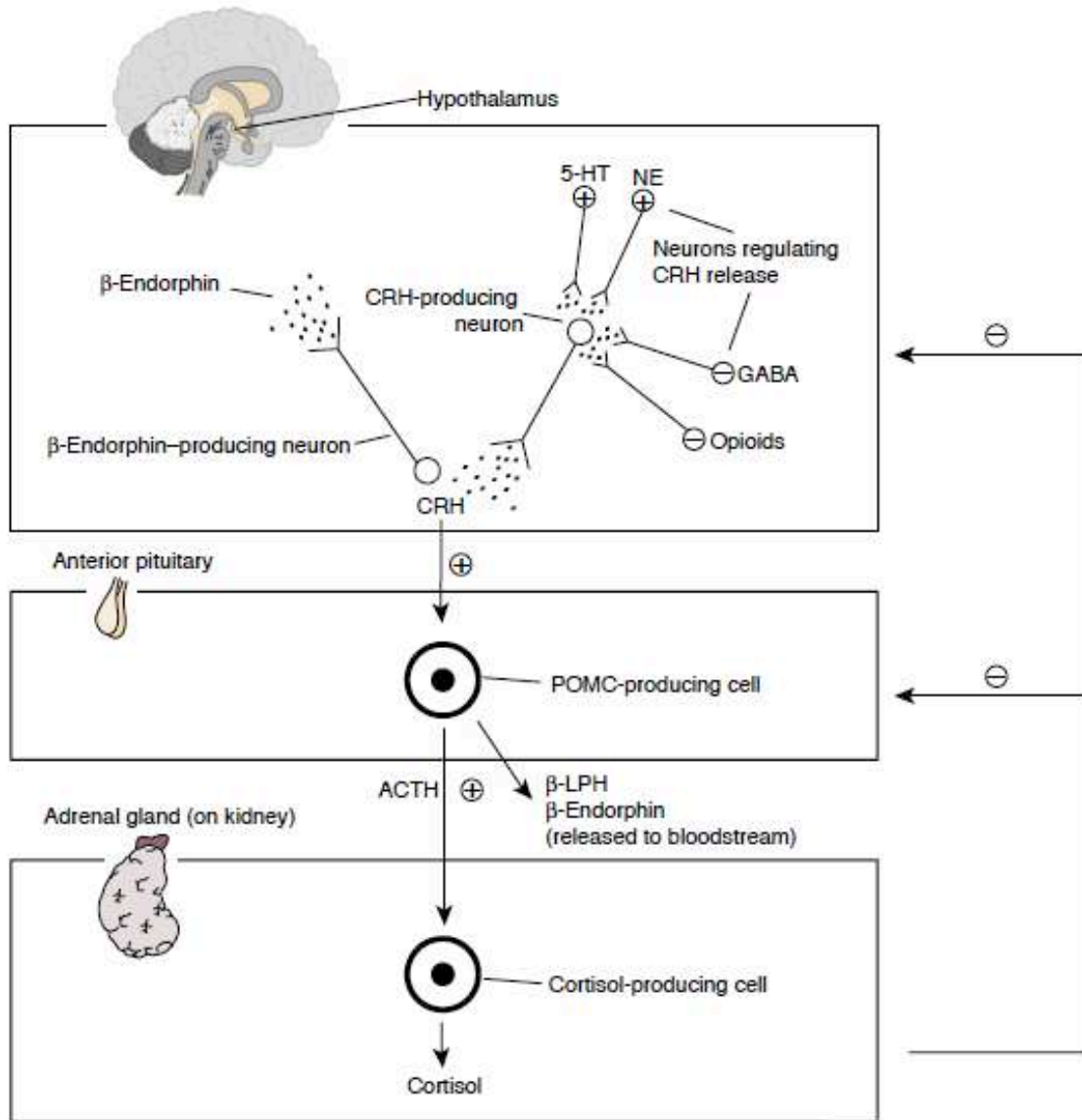
Le circuit en haut à droite fait référence à l'axe HPA (hypothalamo-pituitary-adrenal axis ou axe corticotrope), capable de s'autoréguler, d'activer le circuit de la récompense, et de déclencher l'axe du stress extrahypothalamique. Le circuit en bas à droite fait référence au système du stress extrahypothalamique, qui est en partie régulé par la neurotransmission noradrénergique, et qui projette dans l'hypothalamus, le tronc cérébral et l'aire tegmentale ventrale (ATV), l'ensemble de ces interactions conditionnant les réponses comportementales au stress. (BNST : noyau du lit de la strie terminale). D'après Koob (2010)

L'activité de l'axe HPA, sous le contrôle du CRF hypothalamique, est également modulée par plusieurs neurotransmissions, principalement la sérotonine, l'acétylcholine, la noradrénaline et les opioïdes (Locatelli et al. 2010). Les **effets stimulants de la sérotonine sur l'axe corticotrope** sont bien établis, puisqu'il a été démontré que des drogues potentialisant cette neurotransmission, tels que des précurseurs de la sérotonine, des inhibiteurs de la recapture ou des agonistes des récepteurs 5-HT, activent l'axe HPA en augmentant les taux plasmatiques d'ACTH et de GC (Fuller 1992; Fuller 1996; Dinan 1996). Les mécanismes d'action de la sérotonine sur l'axe HPA sont encore mal connus, notamment en raison de la diversité des acteurs intervenant dans cette neurotransmission, et également en fonction de leur régiospécificité, mais sembleraient impliquer les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> du noyau paraventriculaire (PVN) (Dinan 1996). Les effets de l'alcool sur l'interface HPA-sérotonine sont encore très peu documentés, mais des travaux récents ont néanmoins montré qu'ils affectent les interactions entre les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>



et les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) du PVN, contribuant ainsi à l'altération du rétrocontrôle négatif de l'axe HPA par les GC (Roy et al. 2002).

Les **GC** jouent également un **rôle important dans la libération de dopamine au niveau du système mésolimbique**, activant par divers mécanismes le circuit de la récompense. Dans ce cadre, les travaux de Piazza et Le Moal ont en effet montré qu'un épisode de stress induit chez des rongeurs entraîne une libération importante de dopamine, dépendante du taux de corticostérone sécrétée, et conduisant à une augmentation de la vulnérabilité à la prise de drogues (Piazza & Le Moal 1997; Piazza & Le Moal 1996). Ces résultats suggèrent ainsi qu'un épisode de stress stimulerait l'activité du système mésolimbique *via* la libération de GC, favorisant ainsi la vulnérabilité de l'individu à l'abus de drogues. L'axe HPA interagit également avec les **endorphines endogènes**, dont le **précurseur**, la **POMC**, présent dans l'hypophyse et l'hypothalamus, sert également de base à la synthèse de l'**ACTH** (Figure 5). Sous l'effet de l'alcool, la libération du CRF hypothalamique est accentuée, entraînant, d'une part, la libération d'ACTH et de  $\beta$ -endorphines, contenues dans les mêmes granules sécrétoires de l'hypophyse antérieure et, d'autre part, la libération de  $\beta$ -endorphines, directement à partir de neurones hypothalamiques producteurs d'endorphines, dont les axones projettent vers le Nac et l'ATV. Ainsi, la prise d'alcool augmenterait la sécrétion de GC et d'opioïdes, participant à la gestion d'un épisode de stress par la consommation d'éthanol, mais favorisant de ce fait le développement d'une dépendance à l'alcool (Gianoulakis 1998). De plus, des études pharmacologiques menées chez l'Homme ont montré des effets majoritairement inhibiteurs des opioïdes endogènes sur l'axe HPA après administration de naloxone et naltrexone, suggérant que le système opioïde endogène serait capable de moduler l'axe corticotrope, et donc d'affecter la réponse au stress d'un individu (Locatelli et al. 2010; Armario 2010; Vuong et al. 2010).



**Figure 5. Principaux composants de la réponse au stress**

L'alcool et le stress agissent sur l'axe HPA (hypothalamo-pituitary-adrenal axis ou axe corticotrope) et augmentent la production de corticotropin-releasing hormone (CRH ou corticotropin-releasing factor = CRF). Dans l'hypothalamus, le CRH stimule la libération de  $\beta$ -endorphines, qui produisent des effets morphinomimétiques. Le CRH est également transporté dans l'hypophyse antérieure, où il stimule la synthèse de POMC (proopiomélanocortine), qui sert de précurseur à plusieurs hormones intervenant dans la réponse au stress, et incluant notamment l'ACTH (hormone adrénocorticotropique), la  $\beta$ -lipotrophine ( $\beta$ -LPH), et la  $\beta$ -endorphine. L'ACTH stimule également les corticosurrénales qui augmentent la production et la libération de cortisol. En fonction des taux circulants de cortisol, l'axe HPA est soumis à un rétrocontrôle qui module la libération de CRH et d'ACTH. La libération de CRH dans l'hypothalamus est également contrôlée par les neurones sérotoninergiques (5-HT), noradrénergiques (NE), GABAergiques, et par les opioïdes endogènes. (Les symboles + et - désignent les effets activateurs et inhibiteurs). D'après Gianoulakis (1998)

### 3.b Hormones stéroïdes

La consommation d'alcool exerce des effets à plus ou moins long terme sur la sécrétion des hormones stéroïdes (von der Pahlen 2005). En aigu ou en chronique, l'ingestion de grandes quantités d'alcool **diminue les taux plasmatiques de testostérone** chez les sujets mâles issus de populations de volontaires sains ou d'alcoolodépendants (Lindman et al. 1992; von der Pahlen 2005), mais ces données sont contredites par d'autres études observant l'effet inverse (Bergman & Brismar 1994), ou encore des taux normaux de testostérone (Markianos et al. 1987) chez des alcoolodépendants non abstinents. Chez les femmes, l'alcool tend à augmenter les taux de testostérone, et ce même à faibles doses (Eriksson et al. 2003; Sarkola et al. 2000). L'alcool agirait également directement sur les métabolites des stéroïdes (estradiol et 5 $\alpha$ -dihydrotestostérone (DHT)), en induisant les réactions d'aromatization (Purohit 2000) ou en diminuant le catabolisme hépatique (Sarkola et al. 2000), ce qui pourrait expliquer l'augmentation des taux d'estradiol chez les hommes (Eriksson et al. 2003) et les femmes (Purohit 2000) souffrant d'alcoolisme chronique. Enfin, malgré sa forte affinité pour les récepteurs androgéniques et des corrélations positives entre les taux plasmatiques et un comportement agressif, peu d'effets de l'alcool sur la DHT sont décrits dans la littérature (Sarkola et al. 1999; von der Pahlen 2005).

L'effet de l'alcool sur le cortisol a fait l'objet d'un grand nombre de publications dans le cadre de la gestion des épisodes de stress par un individu. L'alcool peut en effet être considéré comme une forme d'**automédication** visant à **atténuer** les conséquences psychosomatiques d'un **épisode de stress** (anxiété) (Anisman & Merali 1999), l'individu pouvant être amené à entretenir cette consommation pour prévenir tout type de manifestation due au stress, conduisant alors à une perturbation à plus ou moins long terme de l'axe corticotrope. En mode aigu, et particulièrement au cours d'épisodes de *binge drinking*, l'ingestion d'alcool augmente le taux de cortisol plasmatique chez des sujets non alcoolodépendants (Buydens-Branchey & Branchey 1992), taux qui serait inchangé, voire diminué, chez des individus avec une histoire familiale d'alcoolisme (Gianoulakis et al. 1996). Au cours d'une consommation chronique, les taux de corticoïdes peuvent être très élevés et nécessitent plusieurs semaines avant de revenir à des valeurs basales (Buydens-Branchey & Branchey 1992). Enfin, ces taux peuvent être également très fluctuants au cours des syndromes de sevrage et des phases de manque (Wand & Dobs 1991). Les effets de l'alcool sur les taux de cortisol sont donc réels et significatifs, mais les résultats divergents des nombreuses études disponibles dans la littérature indiquent clairement la complexité des phénomènes sous-jacents, qui semblent dépendre du niveau de consommation, du stade d'intoxication et des antécédents de l'individu vis-à-vis de l'alcool.

#### 4. Alcool, violence et axes biologiques

Plusieurs perturbations biologiques sont impliquées dans le processus physiologique de l'agression, et notamment des **faibles taux de sérotonine cérébrale**. De nombreux travaux argumentant sur le lien entre la sérotonine et un comportement agressif ont d'ailleurs été publiés grâce à des expérimentations chez l'Homme et l'animal. Il a ainsi été montré que tout processus conduisant à une diminution des taux cérébraux de sérotonine, comme une restriction alimentaire en tryptophane (précurseur de la sérotonine), une inhibition de la tryptophane hydroxylase ou une destruction des neurones sérotoninergiques, pouvait induire un comportement agressif chez l'animal (Eichelman 1990; Veenema 2009; Badawy 2003). Dans le cadre d'une consommation d'alcool, les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>1B</sub> semblent jouer un rôle important dans le développement d'un comportement agressif, puisque l'administration chez des rongeurs d'agonistes 5-HT<sub>1A</sub>, comme la buspirone, semblent atténuer de façon dose-dépendante un comportement agressif exacerbé sous alcool (Miczek et al. 1998). Ces données, modérées par quelques études génétiques et pharmacologiques concluant à des effets opposés, sont plus probantes concernant le récepteur 5-HT<sub>1B</sub>, pour lequel les observations issues de divers protocoles expérimentaux convergent davantage. Chez des souris alcoolisées, des agonistes spécifiques du récepteur 5-HT<sub>1B</sub> entraînent ainsi des effets anti-agressifs plus spécifiques que pour le récepteur 5-HT<sub>1A</sub>, et des souris KO pour le gène codant pour ce récepteur présentent un comportement plus agressif par rapport à des souris contrôles (Miczek et al. 2004; Saudou et al. 1994; Fish et al. 1999). De la même façon, des études chez les primates ont également mis en évidence une association entre des taux faibles de sérotonine et un comportement impulsif et agressif (Pihl & LeMarquand 1998), tout en apportant des informations supplémentaires de par la nature même du modèle, plus proche de l'Homme que le modèle murin. Ainsi, des taux faibles d'acide 5-hydroxyindol-3-ylacétique (5-HIAA) (principal métabolite la sérotonine) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de singes soumis à une consommation d'alcool n'étaient pas simplement associés à des épisodes agressifs, mais plus précisément à des formes d'agressions impulsives et non contenues, traduisant un défaut de contrôle de l'impulsivité (Higley & Bennett 1999; Higley 2001).

De la même façon, il a été démontré que l'agressivité chez l'Homme était associée à un déficit de la neurotransmission sérotoninergique, principalement exprimé par des taux faibles de 5-HIAA dans le LCR. De telles concentrations ont ainsi été retrouvées chez des individus présentant une personnalité limite, chez des sujets coupables d'homicides, ou encore chez des alcooliques de sexe masculin (Badawy 2003; Pihl & LeMarquand 1998; Brown et al. 1982; Brown et al. 1979; Lidberg et al. 1985; Limson et al. 1991). D'après la classification de Cloninger, ce déficit est d'ailleurs caractéristique des alcoolodépendants dits de type II, sous-population

d'alcoolodépendants présentant également une personnalité agressive et impulsive (Cloninger 1987; Heinz et al. 2001). Les expérimentations étant relativement limitées chez l'Homme par rapport aux modèles animaux, un modèle expérimental de comportement agressif induit par une déplétion aiguë en tryptophane (acute tryptophan depletion ou ATD) a ainsi permis d'explorer la relation entre sérotonine et violence chez des sujets volontaires. Ce modèle, simple à élaborer, consiste en l'ingestion d'un mélange d'acides aminés connus pour être en compétition avec le tryptophane pour le transport au niveau du cerveau (acides aminés en compétition ou AAC) (Young et al. 1988). Ce mélange étant exempt de tryptophane, le transport de celui-ci dans le cerveau est donc moindre par rapport aux autres acides aminés, sa concentration cérébrale diminue et entraîne secondairement un défaut de synthèse de sérotonine, traduit par un faible ratio  $[Trp]/[AAC]$  au niveau plasmatique (Badawy 2002). Des études expérimentales utilisant l'ATD ont ainsi démontré, chez des individus avec ou sans antécédents violents, une augmentation des réponses agressives, *via* le test de Taylor, mesurant le temps de réaction d'un individu à réagir de façon agressive, et matérialisé par l'administration de chocs électriques à un interlocuteur fictif (Pihl et al. 1995; Finn et al. 1998). De la même façon, l'utilisation de ce type de test conduisait aux mêmes observations quand l'ATD était substituée par une consommation d'alcool (Pihl et al. 1995).

Les arguments suggérant qu'un comportement agressif est étroitement lié à une diminution de la neurotransmission sérotoninergique sont donc relativement nombreux. De plus, les données de la littérature, issues d'études épidémiologiques et expérimentales, confirment bien les effets de l'alcool sur la neurotransmission sérotoninergique, ainsi que son rôle « favorisant » dans la survenue d'épisodes de violence. Pourtant, tous ces éléments ne suffisent pas à élucider le rôle de l'alcool dans le développement de l'agressivité, ni à le positionner dans la relation sérotonine-violence. Dans ce contexte, on peut donc se demander (1) si l'alcool est capable de déclencher directement un comportement violent dans une situation donnée, (2) si il agit exclusivement *via* la neurotransmission de 5-HT, ou (3) si l'alcool et la sérotonine interagissent au sein d'un système plus complexe faisant intervenir d'autres axes biologiques.

Les travaux de Higley ont exploré la relation entre la sérotonine et la testostérone dans le cadre de différents types de comportements agressifs, par la mesure des taux de testostérone et de 5-HIAA dans le LCR de primates adolescents. Les résultats montraient ainsi que (1) les taux de testostérone libre dans le LCR étaient positivement corrélés avec l'agressivité générale, mais pas avec les mesures d'impulsivité, (2) les taux de 5-HIAA étaient corrélés négativement avec un comportement impulsif et des agressions non contrôlées, mais pas avec l'agressivité générale, et (3) tandis que les sujets avec des taux faibles de 5-HIAA présentaient un niveau élevé d'agression, des

taux élevés de testostérone aggravait l'intensité et la fréquence des agressions chez les sujets avec de faibles taux de 5-HIAA. Ces données montraient ainsi que des **taux élevés de testostérone** cérébrale étaient plus associés à une **agression générale**, tandis que des **taux faibles de 5-HIAA** étaient davantage en relation avec des **agressions sévères** résultant d'un **défait de contrôle de l'impulsivité** (Higley et al. 1996).

L'étude des liens entre testostérone et sérotonine dans un contexte de violences perpétrées sous alcool est d'un vif intérêt en raison du grand nombre d'agressions survenant au cours de consommations abusives d'alcool. L'équipe de George a ainsi étudié, dans différents groupes de sujets, les taux de testostérone et de 5-HIAA dans le LCR en présence ou non d'alcool, dans le cadre de violences domestiques. Ces travaux ont montré entre autre que (1) en l'absence d'alcool, les individus violents diffèrent des individus contrôlés par les taux de 5-HIAA et le degré de violence physique, (2) en présence d'alcool, les deux groupes diffèrent par leurs concentrations en testostérone, le degré de violence physique et la sévérité de l'alcoolodépendance, et (3) les sujets violents non alcooliques et les sujets violents alcooliques diffèrent de par leurs taux de testostérone et de 5-HIAA, le degré de violence physique et leur niveau de dépendance à l'alcool (George et al. 2001).

Les mécanismes par lesquels la testostérone pourrait favoriser un comportement agressif sous alcool sont encore mal connus, mais la possibilité d'une **modulation de la voie sérotoninergique par les androgènes** est envisagée. Des expérimentations menées chez l'animal, et notamment chez le rat, ont en effet permis de montrer une modulation du système sérotoninergique par la testostérone et les estrogènes. Ceux-ci agiraient sur le transporteur 5-HTT et le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> en augmentant leur taux d'ARNm et leur densité dans des régions-clés du cerveau (Fink et al. 1999), et affecteraient le phénomène de down-régulation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, induit par la sécrétion de glucocorticoïdes au cours d'un stress chronique (Flügge et al. 1998). Cependant, en dépit d'études récentes (George et al. 2001; Kuepper et al. 2010), les travaux publiés à ce jour dans la littérature restent encore limités et ne suffisent pas à comprendre si la sérotonine joue un rôle de modulateur dans la relation testostérone-agressivité ou si les deux systèmes ont des effets indépendants et additifs, et comment l'alcool perturbe la triade testostérone-sérotonine-agression.

## 5. Variabilité interindividuelle des troubles du comportement sous alcool

Les arguments attestant de la relation entre alcool et violence semblent désormais, au vu de l'abondante littérature s'y rapportant, clairs et incontestables, tout comme le fait qu'un comportement agressif est une **conséquence potentiellement attendue** d'une intoxication par l'alcool (Bushman 1993). Cependant, la fréquence et la sévérité des conséquences des troubles du comportement sous alcool (se résumant généralement aux actes de violence) sont très variables selon les populations et les cultures, et ne concernent heureusement qu'une minorité des individus consommateurs (Pihl & Sutton 2009; Room 2001; Higley 2001). De plus, la quantité d'alcool ingérée ne présage pas du degré de violence perpétrée, ce qui suggère que le seul effet pharmacologique, simple et direct, de l'alcool sur le comportement d'un individu est peu probable (Moeller & Dougherty 2001). Ainsi, les troubles du comportement sous alcool relèveraient plutôt d'une interaction complexe entre des **facteurs propres à l'individu**, à savoir des critères physiologiques (âge, sexe, terrain génétique) et l'histoire personnelle de celui-ci (antécédents familiaux), et des **facteurs externes environnementaux** (contexte socio-culturel, catalyseurs de violence, substances associées), facteurs qui, combinés, déterminent la susceptibilité d'un individu aux troubles du comportement sous alcool.

### *Variations selon le sexe*

D'une manière générale, les hommes boivent plus et développent plus de problèmes liés à leur consommation d'alcool que les femmes (Nolen-Hoeksema & Hilt 2006). Au cours d'une étude de survie impliquant 8000 adultes de moins de 55 ans, il a été estimé qu'au cours de leur vie, 12,5 % des hommes et 6,4 % des femmes répondent au moins une fois aux critères d'abus d'alcool, et que 20,1 % des hommes et 8,2 % des femmes peuvent être considérés au moins une fois au cours de leur vie comme sujets à l'alcoolodépendance (Kessler et al. 1994). Ces différences homme/femme vis-à-vis de l'alcool résulteraient de facteurs physiologiques, notamment métaboliques, et psychologiques. Tout d'abord, **l'alcoolémie est plus élevée chez les femmes que les hommes**, pour une même quantité d'alcool ingérée (Nolen-Hoeksema & Hilt 2006; Kwo et al. 1998), ce qui pourrait s'expliquer par un plus faible volume de distribution ou une activité de l'alcool déshydrogénase gastrique diminuée (Frezza et al. 1990; Kwo et al. 1998; Thomasson 1995). De plus, les femmes seraient davantage conscientes de l'impact négatif de l'abus d'alcool sur la santé et la société que les hommes (Blume 1998), et estimeraient également que la consommation d'alcool est plus mal perçue quand la personne est une femme, justifiant en partie le plus faible pourcentage de femmes touché par les problèmes liés à l'alcool (Blum et al. 1998).

### *Effet de l'âge*

L'âge constitue également un facteur de risque important dans la relation consommation d'alcool-comportement violent, avec un risque majoré **d'agressivité chez les adolescents et les jeunes adultes** (Pihl & Sutton 2009). Une étude a d'ailleurs montré que parmi les lycéens américains, près de la moitié consommaient régulièrement de l'alcool et que 60 % étaient de récents expérimentateurs de *binge drinking* (Grunbaum et al. 2004), mode de consommation fortement associé à la violence et à l'augmentation du nombre d'accidents de la route aux Etats-Unis (Brewer & Swahn 2005).

L'importance de ce facteur de risque est d'ailleurs soulignée dans la classification des différentes formes d'alcoolisme par **Cloninger** (Tableau 1). Il est en effet possible de séparer les personnes souffrant d'alcoolisme en deux groupes selon différents critères, comprenant entre autres : l'âge de début de consommation, sur un mode plus ou moins compulsif, accompagnée ou non de violence, et associée ou non à une attirance pour les situations dangereuses (Cloninger 1987). La majorité des sujets présente un **alcoolisme de type I** : ils commencent à consommer de l'alcool à l'âge adulte (après 25 ans) et ne présentent pas de comportement asocial significatif. La seconde catégorie, regroupée dans **l'alcoolisme de type II**, est associée à une consommation souvent précoce (avant 25 ans), avec des sujets violents, impulsifs et fortement en conflit avec la société, qui présentent un faible évitement face au danger et une forte attirance pour le risque et la nouveauté.

**Tableau 1. Différentiation des alcoolismes de type I et II.** D'après Cloninger (1987)

Caractéristiques	Type d'alcoolisme	
	Type I	Type II
<i>Problèmes liés à l'alcool</i>		
<b>Age de début d'apparition</b>	Après 25 ans	Avant 25 ans
<b>Recherche d'alcool</b>	Peu fréquent	Fréquent
<b>Bagarres et arrestations au cours d'une consommation d'alcool</b>	Peu fréquent	Fréquent
<b>Perte de contrôle sous alcool</b>	Fréquent	Peu fréquent
<b>Sentiment de culpabilité lié à l'alcool</b>	Fréquent	Peu fréquent
<i>Traits de personnalité</i>		
<b>Recherche de nouveauté</b>	Faible	Elevé
<b>Dépendance à la récompense</b>	Elevé	Faible



### *Traits de personnalités et comorbidités psychiatriques*

Les traits de personnalité évoqués ci-dessus peuvent, chacun indépendamment, contribuer à l'agressivité d'une personne suite à la consommation d'alcool et constituer de véritables facteurs de risque aux troubles du comportement sous alcool. On citera pour mémoire les personnalités colériques, irritables et antipathiques, dont l'association avec la relation alcool-agression est cependant plus significative chez les hommes que chez les femmes (Giancola 2004; Giancola 2002; Parrott & Amos Zeichner 2002).

Les sujets abuseurs de drogues sont d'une manière générale des individus sujets à un comportement violent avec des comorbidités psychiatriques associées (Mellos et al. 2010; Cornelius et al. 2003). Ils présentent plus fréquemment une personnalité antisociale dite *borderline*, des troubles anxieux ou dépressifs, les individus diagnostiqués pour une schizophrénie étant les plus à risque pour la violence (Krystal et al. 2006).

### *Prédisposition cognitive*

Grâce à des tests psychologiques et des techniques d'imagerie, plusieurs études ont mis en évidence un **déficit préfrontal** chez des individus à haut degré d'agressivité (Raine et al. 1994; Barker et al. 2007), et, de plus, des doses massives d'alcool affectent très nettement plusieurs fonctions cérébrales associées aux lobes préfrontal et temporal, telles que la planification, la mémoire et l'activité motrice (Peterson et al. 1990). Chez des sujets différenciés d'après le degré de leurs fonctions cognitives et exécutives, à savoir faible (low Executive Cognitive Functioning ou low ECF) ou élevé (high ECF), l'effet de la consommation d'alcool a montré un taux d'agression plus élevé pour le groupe présentant des aptitudes cognitives et exécutives limitées (Lau et al. 1995; Badawy 2003; Chermack & Giancola 1997). De plus, alors que les sujets classés « high ECF » deviennent également plus agressifs quand ils sont alcoolisés (mais moins que les personnes « low ECF »), ils parviennent d'eux-mêmes à réduire en conséquence leur degré d'ébriété, là où échouaient les individus « low ECF » (Hoaken et al. 1998; Pihl & Sutton 2009; Chermack & Giancola 1997; Charlet et al. 2011).

### *Contexte, environnement*

La survenue d'actes de violence dans un contexte d'alcoolisation traduit la réponse d'un individu probablement prédisposé aux effets néfastes de l'alcool sur son comportement, **dans un environnement particulier et à un moment donné**. En effet, la plupart des individus, même potentiellement vulnérables vis-à-vis de l'alcool, ne deviennent pas agressifs au moment de la consommation, ce qui sous-entend l'influence de facteurs externes précipitant ou déclenchant de tels comportements. Dans ce cadre, un certain nombre de contextes ont été mis en

évidence, dans lesquels la consommation d'alcool est décrite comme souvent accompagnée d'actes de violence.

En faisant une revue détaillée de la littérature, Chermack et Giancola ont recensé plusieurs facteurs « situationnels » intensifiant la relation alcool-agression (Chermack & Giancola 1997). Parmi ces déclencheurs, la **provocation** de façon répétée augmenterait le niveau d'agressivité chez des sujets sobres ou alcoolisés, avec des niveaux de réponse nettement plus importants en cas de provocation intense chez des sujets intoxiqués (Ito et al. 1996), ce qui suggère qu'un individu sous l'influence de l'alcool réagirait plus intensément à des provocations répétées en terme d'agressivité. La **pression sociale** et des situations de **menace** affecteraient également la relation alcool-agression, mais avec des effets variables selon le protocole d'étude utilisé. Par exemple, Taylor et Sears ont montré que, sous l'effet d'une pression sociale, établie à l'aide d'un outil standardisé (le TAP ou Taylor Aggression Paradigm), le groupe d'individus sous alcool répondait davantage à la pression exercée par les examinateurs pour appliquer le TAP que les sujets « contrôles » (Taylor & Sears 1988). Toutefois, ces résultats sont contredits par d'autres études utilisant le même type de test, et qui concluent à une diminution de l'agressivité chez des sujets sobres ou alcoolisés sous l'effet de la pression sociale (Taylor et al. 1976). De la même façon, des études divergentes concluent ainsi à une augmentation (Taylor et al. 1976) ou non (Zeichner et al. 1982) de l'agressivité sous alcool chez un individu menacé. La variabilité des observations pourrait en fait s'expliquer par la nature et l'intensité de la menace utilisée dans chacune de ces différentes expérimentations (Chermack & Giancola 1997).

Enfin, l'**effet biphasique** de l'alcool sur l'organisme conditionnerait directement la probabilité de survenue d'actes violents. En effet, les troubles cognitifs (Jones 1973) et comportementaux (Morrow et al. 1991) surviennent préférentiellement au cours de la phase ascendante (c'est à dire au cours de l'augmentation de l'alcoolémie), plutôt qu'au moment de la phase descendante, où la sédation prédomine. Giancola et Zeichner ont ainsi eu l'idée d'étudier le comportement agressif d'un individu en fonction de l'effet biphasique de l'alcool et ont observé que l'agression était plus importante en phase ascendante (Giancola & Zeichner 1997). Ces résultats permettraient donc, dans l'absolu, de pouvoir prédire la probabilité de développer un comportement agressif, voire violent, sous alcool, en fonction du temps écoulé après la consommation d'alcool.

Actuellement, la plupart des cas de violences perpétrées sous alcool, dont l'augmentation est étroitement associée aux conduites à risque, concernent les sujets jeunes (15-29 ans) et sont majoritairement la conséquence d'une consommation de type *binge drinking* (Bellis et al. 2008; Hughes et al. 2011; Brewer & Swahn 2005). Ce mode de consommation se déroule pour

l'essentiel dans, et aux alentours de, certains **bars, boîtes de nuit ou pubs**, ce qui suggère que ces **lieux publics** possèdent des caractéristiques particulières favorisant les agressions sous l'effet de l'alcool (Newton & Hirschfield 2009; Hughes et al. 2011). Dans le but d'identifier ces catalyseurs susceptibles de précipiter la relation alcool-violence, Hugues et coll. ont recensé les données de 34 études impliquant plusieurs pays (Hughes et al. 2011). Parmi les critères propres à l'établissement, une faible ventilation, le manque de propreté, le bruit, la faible luminosité ou encore les espaces bondés, représentent des facteurs favorisant les situations de violence, et ce, individuellement ou, pour certains lieux, quand ils sont associés. De même, un environnement permissif, où la consommation d'alcool est encouragée par des offres promotionnelles (« happy hour ») dans une ambiance destinée à détendre les clients (musique, danse, jeux, personnel jeune), tend à encourager l'abus d'alcool et, par conséquent, favoriser les agressions. Enfin, certains établissements facilitent des activités illégales, comme le trafic et la consommation de drogues ou la prostitution, pouvant être associés, notamment aux Etats-Unis, à une recrudescence des actes de violence. Malgré la richesse d'informations obtenues sur l'influence et la nature de l'environnement dans la relation entre alcool et violence, la revue exhaustive de Hugues rapporte cependant certains résultats contradictoires en fonction des pays concernés et de l'époque à laquelle chacune des études a été réalisée, traduisant la complexité du phénomène abordé dans cette synthèse, qui résulte des différences sociales, économiques, culturelles et législatives entre les pays, et de leur évolution au fil du temps (Hughes et al. 2011).

Pour finir, on évoquera l'importance de la **place de l'alcool dans la société** et la façon dont il est perçu par différents types de population (tranche d'âge, classe sociale, etc.). On rappellera que, quand l'alcool est consommé dans le cadre d'un repas ou plus généralement associé à une prise alimentaire, la relation alcool-agression est faible. Ceci est particulièrement vrai pour la consommation de vin, généralement perçue comme une habitude quotidienne entretenue avec modération, à l'inverse de la bière et des alcools forts, consommés plus épisodiquement et de façon plus importante (Room 2001). Là encore, une distinction peut être faite entre ces deux types de boissons, puisque les liqueurs et alcools forts entraînent des taux plus importants d'agression que la bière, malgré une concentration équivalente d'alcool dans le sang (Pihl et al. 1984).

#### *Histoire familiale, héritabilité, variabilité génétique*

Comme pour les autres désordres psychiatriques, la prédisposition à l'alcoolodépendance a été évoquée comme étant potentiellement transmissible de générations en générations. La revue de Cotton, qui compile plus d'une trentaine d'études familiales d'alcoolisme,

rapporte ainsi de nombreux arguments probants sur la notion d'héritabilité de l'alcoolisme (Cotton 1979), et il a été montré que des individus issus de parents alcooliques ont quatre fois plus de risque de développer une alcoolodépendance que des sujets sans antécédents familiaux d'alcoolisme (Mayfield et al. 2008).

Bien que les preuves apportées par ces études épidémiologiques soient consistantes, elles ne permettent cependant pas d'affirmer que l'alcoolodépendance et les troubles comportementaux qui en découlent ont une réelle part d'héritabilité. Pour étayer cette hypothèse, plusieurs études familiales ont été menées chez des sujets issus de parents alcooliques. Les observations issues de ces études ont ainsi montré que les vrais jumeaux présentent un risque plus élevé d'alcoolisme que les faux jumeaux ou les frères et sœurs non jumeaux, et que les enfants adoptés par des parents alcooliques présentent le même risque d'alcoolodépendance que leurs enfants naturels (Cotton 1979; Goodwin et al. 1974; Prescott & Kendler 1999; Mayfield et al. 2008; Schuckit 2009). Ces données concluent à une part d'héritabilité de l'alcoolodépendance de l'ordre de 40-60 % (Prescott & Kendler 1999; Schuckit 2009; Mayfield et al. 2008).

Certains gènes semblent pouvoir conditionner directement le comportement d'un individu vis-à-vis de l'alcool ; il est cependant plus probable que ces gènes aient une influence sur certains **endophénotypes**, c'est-à-dire des phénotypes intermédiaires rencontrés dans un contexte d'abus d'alcool, identifiables avant le développement des troubles, et prédictifs d'un risque élevé de conséquences négatives secondaires à cette addiction (Gottesman & Gould 2003). Chacun des endophénotypes décrits dans le contexte de l'alcoolodépendance reflète ainsi l'implication de plusieurs gènes modulés différemment sous l'effet de l'environnement (Schuckit et al. 2004; Crabbe et al. 2006; Mayfield et al. 2008). Les phénotypes intermédiaires les mieux caractérisés pour l'alcoolodépendance sont (1) celui conduisant à une réaction de type « flushing » ou « flush cutané » accompagné d'un malaise généralisé après ingestion d'alcool, et associé à un risque quasi nul de dépendance, (2) celui en relation avec un faible niveau de réponse (Low Level ou LR) à la consommation, associé à un risque élevé d'alcoolisme sévère mais sans augmentation du risque de troubles associés (Schuckit 2009). Le troisième endophénotype le mieux décrit dans la littérature est en relation avec les troubles du comportement sous alcool et regroupe un ensemble de caractéristiques neurocomportementales comportant l'impulsivité, la recherche de sensation, la désinhibition, le manque de contrôle de soi et l'extériorisation (Schuckit & Smith 2006; Slutske et al. 1998; Mayfield et al. 2008; Schuckit 2009). Ces caractéristiques ont toutes une part d'héritabilité et sont retrouvées chez des individus à risque élevé vis-à-vis de l'alcool (consommation précoce et forte), l'extériorisation étant un critère prédictif d'usage nocif et d'abus de substances (Hicks et al. 2004; Slutske et al. 1998).

L'alcoolodépendance et les troubles associés seraient donc tous sous une influence partiellement génétique, qui serait susceptible d'augmenter le risque d'abus d'alcool chez un individu par une exacerbation des effets de renforcement positif et négatif, tels que la sensation de récompense, l'impulsivité ou le défaut de contrôle conduisant aux conduites à risque (violence, consommation d'autres drogues), et qui exposerait encore plus le sujet aux comorbidités psychiatriques associées à l'abus d'alcool (schizophrénie, trouble bipolaire) (Mayfield et al. 2008). Les effets de l'alcool et les complications qui en résultent impliquant plusieurs axes biologiques, un grand nombre de gènes, qui interviennent dans ces multiples réseaux cellulaires et moléculaires, peuvent être évoqués pour comprendre les différences interindividuelles vis-à-vis de l'alcool (Ducci & Goldman 2008).

En terme de réponse comportementale, les différences entre les individus peuvent impliquer des polymorphismes identifiés sur des gènes intervenant dans la neurobiologie de la récompense, dans les processus cognitifs et exécutifs, ou encore dans le contrôle du comportement (Ducci & Goldman 2008; Tikkanen et al. 2009; Samochowiec et al. 2006; Lesch 2005; Matsushita et al. 2004). Parmi les neurotransmissions impliquées, la diminution de l'activité sérotoninergique joue un rôle central dans le développement de l'agressivité et de l'impulsivité. Ainsi, toute variation de séquence affectant un gène codant pour l'un des acteurs de la neurotransmission sérotoninergique est susceptible d'affecter significativement l'activité de cette voie, et donc, de prédisposer à un comportement à risque sous alcool.

Le gène codant pour le transporteur de la sérotonine (**5-HTT**) représente un gène-candidat important dans l'étude de ces facteurs de vulnérabilité, au regard des nombreuses publications scientifiques qui lui sont consacrées. L'activité du 5-HTT, protéine conditionnant le pool de sérotonine disponible au niveau de la fente synaptique, est modulée par un polymorphisme de répétition de type VNTR (Variable Number of Tandem Repeats), situé dans la région promotrice de son gène (*SLC6A4*), et désigné classiquement **5-HTTLPR**, avec l'allèle court (14 répétitions ou allèle S) entraînant une diminution de l'expression du 5-HTT et une diminution de sa capacité à fixer la sérotonine, par rapport à l'allèle long (16 répétitions ou allèle L) (Søeby et al. 2005; Oroszi & Goldman 2004). L'allèle court a ainsi été retrouvé fréquemment associé à la survenue de troubles anxio-dépressifs (aan het Rot et al. 2009) et au syndrome d'hyperactivité avec déficit de l'attention (Kent et al. 2002), au risque suicidaire, et à diverses formes de schizophrénies (De Luca et al. 2006). Ce polymorphisme serait également impliqué dans la vulnérabilité à plusieurs addictions, dont l'alcoolodépendance et les troubles du comportement alimentaire (Feinn et al. 2005; Bleich et al. 2007; Monteleone et al. 2006), et dans des réponses agressives exagérées chez des sujets soumis entre autre à des conditions de vie stressantes au cours du développement (Takahashi et al. 2011;

Suomi 2005). Enfin, un déficit en sérotonine étant associé avec la précocité de l'âge de début de consommation et une personnalité impulsive et antisociale, quelques équipes ont étudié ce polymorphisme chez des alcoolodépendants à risque élevé de comportements violents. Elles ont entre autre retrouvé davantage de sujets homozygotes pour l'allèle court dans des populations de *binge drinkers* par rapport à des alcoolodépendants non *binge drinkers* (Matsushita et al. 2001), ainsi qu'une fréquence de l'allèle S plus importante chez des sujets répondant aux critères de l'alcoolisme de type II par rapport aux alcooliques de types I (Feinn et al. 2005; Hallikainen et al. 1999). Beaucoup moins étudié sur le plan clinique, un second VNTR, localisé dans l'intron 2 du gène *SLC6A4*, agirait également comme un régulateur transcriptionnel, l'allèle portant 10 répétitions codant pour une protéine ayant de moins grandes capacités de transport que l'allèle possédant 12 répétitions (Søeby et al. 2005). Bien que peu d'études aient été publiées à ce jour, la répartition des différents allèles issus de ce VNTR serait variable selon la population d'alcoolodépendants étudiée (avec ou sans personnalité antisociale par exemple) (Reese et al. 2010), et des variations d'expression et/ou d'activité du transporteur de la sérotonine pourraient résulter d'un possible effet combiné du VNTR de l'intron 2 au 5-HTTLPR (Hallikainen et al. 1999).

D'autres polymorphismes touchant les acteurs de la neurotransmission de 5-HT peuvent également être évoqués, comme ceux affectant les gènes codant pour les tryptophane hydroxylases 1 et 2 (*TPH1* et *TPH2*), où des associations plus ou moins significatives ont pu être établies entre des variations de séquence et des critères de l'alcoolisme de type II, tels que l'âge précoce de début de consommation et une personnalité antisociale (Hill et al. 2002; Chung et al. 2005).

Les publications citées précédemment ont démontré l'association de variants génétiques affectant la voie de la sérotonine avec les troubles du comportement sous alcool. Ces études font cependant référence à un très grand nombre de critères en relation plus ou moins directe avec l'alcoolodépendance, et ne sont donc pas spécifiquement en lien avec les troubles du comportement de type agressivité et impulsivité survenant à court terme après ingestion d'alcool. Dans ce contexte, le gène codant pour la monoamine oxydase A (**MAOA**) semble actuellement le meilleur gène-candidat pour expliquer la susceptibilité d'origine génétique de certains individus aux comportements agressifs (Heinz et al. 2011). La MAOA est une enzyme mitochondriale métabolisant les neurotransmetteurs de type monoamine, comme la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine. Des expérimentations menées sur des souris KO pour le gène de la MAOA ont démontré que la présence de cette enzyme dans l'organisme est nécessaire au contrôle du stress et de l'agressivité (Cases et al. 1995). Bien que l'absence totale d'expression de ce gène soit rare chez l'Homme, une mutation ponctuelle affectant l'exon 8 et associée à un déficit total d'activité

enzymatique, est en relation avec une personnalité de type *bordeline* et des tendances criminelles chez des hommes appartenant à la même famille (Brunner et al. 1993), et est également retrouvée chez des individus alcooliques avec personnalité antisociale (Parsian 1999).

Le polymorphisme le plus étudié concernant ce gène est un VNTR fonctionnel affectant la région promotrice (**MAOA-LPR**), pour lequel un variant allélique est associé à une augmentation de l'expression du gène (allèle **MAOA-H**), et un autre variant à une diminution de l'expression (**MAOA-L**) (Sabol et al. 1998). Comme pour la mutation affectant l'exon 8, plusieurs observations issues d'études récentes suggèrent que l'allèle MAOA-L est associé à l'agressivité et à un comportement violent (Buckholtz & Meyer-Lindenberg 2008; Raine 2008; Craig 2005), mais d'autres études concluent à une telle association pour l'allèle MAOA-H (Manuck et al. 2000). La divergence des résultats de ces études pourrait s'expliquer par l'hétérogénéité des populations étudiées et des critères pris en compte (Tikkanen et al. 2010). En effet, en subdivisant les différents types d'agression en fonction du degré d'impulsivité, il semblerait que le génotype MAOA-H soit en relation avec une agressivité de type impulsive (Tikkanen et al. 2009), tandis que le génotype MAOA-L est en lien avec les cas d'agression avec préméditation (Reif et al. 2007). Malgré ces résultats contradictoires, toutes ces études indiquent que les génotypes *MAOA* contribuent au comportement agressif et violent d'un individu (Nelson & Trainor 2007). De la même façon, le rôle de *MAOA* dans le développement d'une vulnérabilité à l'alcool reste obscur de par la divergence des résultats des études menées dans ce domaine, concluant à l'association des allèles MAOA-H ou MAOA-L avec un risque élevé d'alcoolisme, en relation ou non avec l'influence de facteurs environnementaux, comme des situations de stress (Guindalini et al. 2005; Ducci et al. 2008; Nilsson et al. 2008). De plus, le gène *MAOA* étant porté sur le chromosome X, les hommes ne présentent donc qu'un seul type d'allèle, et les deux allèles sont co-dominants en cas d'hétérozygotie chez les femmes, ce qui pourrait entraîner des différences de susceptibilité aux comportements agressifs entre les hommes et les femmes, en fonction du génotype. Par exemple, les hommes présentant le génotype MAOA-L seraient plus vulnérables à la maltraitance et aux abus subis pendant l'enfance que ceux avec le génotype MAOA-H, et développeraient plus fréquemment à l'âge adulte un comportement violent associé à une personnalité antisociale, suggérant un effet du génotype du gène *MAOA* sur le développement d'un comportement aversif en relation avec des facteurs environnementaux traumatisants chez les hommes (Kim-Cohen et al. 2006). De même, l'étude de Ducci portant sur des femmes abusées sexuellement pendant l'enfance a révélé que les victimes homozygotes pour l'allèle MAOA-L avaient une prévalence plus élevée d'alcoolisme associé à une personnalité antisociale par rapport aux victimes homozygotes pour l'allèle MAOA-H (Ducci et al. 2008).

Les variations de séquence du gène codant pour la catéchol-*O*-méthyltransférase (COMT) ont également été explorées pour comprendre la susceptibilité des individus à des maladies psychiatriques comme l'alcoolodépendance, en tenant compte, tout comme pour la MAO, de facteurs environnementaux, tels que l'influence parentale ou l'âge de début de consommation d'alcool (Ducci & Goldman 2008; Caspi et al. 2005). L'étude de la COMT en lien avec les processus addictifs est d'un vif intérêt, dans la mesure où cette enzyme catalyse la dégradation de la dopamine, dont elle module les taux au niveau du cortex préfrontal, région cérébrale présentant une faible densité en transporteur de la dopamine (DAT). Un polymorphisme commun, correspondant à une substitution d'une valine par une méthionine en position 158 (Val158Met), est responsable d'une variation d'activité de l'enzyme, l'allèle Val158 codant pour une protéine ayant une activité enzymatique 3 à 4 fois plus importante que celle codée par l'allèle Met 158 (Chen et al. 2004). Par conséquent, l'allèle Val158 serait un facteur prédictif d'un faible taux de dopamine dans le cortex frontal, en relation avec une diminution des fonctions cérébrales associées (Malhotra et al. 2002). A l'inverse, l'allèle Met158 serait associé non seulement à de meilleures capacités cognitives, mais également à une augmentation de l'anxiété et une diminution de la résilience face au stress, notamment chez les femmes (Enoch et al. 2003). Ainsi, les effets de ce polymorphisme sur les fonctions cognitives et la gestion du stress d'un individu en fonction de l'allèle considéré sont diamétralement opposés, et peuvent avoir des répercussions significatives dans un contexte d'alcoolodépendance (Ducci & Goldman 2008). Des travaux récents ont considéré le polymorphisme Val158Met comme un facteur de susceptibilité d'abus d'alcool chez des adolescents. En génotypant 285 participants âgés de 19 ans (130 garçons et 155 filles), les investigateurs ont constaté une consommation d'alcool plus importante chez les sujets homozygotes pour l'allèle Met158, pour qui l'implication des parents était faible, comparée aux adolescents présentant le même génotype mais mieux encadrés par l'autorité parentale. Cette association n'était par contre pas observée chez les porteurs de l'allèle Val158. Ces observations soulignent bien l'importance du contexte d'abus d'alcool dans une population donnée et la réalité des interactions gène-environnement (Laucht et al. 2011). Appliquées à une population d'adolescents, ces interactions sont d'une importance capitale puisqu'elles conditionneraient un début de consommation précoce, caractéristique de l'alcoolisme de type II, et donc potentiellement prédictif d'un endophénotype impulsif, désinhibé et *borderline*.

D'autres variants génétiques ont été étudiés dans le cadre des troubles du comportement sous alcool, mais à un moindre degré, et généralement dans un contexte général d'alcoolodépendance. On citera notamment des mutations affectant les gènes codant pour des sous-types de récepteurs GABA, présents sur le chromosome 5, et pour lesquels la banque de données du COGA (Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism) montre une possible association entre



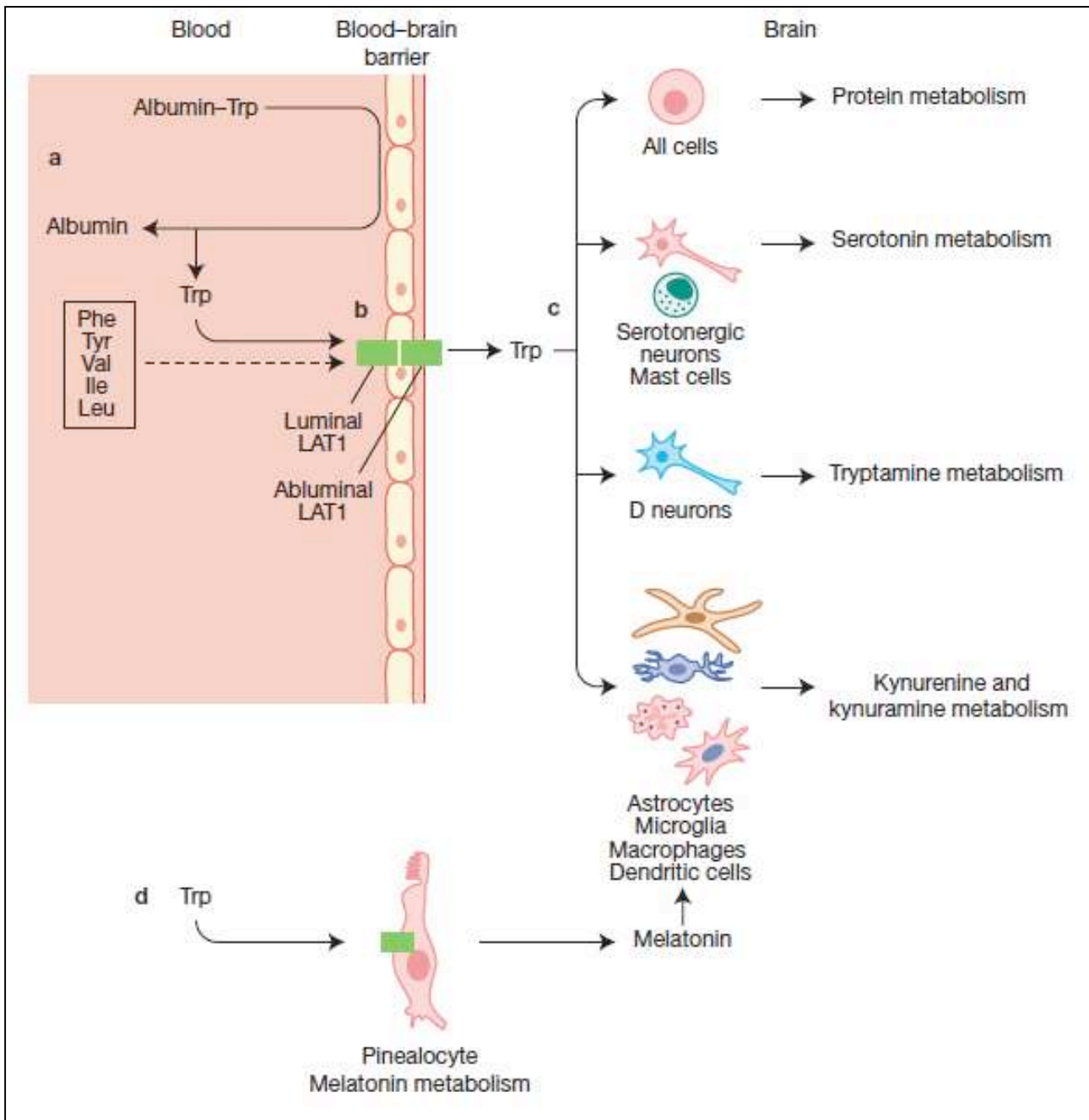
8 SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) présents sur le gène **GABRA1** et des critères de sévérité de l'alcoolisme : survenue de blackouts, âge au moment du premier épisode d'ébriété et niveau de consommation (Dick et al. 2006). Enfin, des études portant sur plusieurs autres polymorphismes ont montré une association positive avec des troubles du comportement et une alcoolodépendance, comme pour l'allèle A1 du polymorphisme TaqIA du gène **DRD2** dans une population d'adolescents hospitalisés pour des troubles psychiatriques (Esposito-Smythers et al. 2009), ou des polymorphismes sur le gène **CHRM2** codant pour le récepteur cholinergique muscarinique de type 2, en lien avec un déficit cognitif retrouvé chez des individus présentant un comportement impulsif, une désinhibition, ou une dépendance à l'alcool (Porjesz & Rangaswamy 2007).

## II.2 Métabolisme du tryptophane

L'exploration des neurotransmissions cérébrales et de certains processus hormonaux, essentiellement représentés par l'axe corticotrope, ont contribué à la compréhension des effets de l'alcool sur le comportement d'un individu. De plus, les informations issues des très nombreuses publications scientifiques abordant les addictions ou les neurosciences en général, ont d'ores et déjà permis de proposer des agents pharmacologiques dans le but de corriger certains dysfonctionnements des neurotransmissions cérébrales (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, benzodiazépines), et de mieux cibler la prise en charge de chaque patient en fonction de son contexte personnel. Cependant, les axes de recherche se concentrent principalement sur le traitement de la dépendance à l'alcool et il n'existe à ce jour aucun traitement spécifique dans le cadre des dysrégulations comportementales sous alcool, ni d'outils biologiques permettant d'évaluer la susceptibilité d'un individu à de telles complications. De plus en plus, de nouvelles voies métaboliques sont évoquées pour comprendre les troubles du comportement sous alcool. Parmi les pistes explorées actuellement, le métabolisme du tryptophane suscite un intérêt grandissant, en particulier dans le cadre des ivresses pathologiques, associant au cours d'alcoolisations massives aiguës, des comportements impulsifs irrépressibles et des troubles de la mémorisation de type blackout chez certains individus.

### 1. Présentation générale du métabolisme du Trp

Le tryptophane (Trp) est un acide aminé essentiel, apporté par l'alimentation. Sa principale utilisation est quantitativement dominante, puisque 95 % des apports en Trp sont consacrés à la synthèse du squelette polypeptidique des protéines. Le Trp non utilisé dans la synthèse protéique est métabolisé selon deux voies principales: seulement 1 % est transformé en **sérotonine**, tandis que près de 99 % sont métabolisés en composés appelés « **kynurénines** », en référence au métabolite central de la voie du même nom (**voie des kynurénines** ou kynurenine pathway ou KP) (Figure 6). Le rôle majeur de la voie de la sérotonine dans les rythmes biologiques et les fonctions cérébrales n'est plus à démontrer, et, en comparaison, les connaissances concernant la voie des kynurénines sont encore limitées, qu'il s'agisse de son implication dans la physiopathologie de diverses maladies, ou, plus généralement, de son rôle dans des processus physiopathologiques. En dépit de données encore dispersées, il est cependant établi que la KP conduit à la production de plusieurs métabolites neuroactifs, dont les variations de concentrations au niveau cérébral sont en relation avec un grand nombre de processus neurodégénératifs. Avec la biosynthèse de la sérotonine, la voie des kynurénines place ainsi le Trp dans une position stratégique dans les processus cérébraux et dans le développement de pathologies neurologiques et psychiatriques.



**Figure 6. Schéma général du transport et du métabolisme du tryptophane dans le SNC.**

(a) La majorité du tryptophane (Trp) circulant est lié à l'albumine plasmatique; la dissociation du complexe Trp-albumine est facilitée grâce son interaction avec le glycocalyx de la membrane endothéliale. (b) Le Trp libre traverse la BHE *via* le transporteur d'acides aminés de type LAT1, et ceci en compétition avec d'autres acides aminés, comme la tyrosine (Tyr), la valine (Val), la phénylalanine (Phe), l'isoleucine (Ile), et la leucine (Leu). (c) Une fois dans le cerveau, le Trp est capté par tous les types cellulaires pour la synthèse protéique et par des cellules spécifiques pour la synthèse de composés neuroactifs, à savoir la sérotonine (neurons sérotoninergiques et cellules mastocytaires), la tryptamine (neurons « D ») et les kynurénines (astrocytes, macrophages, cellules microgliales et cellules dendritiques). (d) La mélatonine, synthétisée dans la glande pinéale (non protégée par la BHE), est impliquée dans des voies de signalisation neuronales *via* des récepteurs couplés à des protéines G, et possède également des propriétés antioxydantes, et sert aussi pour la synthèse d'autres molécules aux propriétés antioxydantes, notamment *via* les kynuramines. D'après Ruddick et al. (2006)

### Rappels sur la voie sérotoninergique

La sérotonine est synthétisée à la fois au niveau du SNC (noyaux du raphé), et également en périphérie. La première étape limitante de cette synthèse est l'hydroxylation du tryptophane apporté par l'alimentation, en 5-hydroxytryptophane (5-HTP), sous l'action de la tryptophane hydroxylase (TPH). Cette enzyme existe sous deux isoformes, TPH1 (exprimée dans la rate, le thymus, et la glande pinéale), et TPH2 (exprimée dans le cerveau, et notamment au niveau du tronc cérébral) (Walther & Bader 2003). Le 5-HTP subit ensuite une décarboxylation par la décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC), qui conduit à la formation de 5-hydroxytryptamine ou sérotonine (5-HT).

Dans la glande pinéale, la sérotonine est acétylée par la sérotonine-*N*-acétyltransférase, puis méthylée en mélatonine sous l'action de l'hydroxyindole-*O*-méthyltransférase (HIOMT). Dans les autres tissus, la dégradation de la sérotonine fait intervenir la MAOA, qui catalyse la désamination oxydative de la chaîne aminée latérale. Le 5-hydroxyindol-3-ylacétaldéhyde (5-HIAC) ainsi formé est oxydé par une aldéhyde déshydrogénase en acide 5-hydroxyindol-3-ylacétique (5-HIAA) qui est excrété dans les urines (Figure 7).

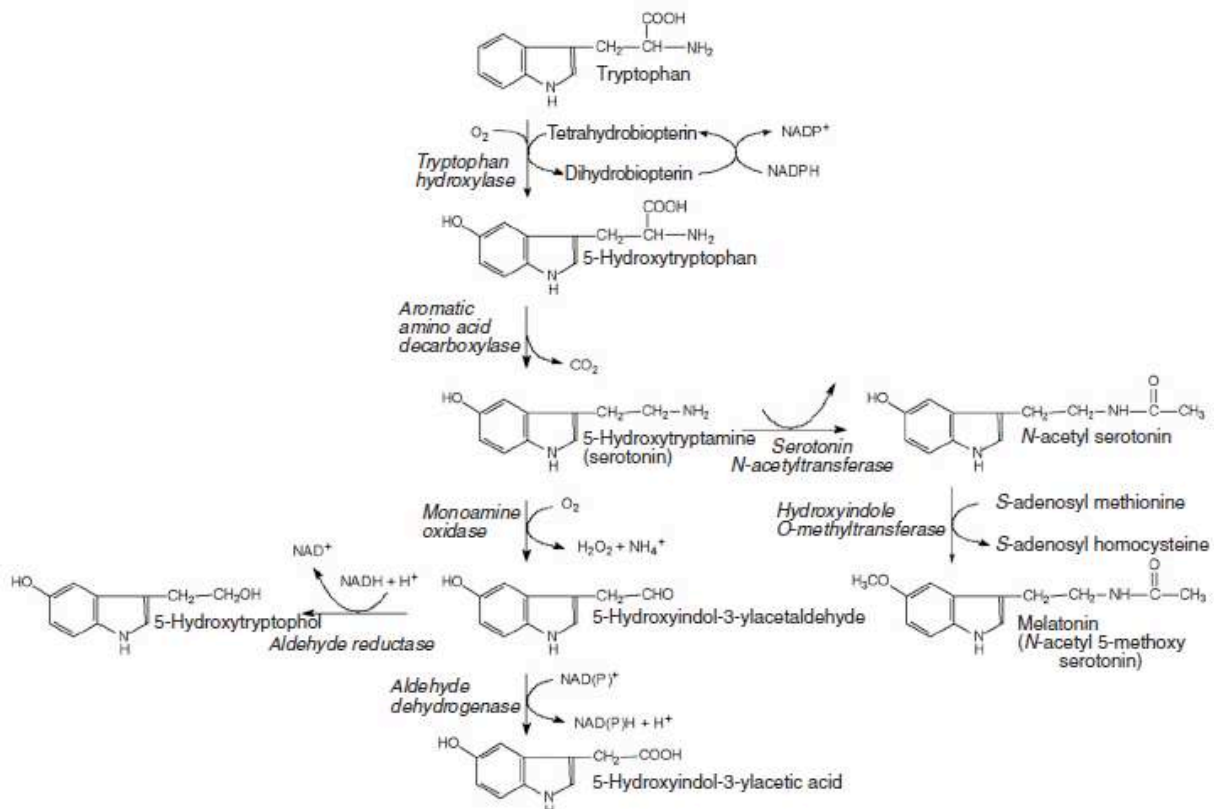


Figure 7. Voies de synthèse et de catabolisme de la sérotonine. D'après Badawy (2002)

Une fois synthétisée dans les neurones, la 5-HT est stockée dans des vésicules, puis libérée dans la fente synaptique sous l'effet de potentiels d'action. La 5-HT est alors re-captée au niveau pré-synaptique par un transporteur spécifique, le 5-HTT, ou détruite par la MAOA, ou encore va se fixer sur des récepteurs. Au moins 14 types de récepteurs à la 5-HT ont été identifiés, répartis en 4 catégories. La plupart d'entre eux sont post-synaptiques. Quelques sous-types de récepteurs sont localisés au niveau pré-synaptique, où ils exercent un contrôle inhibiteur de la neurotransmission sérotoninergique (Barnes & Sharp 1999).

Bien que quantitativement minoritaire, la voie de la sérotonine exerce un rôle prépondérant au sein du SNC, puisqu'elle conduit à la production d'un neurotransmetteur impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques essentielles, telles que la sexualité, la douleur, la régulation thermique, le sommeil, l'appétit, la fuite ou le stress, ainsi que dans la physiopathologie de nombreux troubles psychopathologiques, en particulier, la dépression.

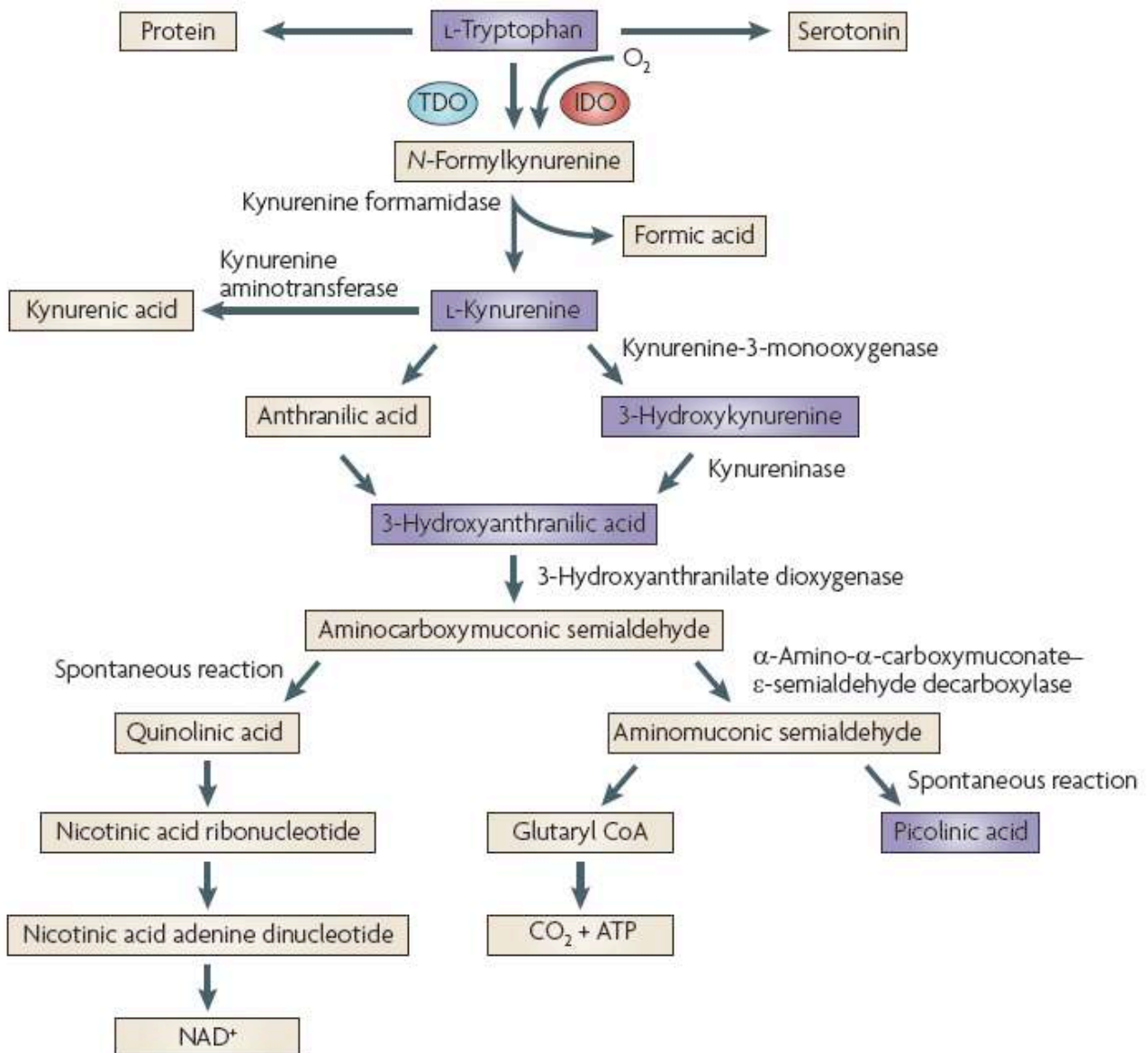
#### *Voie des kynurénines*

La KP est une cascade métabolique qui conduit à la formation de nicotine adénine dinucléotide (**NAD**) et de NAD phosphate (**NADP**) (Vamos et al. 2009).

Deux enzymes hème-dépendantes catalysent le clivage oxydatif du noyau indole du *L*-Trp pour former la *N*-formylkynurénine : la tryptophane 2,3-dioxygénase (**TDO**) et l'indoleamine 2,3-dioxygénase (**IDO**). Cette réaction constitue la première étape limitante de la voie des kynurénines, faisant de TDO et IDO **deux enzymes-clés** du métabolisme du Trp, qui limitent la disponibilité du Trp pour la biosynthèse de 5-HT. **TDO est principalement exprimée dans le foie**, mais est également exprimée dans d'autres tissus comme le cerveau, la peau et l'utérus (Doherty et al. 2011). **IDO** est, quant à elle, **plus largement exprimée** dans les tissus extra-hépatiques, notamment dans le cerveau, les macrophages, les poumons et le placenta, et présente une spécificité de substrat plus faible que TDO, reconnaissant un certain nombre de composés supplémentaires comme le *D*-Trp, la sérotonine et la mélatonine (Schwarcz & Pellicciari 2002). Plus récemment, une troisième enzyme, INDOL1 ou **IDO2**, a été identifiée. Le gène codant pour IDO2 est localisé à proximité du gène *IDO1* chez l'Homme et la souris. Les fonctions de ces deux enzymes semblent identiques, mais leurs localisations tissulaires diffèrent, IDO2 étant exprimée majoritairement dans le rein, l'épididyme, le foie et le pancréas, alors qu'IDO1 semble être plus ubiquitaire (Ball et al. 2009; Metz et al. 2007; Witkiewicz et al. 2009; Murray 2007).

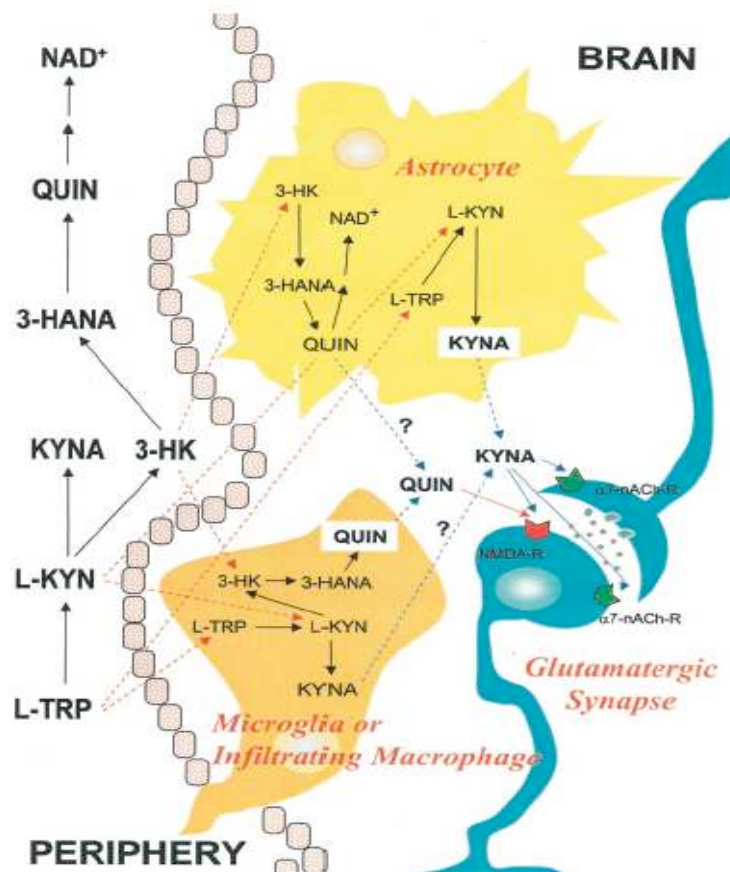
Après ouverture du noyau indole du Trp par TDO et IDO, la kynurénine formamidase convertit rapidement et presque complètement la *N*-formylkynurénine en *L*-kynurénine (**L-KYN**). La *L*-KYN est présente dans le sang et dans les tissus périphériques, et est également retrouvée dans le cerveau, car elle traverse facilement la BHE grâce au transporteur

d'acides aminés de type LAT (Large Neutral Amino Acid). Dans le cerveau et en périphérie, la *L*-KYN est métabolisée sous l'action de trois enzymes distinctes : (1) la kynurénine 3-hydroxylase ou kynurénine-3-monooxygénase (KMO) qui conduit à la production de 3-hydroxykynurénine, (2) la kynuréninase qui forme l'acide anthranilique, et (3) la kynurénine aminotransférase (KAT) qui permet la production d'acide kynurénique (Erhardt et al. 2009). La *L*-KYN sert de source commune à la synthèse de trois métabolites neuroactifs majeurs: l'acide quinolinique (**QUIN**), l'acide kynurénique (**KYNA**), et la 3-hydroxykynurénine (**3-HK**) (Figure 8).



**Figure 8. Voie des kynurénines.** D'après Löb et al (2009)

KMO présente la meilleure affinité pour la *L*-KYN, suggérant que dans des **conditions physiologiques normales**, la kynurénine est essentiellement métabolisée en **3-HK** (Erhardt et al. 2009). Les KAT sont présentes dans les cellules d'origine monocyttaire (Guillemin et al. 2001), les deux principales, KATI et KATII, étant préférentiellement exprimées dans les cellules gliales, et en quantité moindre, mais néanmoins substantielle, dans les mitochondries des astrocytes (Okuno et al. 1991; Du et al. 1992). Dans le cerveau, la quantité de KYNA et de QUIN produite est dépendante du type cellulaire concerné, puisque l'absence de kynurénine 3-hydroxylase dans les **astrocytes** conduit à la **production préférentielle de KYNA** (Guillemin et al. 2001). D'autre part, les **cellules microgliales**, particulièrement quand elles sont activées par des conditions inflammatoires locales, interagissent avec les macrophages infiltrés et sont responsables de la **principale production de QUIN cérébrale** (Chiarugi et al. 2001; Kita et al. 2002; Lehrmann et al. 2001) (Figure 9).



**Figure 9. Voies périphérique et cérébrale des kynurénines**

*L*-Trp : *L*-Tryptophane ; *L*-KYN : *L*-kynurénine ; 3-HK : 3-hydroxykynurénine ; 3-HANA : acide 3-hydroxyanthranlinique ; Quin : acide quinolinique ; NMDA-R : récepteur NMDA ; α7-nACh-R : récepteurs α7 cholinergiques nicotiniques. Les flèches en pointillé représentent des processus d'entrée ou de capture (en rouge), et de libération (en bleu) dans le cerveau. Les flèches pleines représentent les réactions enzymatiques (en noir), et la liaison d'agonistes (en rouge), et d'antagonistes (en bleu), à leurs récepteurs. D'après Schwarcz et Pellicciari (2002)

L'acide kynurénique agit principalement comme un antagoniste compétitif des récepteurs glutamatergiques de type **NMDA** en bloquant le site de son co-agoniste, la glycine (Kessler et al. 1989), et inhibe également de manière non compétitive les récepteurs cholinergiques nicotiques  $\alpha 7$  (Hilmas et al. 2001; Alkondon et al. 2004). KYNA serait ainsi associé à plusieurs fonctions neurologiques, telles que la perception sensorielle (Hajós & G Engberg 1990), le contrôle des convulsions et des crises d'épilepsie (Foster et al. 1984; Wu et al. 2000), et la prévention de processus dégénératifs ischémiques ou excitotoxiques (Hama et al. 2006; Gigler et al. 2007; Gellért et al. 2011). Ses propriétés antagonistes des récepteurs NMDA lui confèrent ainsi un rôle d'agent endogène **neuroprotecteur** capable de prévenir les dommages neuronaux liés à l'activation de ces récepteurs (Stone 2000; Stone & Darlington 2002; Vamos et al. 2009). **KYNA** modulerait également la **libération de dopamine** *via* les récepteurs cholinergiques et glutamatergiques, et ce, en fonction des régions cérébrales. En effet, une libération accrue de dopamine dans le mésencéphale et l'ATV est associée à des taux élevés de KYNA dans le cerveau de rat (Erhardt & Engberg 2002; Erhardt et al. 2009; Nilsson et al. 2006), et serait due au blocage des récepteurs NMDA par KYNA (Linderholm et al. 2007). D'autres études ont cependant montré qu'une administration locale de KYNA dans le striatum de rats diminue la libération de dopamine *via* le blocage spécifique des récepteurs nicotiques  $\alpha 7$  (Rassoulpour et al. 2005).

La fonction physiologique de **QUIN** a été suggérée grâce aux travaux de Lapin chez les rongeurs, qui a observé qu'une injection intraventriculaire d'**acide quinolinique** entraîne l'apparition de convulsions chez l'animal (Lapin 1978). Des études plus approfondies ont ensuite été menées et ont ensuite montré que QUIN active de façon spécifique les récepteurs NMDA, conduisant à une **excitation neuronale** (Stone & Perkins 1981) et à des **lésions axonales** dans le cerveau (Schwarcz et al. 1983). Il apparaît que les remarquables propriétés excitotoxiques de QUIN sont le résultat d'une combinaison de facteurs incluant (1) une saturation des capacités de dégradation de la QPRTase, malgré un mécanisme de capture efficace de QUIN extracellulaire (Rahman et al. 2009), (2) sa capacité à générer des espèces radicalaires (Santamaría et al. 2001), et (3) son pouvoir agoniste spécifique sur les sous-unités NR2A et NR2B des récepteurs NMDA (de Carvalho et al. 1996). La **3-HK**, précurseur de QUIN, et son métabolite, l'acide 3-hydroxyanthranilique, possèdent également des propriétés neurotoxiques. Contrairement à QUIN, ceux-ci n'interagissent pas directement avec des sites de liaison à des récepteurs, mais entraînent la mort des cellules nerveuses par la **production de radicaux libres** (Okuda et al. 1998; Stone & Darlington 2002; Schwarcz & Pellicciari 2002; Goldstein et al. 2000).



## 2. Modulation du métabolisme du Trp par les glucocorticoïdes

En fonction des conditions physiologiques, le métabolisme du tryptophane est régulé par divers médiateurs, et notamment par les glucocorticoïdes (GC), qui agissent à la fois au niveau de la sérotonine et au niveau de la voie des kynurénines.

En effet, divers modèles expérimentaux ont montré que les GC étaient capables d'inhiber des enzymes impliquées dans la synthèse de la 5-HT, comme l'arylalkylamine-*N*-acétyltransférase dans la glande pinéale, ou la TPH2 au niveau des noyaux du raphé, entraînant une diminution significative de la production de sérotonine cérébrale (Yuwiler 1989; Clark et al. 2008; Clark & Russo 1997). Par ailleurs, l'utilisation de dexaméthasone sur des cultures cellulaires conduit à une augmentation de l'expression du 5-HTT, pouvant être à l'origine d'une diminution de la neurotransmission sérotoninergique, effet attribué à la présence d'une séquence riche en dinucléotides de type GC dans la région promotrice du gène *SLC6A4* (Glatz et al. 2003).

A l'inverse, les GC activent certaines enzymes de la voie des kynurénines, entraînant de ce fait une diminution du Trp circulant (Lee et al. 2011). Ainsi, des études menées chez le rat ont montré que l'administration de dexaméthasone augmente l'activité hépatique de TDO (Danesch et al. 1983; Nakamura et al. 1987; Salter & Pogson 1985). La région promotrice du gène *TDO2*, qui code pour TDO, contient d'ailleurs des éléments de réponse aux glucocorticoïdes (Glucocorticoid Responsive Elements ou GRE), renforçant l'hypothèse d'un effet direct des GC sur la transcription et donc sur la synthèse de l'enzyme (Danesch et al. 1987; Comings et al. 1995). De même, l'activité d'IDO est augmentée sous l'effet de l'hydrocortisone ou de la dexaméthasone, et ce en présence de TNF- $\alpha$  et d'IFN- $\gamma$ , deux cytokines pro-inflammatoires connues pour induire l'activité de l'enzyme (Türck et al. 2005; Robinson et al. 2003).

## 3. Effets de l'alcool sur le métabolisme du Trp

### *Alcool et sérotonine*

Les effets **aigus** de l'alcool sur la sérotonine sont divergents et controversés dans la littérature, mais d'une manière générale, les modèles animaux utilisés dans différentes études, montrent une **augmentation de la synthèse, du turnover, et de l'activité sérotoninergique** dans le cerveau des rongeurs alcoolisés (LeMarquand, Pihl & Benkelfat 1994b). De même, chez l'Homme, les concentrations sanguines et urinaires de 5-HIAA augmentent après une dose unique d'alcool, indiquant une augmentation de la libération de 5-HT dans le SNC (LeMarquand, Pihl & Benkelfat 1994a). Cependant, les travaux de Badawy modèrent ces résultats, et montrent un effet biphasique de l'alcool sur la synthèse et le turnover de la 5-HT, avec une augmentation initiale des taux cérébraux, suivis d'une diminution en-dessous des valeurs basales, 7 à 8 heures après la prise d'alcool (Badawy & Evans 1976). Pour expliquer ce phénomène, les auteurs suggèrent des

variations de concentrations au niveau du Trp circulant, l'alcool augmentant, dans un premier temps, la concentration plasmatique du Trp libre, secondaire au déplacement du Trp de ses sites de fixation à l'albumine. Cette augmentation des taux plasmatiques entraîne ainsi un passage plus important de Trp à travers la BHE, et donc une augmentation du Trp cérébral, disponible pour la synthèse de la 5-HT. De la même façon, l'augmentation des taux plasmatiques de Trp se répercute au niveau du foie, et entraîne une activation de la TDO hépatique, expliquant ainsi des taux abaissés en 5-HT et en 5-HIAA cérébraux, la voie des kynurénines étant activée au détriment de la voie sérotoninergique.

La consommation **chronique** d'alcool conduit au développement d'une **tolérance**, résultat d'adaptations du SNC, qui constituerait un mécanisme de restauration d'une activité cérébrale normale, après des altérations induites par des expositions répétées à l'alcool (Lovinger 1997). Les effets de l'alcool à long terme sur la sérotonine donnent lieu à des résultats très divergents selon les études, en lien entre autre avec l'espèce utilisée dans les expérimentations, ou encore avec les outils biologiques utilisés pour mesurer l'activité de la voie sérotoninergique (Badawy 2002; LeMarquand, Pihl & Benkelfat 1994b). Cependant, la plupart des travaux observe une augmentation des taux cérébraux de 5-HT chez le rat, ainsi qu'une synthèse et/ou un turnover plus important. Ces variations sont, comme pour les effets aigus, attribuées à l'évolution des taux centraux et périphériques de Trp, et aux variations d'activité de TDO au cours d'une consommation à long terme (Badawy 2002). Chez l'Homme, des différences entre des sujets alcoolodépendants et des individus non dépendants sont également retrouvées, avec des taux cérébraux plus faibles de 5-HIAA chez les sujets consommateurs chroniques, indiquant des taux réduits de sérotonine dans le cerveau (Lovinger 1997; LeMarquand, Pihl & Benkelfat 1994a; Virkkunen et al. 1995). De la même façon, des rats appétents pour l'alcool (« alcohol preferring rat ») possèdent moins de neurones sérotoninergiques au niveau du raphé, comparés à des rats non appétents (« non-preferring rats »), pouvant ainsi expliquer les taux réduits de sérotonine et de ses métabolites dans le cerveau (Casu et al. 2004). Ces différences anatomiques pourraient d'ailleurs expliquer que la consommation répétée et massive d'alcool soit un moyen, chez certains individus, de « normaliser » leur taux de sérotonine cérébrale, puisque la consommation aiguë d'alcool est capable de l'augmenter.

Comme pour les effets aigus et chroniques, le syndrome de sevrage alcoolique est associé à des résultats controversés dans la littérature scientifique (LeMarquand, Pihl & Benkelfat 1994b). Cependant, les plupart des travaux concluent essentiellement à une diminution de la synthèse et du turnover de 5-HT dans le cerveau, en lien avec une diminution de la disponibilité du Trp pour le cerveau (Badawy et al. 1980). Là encore, ce phénomène serait en relation avec des

modifications de l'activité enzymatique de TDO, sous l'effet de l'alcool à long terme (Badawy 2002).

#### *Alcool et KP*

Comparée à la voie de la 5-HT, l'action de l'alcool sur la KP a été très peu étudiée, et ses effets sur la plupart des enzymes de cette voie ne sont pas connus. Cependant, comme suggéré précédemment, les modifications sérotoninergiques, au cours de consommations aiguë et chronique, et pendant le sevrage alcoolique, seraient en partie attribuables à des **variations d'activité de TDO**.

**En consommation aiguë**, plusieurs arguments suggèrent que l'alcool exerce un **effet biphasique** sur l'activité de TDO. En effet, Badawy et Evans observent une augmentation en 2 temps de l'activité de TDO après une injection intrapéritonéale de 4g/kg d'éthanol chez des rats Wistar mâles, avec une stimulation transitoire initiale suivie d'une augmentation majeure de l'activité (plus de 4 fois par rapport à l'activité basale). Ces variations d'activité de TDO affectent alors indirectement la biosynthèse de 5-HT, avec dans un premier temps, une augmentation du Trp libre dans le sérum, et de Trp, 5-HT et 5-HIAA dans le cerveau, et 8 h après injection, une nette diminution de tous ces paramètres en dessous des taux de base (Badawy & Evans 1976). En complément, Brodie et coll. ont montré que l'administration aiguë d'alcool augmente l'activité de la TDO hépatique et que l'alcool agit en stimulant l'axe corticotrope, cette stimulation étant abolie par un agent  $\alpha$ -bloquant (Brodie et al. 1961). Chez l'Homme, des doses modérées d'alcool (0,8 g/kg) données à des hommes volontaires sains en phase de jeûne entraînent une diminution significative du Trp sérique, de façon équivalente pour les formes libre et liée, illustrant typiquement l'augmentation d'activité de TDO observée chez l'animal (Badawy et al. 1995; Badawy et al. 2009).

Chez l'animal, le dosage des kynurénines urinaires après une dose de charge en Trp, chez des rats Wistar mâles rendus alcoolodépendants, suggère **qu'une consommation chronique tend à diminuer l'activité de TDO** (Badawy et al. 1979). Cette diminution serait attribuée à un mécanisme d'inhibition allostérique par le NADH et le NADPH (Cho-Chung & Pitot 1967), et non pas à une inhibition de la synthèse de TDO par les glucocorticoïdes, l'induction de l'enzyme par le cortisol chez des rats chroniquement alcoolisés demeurant inchangée (Badawy & Evans 1975). Les résultats observés chez l'Homme concordent avec ceux des études animales, Siegel et coll. n'observant, par exemple, aucune diminution des taux sériques de Trp chez des alcoolodépendants après une dose aiguë d'éthanol, comparée à la diminution des taux chez des volontaires sains, ce qui révèle là encore une diminution de l'activité de TDO (Siegel et al. 1964).

Enfin, en **période de sevrage**, il semblerait que l'activité de la TDO subisse un **effet rebond**. Chez des rats rendus dépendants, l'arrêt brutal de la consommation d'alcool entraîne une activité diminuée persistante pendant les 3 premiers jours, avec un retour à la normale à J5, et enfin

un rebond important à J8, puis un retour à la normale à J10 (Badawy & Evans 1975). Cet effet rebond semble être sous la dépendance d'un contrôle hormonal, puisque les variations d'activité enzymatique sont associées à des variations du même ordre de grandeur des taux sériques de corticostérone, suggérant une induction de l'activité par les GC (Badawy et al. 1980). L'hypothèse d'une **régulation de TDO par les GC** est renforcée par des études plus récentes, montrant une augmentation de l'expression de *TDO2* au cours du sevrage (Bano et al. 1996; Oretti et al. 2000). Chez l'Homme, Badawy et coll. ont observé, 24 heures après l'arrêt de la consommation d'alcool, une augmentation très importante de la concentration sérique de Trp chez les sujets alcooliques par rapport à une population contrôle, ainsi qu'une cortisolémie plus élevée, et ce juste avant ou au moment de l'apparition des premiers symptômes de sevrage (Badawy et al. 1998).

De plus, une augmentation de l'activité de TDO au cours du sevrage, ainsi qu'un déficit en 5-HT, souvent retrouvé chez les individus alcoolodépendants, est susceptible d'expliquer une partie des troubles comportementaux observés au cours de cette phase. En effet, une activité de TDO plus importante est susceptible d'augmenter significativement la production des métabolites neuroactifs de la KP, notamment de l'acide quinolinique, puissant agoniste des récepteurs NMDA, impliqué dans l'hyperexcitabilité neuronale et la neurotoxicité (Badawy 2002).

#### 4. Variabilité génétique du métabolisme du Trp et troubles du comportement

La majorité des études portant sur la variabilité génétique du métabolisme du Trp concerne les gènes codant pour les enzymes, transporteurs et récepteurs intervenant dans la neurotransmission sérotoninergique. Les données les plus documentées concernent d'ailleurs le polymorphisme 5-HTTLPR du gène *SLC6A4* codant pour le transporteur 5-HTT, et son rôle dans la susceptibilité aux troubles du comportement, notamment dans un contexte d'alcoolisation, n'est plus à démontrer (Feinn et al. 2005). D'autres polymorphismes affectant cette voie sont également suggérés pour évoquer une telle susceptibilité, et ont été discutés précédemment (cf. partie II.1).

En comparaison, très peu d'études, notamment à visée neuropsychiatrique, se sont intéressées à la variabilité génétique de la KP. Parmi les rares études publiées jusqu'à présent, on citera les récents travaux de Arefayene et coll., qui ont permis d'identifier 17 variations nucléotidiques ou SNP dans les 10 exons et les jonctions intron-exon d'*IDO1*, le gène codant pour IDO. Parmi ces mutations, deux d'entre elles (une mutation faux-sens Arg77His, et une délétion de 9 pb dans l'exon 7), aboutissent à une perte presque totale d'activité enzymatique *in vitro* (Arefayene et al. 2009). D'autres travaux, menés sur une cohorte de femmes enceintes, ont mis en évidence d'autres variations de séquence d'*IDO1* : une mutation silencieuse, une faux-sens, et une

délétion de 4 pb dans la région 5'-UTR (UnTranslated Region). Cependant, aucune étude fonctionnelle des 2 SNPs n'a été réalisée, et la délétion ne semble pas affecter *in vitro* l'expression du gène (Nishizawa et al. 2010). De plus, les études de ces différents polymorphismes ne concernent pas les troubles du comportement. Concernant le gène *TDO2*, des polymorphismes ont été identifiés au niveau de l'intron 6 de ce gène, et semblent associés à certains troubles psychiatriques et à l'abus de substances (Comings et al. 1996; Vasiliev et al. 1999). Enfin, la protéine IDO2 n'ayant été découverte que très récemment, seuls quelques SNP sur la région codante de son gène sont disponibles dans les banques de données, et aucune étude fonctionnelle de ces polymorphismes n'a encore été publiée à ce jour (Murray 2007).

Au regard des nombreuses données issues de l'étude du métabolisme du Trp, les arguments justifiant de son exploration, et plus particulièrement de la KP, en lien avec la consommation d'alcool, sont réels : (1) la KP interagit avec la dopamine et est en compétition avec la sérotonine, deux neurotransmetteurs-clés dans la physiopathologie de l'addiction à l'alcool, (2) certains de ses métabolites, en particulier KYNA et QUIN, sont neuroactifs et interagissent avec les récepteurs NMDA, impliqués notamment dans les fonctions cognitives, (3) l'activité de TDO est modulée par les glucocorticoïdes, hormones intervenant entre autre dans les effets de renforcement négatif et dans le développement d'un comportement agressif et impulsif, et (4) l'activité de TDO varie avec le mode de consommation d'alcool et les stades de l'alcoolodépendance. Ainsi, dans le contexte des dysrégulations comportementales sous alcool, la prise en compte de la KP dans des études humaines, animales, ou dans des travaux plus fondamentaux visant à identifier de nouvelles sources de variations interindividuelles, s'avère donc être une piste de choix pour la compréhension des mécanismes mis en jeu, voire pour le développement de nouvelles stratégies de prise en charge.

### III Travaux personnels

---

Chapitre 1 : Ivresses pathologiques et métabolisme du tryptophane : hypothèse mécanistique.

Impact of Tryptophan Metabolism on the Vulnerability to Alcohol-Related Blackouts and Violent Impulsive Behaviours (article 1)

Jean Vignau, Marion Soichot, Michel Imbenotte, Marie-Claudine Jacquemont, Thierry Danel, Michel Vandamme, Michel Lhermitte et Delphine Allorge

*Alcohol and Alcoholism*, 2010, 45(1):79-88

### Contexte:

La consommation aiguë d'alcool, notamment en grandes quantités, peut entraîner des comportements agressifs et impulsifs incontrôlés, à l'origine de violence et d'actes délictueux, voire criminels. Souvent, ces épisodes d'impulsivité et de violence sont suivis de troubles de la mémoire du type blackouts, résultant chez l'individu en une amnésie de ses actes et de son comportement au moment des faits. De tels épisodes sont plus connus sous le terme d'« ivresse pathologique » (IP), ou « ivresse alcoolique compliquée », et sont souvent associés à une hyper-alcoolisation de type *binge drinking*. Cependant, tous les consommateurs, et ce même en cas de *binge*, ne deviennent pas violents sous alcool, et ne font pas systématiquement des blackouts, ce qui implique l'existence d'une susceptibilité individuelle aux troubles du comportement sous alcool.

### Hypothèse:

L'hypothèse testée à travers ces travaux est celle évoquée par A. Badawy (2003) : celui-ci suggère en effet que la susceptibilité de certains individus à développer des comportements agressifs, voire des épisodes d'IP, en réponse à une prise aiguë d'alcool, pourrait être due à une activité plus importante de la TDO, à l'origine d'une diminution significative des concentrations de sérotonine dans le cerveau, cette déplétion en 5-HT étant capable de déclencher un comportement agressif.

En effet, l'agressivité et l'impulsivité au cours d'une imprégnation alcoolique sont généralement attribuées à un défaut de transmission sérotoninergique au niveau du cerveau, cette neurotransmission étant associée au contrôle de l'impulsivité et au maintien de l'humeur. Plusieurs auteurs ont ainsi suggéré que les perturbations au niveau de la 5-HT seraient la conséquence d'un défaut de disponibilité du tryptophane, son précurseur, au niveau cérébral. Celui-ci serait en effet métabolisé préférentiellement par la voie des kynurénines, suite à l'activation hépatique de la TDO sous l'effet d'une prise aiguë d'alcool. La pratique de *binge* d'alcool pourrait ainsi provoquer dans un premier temps une déplétion centrale aiguë de la neurotransmission sérotoninergique, responsable d'une perte de l'inhibition du comportement se manifestant par de l'impulsivité. Secondairement, l'augmentation d'activité de la TDO, enzyme-clé de la voie des kynurénines, produirait un afflux cérébral de dérivés kynuréniques, notamment d'acide kynurénique (KYNA), un puissant antagoniste des récepteurs NMDA qui est impliqué dans de nombreuses fonctions cérébrales, comme la cognition et la mémorisation. Ainsi, l'accumulation massive de KYNA dans le cerveau pourrait expliquer la survenue de l'amnésie post-critique, caractéristique des IP.

### Stratégie d'étude:

Pour tester cette hypothèse, et pour pallier à des raisons éthiques évidentes, l'activation de TDO secondaire à la prise aiguë d'alcool a été mimée par une dose de charge en tryptophane, celui-ci

induisant également l'activité de l'enzyme TDO. Les individus volontaires pour l'étude étaient des sujets alcoolodépendants (n = 31) admis en service d'addictologie, et placés en milieu contrôlé pour sevrage. Ces patients ont tout d'abord été séparés en 2 groupes (IP + et IP -), à l'aide d'un questionnaire visant à établir leur susceptibilité vis-à-vis des ivresses pathologiques (questionnaire BOVIB-Q pour Blackouts and Violent Impulsive Behaviours Questionnaire), et ont subi des tests psychométriques pour définir leur degré de dépression, d'anxiété, et d'autres traits de personnalité caractéristiques des addictions. Le test de charge en Trp a alors été effectué chez 9 patients de chaque groupe, environ deux semaines après le début du sevrage. Les taux plasmatiques de Trp et de kynurénine (Kyn) ont ensuite été mesurés par HPLC selon des procédures précédemment développées par les auteurs (Vignau et al. 2004), et l'activité de TDO a été estimée par le ratio [Kyn]/[Trp]. En parallèle, le génotypage du gène *SLC6A4* codant pour le transporteur 5-HTT a été effectué pour chacun des patients, et les polymorphismes 5-HTTLPR, rs25531 (substitution A>G dans l'allèle L du LPR) et le VNTR situé dans l'intron 2 ont ainsi été analysés. Ce génotypage a été appliqué aux 31 patients AD de notre cohorte et également à 49 ADN génomiques issus d'une banque de volontaires sains non AD, disponible dans notre laboratoire pour l'étude des polymorphismes génétiques en population générale.

### Résultats et discussion:

Comme pressenti par A. Badawy, il a été observé que chez les patients ayant une histoire personnelle d'ivresse pathologique (IP +), le test de charge en Trp provoque une synthèse plus rapide et plus ample de kynurénine par rapport aux patients ne rapportant aucun épisode de ce type (IP -), et ce malgré une consommation d'alcool majeure. Le génotypage du gène *SLC6A4* n'a montré, quant à lui, aucune association significative entre les polymorphismes étudiés et les critères retenus pour l'IP, résultat négatif probablement attribuable ici au faible effectif des populations étudiées. Ces travaux démontrent cependant la validité des critères retenus pour les ivresses pathologiques (BOVIB-Q) pour identifier des individus susceptibles de développer des troubles du comportement sous alcool, et apportent des arguments probants à l'hypothèse de A. Badawy. La susceptibilité de certains individus à une dysrégulation comportementale sous alcool pourrait alors s'expliquer, tout du moins en partie, par une variabilité au niveau des gènes codant pour des enzymes ou des transporteurs intervenant dans le métabolisme du Trp, et notamment du gène *TDO2*. L'étude des polymorphismes affectant des régions impliquées dans la régulation de l'expression de ce gène a d'ailleurs par la suite été initiée et fait l'objet des travaux présentés dans l'article 3.



Chapitre 2: étude de la variabilité génétique de la voie des kynurénines.

Identification of a Variable Number of Tandem Repeats Polymorphism and Characterization of LEF-1 Response Elements in the Promoter of the *IDO1* Gene (article 2)

Marion Soichot, Benjamin Hennart, Alaa Al Saabi, Audrey Leloire, Philippe Froguel, Claire Levy-Marchal, Odile Poulain-Godefroy et Delphine Allorge

*Plos One*, 2011, 6(9) : e25470

Characterization of functional polymorphisms and glucocorticoid responsive elements in the promoter of the human *TDO2* gene: potential implication in vulnerability to alcohol-induced behavioural disorders (article 3)

Marion Soichot, Arnaud Vaast, Jean Vignau, Michel Lhermitte, Franck Broly and Delphine Allorge

Manuscrit en préparation en vue de sa soumission à *Molecular Psychiatry*

## Contexte et hypothèse :

Les différences interindividuelles observées dans les dysrégulations comportementales sous alcool, notamment au cours d'épisodes d'ivresses pathologiques (IP), s'expliqueraient en partie par l'existence de polymorphismes affectant des gènes-clés du métabolisme de l'alcool et/ou des voies dopaminergique et sérotoninergique. Une telle susceptibilité génétique pourrait également concerner le métabolisme du tryptophane (Trp), celui-ci étant en effet le précurseur non seulement de la sérotonine, neurotransmetteur impliqué dans le contrôle de l'impulsivité, mais aussi de la kynurénine et de ses dérivés, dont certains présentent des propriétés neuromodulatrices impliquées dans les phénomènes de mémorisation. Ainsi, nous émettons l'hypothèse que des polymorphismes affectant des gènes-clés du métabolisme du Trp puissent être à l'origine de variabilités d'intensité de la voie sérotoninergique et/ou de la voie des kynurénines, et être responsable de la survenue d'IP chez des individus à risque.

## Stratégie d'étude :

L'analyse structurale et fonctionnelle des promoteurs des gènes *IDO1* et *TDO2*, codant respectivement pour l'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO) et la tryptophane 2,3-dioxygénase (TDO), enzymes catalysant la première étape limitante de la voie des kynurénines, a été réalisée par séquençage direct à partir d'échantillons d'ADN génomique issus de 41 volontaires sains d'origine caucasienne et des 31 patients AD décrits précédemment. L'analyse de ces gènes a été débutée par l'étude de leur promoteur, région susceptible de présenter des polymorphismes à l'origine de variations d'expression génique.

Les conséquences fonctionnelles des polymorphismes identifiés ont été étudiées, d'une part *in silico* à l'aide d'un logiciel de prédiction des sites de reconnaissance de facteurs de transcription (MatInspector) et, d'autre part, *in vitro* par mesure de l'activité transcriptionnelle vis-à-vis d'un gène rapporteur, celui de la luciférase, après transfection dans des modèles cellulaires adaptés, ainsi que par des techniques d'immunoprécipitation de la chromatine.

## Résultats et discussion :

L'étude de la région promotrice du gène *TDO2* a permis (1) d'identifier 12 polymorphismes, dont deux correspondent à des nouvelles mutations non répertoriées dans les banques de données et (2) de caractériser des éléments de réponse aux glucocorticoïdes (GRE). Les polymorphismes affectant les GRE identifiés entraînent une variation significative de l'activité promotrice de *TDO2* en présence de dexaméthasone dans 2 lignées cellulaires, A549 et HepG2, et la confrontation des données *in vitro* et *in silico* relatives aux GRE ont révélé l'importance fonctionnelle d'un GRE

précédemment décrit dans la littérature (Comings et al. 1995), en comparaison avec les GRE prédits *in silico*.

L'étude de la région promotrice d'*IDO1* a mis en évidence un polymorphisme de répétition du type VNTR, non précédemment décrit, présent sous 2 versions alléliques, désignées arbitrairement \*V1 (1 répétition) et \*V2 (2 répétitions). L'analyse fonctionnelle *in vitro* a permis de confirmer l'activité promotrice de la région étudiée, mais n'a pas montré de différence significative d'activité transcriptionnelle entre \*V1 et \*V2, avec ou sans stimulation par des inducteurs de l'expression d'*IDO1* (IFN- $\gamma$  et/ou TNF- $\alpha$ ). Cependant, l'analyse *in silico* du VNTR a révélé que celui-ci double un site de fixation pour le facteur de transcription LEF-1 (lymphoid enhancer-binding factor 1), un des acteurs majeurs de la voie de signalisation Wnt, suggérant ainsi de nouveaux mécanismes de régulation de l'expression d'*IDO1*.

L'analyse des régions promotrices de *TDO2* et *IDO1* a permis d'identifier de nouveaux polymorphismes, dont certains sont fonctionnels et/ou affectent des éléments de réponse à des facteurs de transcription régulant leur expression ; ces polymorphismes représentent ainsi des éléments de variabilité du métabolisme du Trp, et donc des facteurs potentiels de vulnérabilité aux troubles du comportement sous alcool.

Les travaux relatifs aux gènes *IDO1* et *TDO2* sont présentés respectivement dans les articles 2 et 3.

## IV Discussion générale

---

Si les mécanismes pharmacologiques à l'origine des effets de renforcement positif et négatif de l'éthanol ont été largement étudiés dans la littérature, très peu d'informations sont actuellement disponibles concernant le lien entre l'alcool et les comportements violents. Pourtant, plus de la moitié des crimes violents, comme les homicides ou les agressions sexuelles, implique la présence de l'alcool chez l'agresseur et/ou la victime (Roizen 1997). Les effets aigus de l'alcool sur le comportement d'un individu ont été étudiés en laboratoire, grâce à des mises en situations où les individus consomment de l'alcool, puis sont soumis à des provocations de type chocs électriques ou extorsion fictive d'argent, permettant d'évaluer le degré d'agressivité du sujet. Ces tests ont été retranscrits dans des méta-analyses qui ont montré que l'intoxication par l'alcool joue un rôle fondamental dans l'expression d'un comportement agressif, en induisant ou aggravant ce comportement **chez certains individus, et dans certaines situations** (Zhang et al. 1997; Bushman 1997; Bushman 1993).

Parmi ces situations, la consommation d'alcool sous forme de *binge* est actuellement de plus en plus préoccupante. En effet, la consommation d'alcool en grandes quantités et de façon express, dans le but d'une ivresse rapide, est en plein essor, notamment dans les populations étudiantes, et est bien souvent à l'origine d'ivresses alcooliques compliquées ou ivresses pathologiques (IP), matérialisées par des accès violents impulsifs, suivis d'une amnésie postcritique (amnésie antérograde ou blackout). Dans ce contexte, l'hypothèse d'un dérèglement du métabolisme du Trp représente une piste de choix, puisqu'il expliquerait la désinhibition comportementale et l'impulsivité, secondaire au déficit de la voie de la sérotonine, et également les troubles de la mémorisation, suite à l'activation de la voie des kynurénines (KP) et à l'accumulation d'acide kynurénique (KYNU) dans le cerveau. Pour explorer cette hypothèse, et rechercher des facteurs de vulnérabilité aux IP en lien avec le métabolisme du Trp, des patients alcoolodépendants (AD) en période de sevrage ont été recrutés et soumis à des tests psychométriques, mais aussi à un questionnaire créé spécifiquement à l'occasion de cette étude, visant à identifier des profils d'IP (BOVIB-Q), ainsi qu'à un test de charge en Trp (OTL), destiné à reproduire les effets métaboliques d'un *binge* d'alcool et à évaluer l'activité de l'enzyme TDO. Il a alors été observé que chez les patients ayant une histoire personnelle d'IP, l'OTL provoque une synthèse plus rapide et plus ample de kynurénine que chez les patients n'ayant eu aucun épisode de ce type malgré une consommation d'alcool majeure. Cette étude a ainsi démontré la validité du BOVIB-Q pour identifier des profils

d'IP chez des sujets AD, et a montré pour la première fois que les variations d'activité de TDO pourraient être associées à la survenue d'IP.

Les résultats de ces travaux sont cependant modérés par plusieurs éléments liés au protocole expérimental et au nombre de patients et d'échantillons biologiques disponibles. En effet, malgré les très nombreuses études associant le polymorphisme 5-HTTLPR, affectant le transporteur de la 5-HT, à l'alcoolodépendance, la comparaison des fréquences génotypiques et alléliques entre les AD et des volontaires sains, n'a pas permis, dans notre cohorte, d'établir de différences significatives entre ces deux populations. Ce constat pourrait en partie s'expliquer par le faible nombre de volontaires sains et de patients AD utilisés dans notre étude. En effet, dans la majorité des études, une corrélation entre la fréquence de l'allèle court du 5-HTTLPR et l'alcoolodépendance et les troubles du comportement associés, n'a été mise en évidence qu'à partir de grandes populations (Hallikainen et al. 1999; Herman et al. 2005; Feinn et al. 2005). Un **recrutement supplémentaire** de patients et de volontaires sains s'avère donc nécessaire pour affirmer ou non la corrélation entre le polymorphisme 5-HTTLPR et les IP, selon les critères cliniques et psychiatriques retenus dans notre étude.

Le protocole expérimental peut également être discuté, et on peut notamment s'interroger sur la capacité de l'OTL à reproduire les effets d'un *binge* d'alcool sur l'activité de la TDO, les mécanismes d'action de l'alcool et du Trp étant différents. En effet, le Trp entraîne une stabilisation de l'enzyme *via* une saturation de l'hème, et conduit ainsi à une activation de l'enzyme plutôt qu'à une véritable induction (Schimke et al. 1965). A l'inverse, la consommation aiguë d'alcool (d'éthanol) entraînerait une véritable induction de TDO, par un mécanisme probablement médié par les glucocorticoïdes (GC) (Badawy 2002; Brodie et al. 1961). Cependant, aucune autre technique plus adaptée et destinée à être utilisée chez l'Homme n'est disponible à ce jour, et l'utilisation d'éthanol reste difficilement envisageable pour des raisons éthiques évidentes, que les sujets soient ou non AD. Toutefois, Badawy et coll. ont étudié l'activité de TDO chez des volontaires non AD, recevant des doses variables d'éthanol sous forme de boissons alcoolisées. Deux heures après ingestion, on observait une augmentation du ratio [Kyn]/[Trp], et une augmentation des taux plasmatiques de kynurénine, traduisant une augmentation de l'activité de TDO chez ces sujets (Badawy et al. 2009). Ces résultats suggèrent donc que l'OTL et l'ingestion aiguë d'alcool entraînent des variations similaires de l'activité de TDO à court terme, légitimant ainsi l'utilisation de ce test dans notre étude. Enfin, pour s'affranchir d'un possible effet de l'AD, l'OTL devra également être effectué chez des sujets volontaires non AD, avec ou sans antécédents d'IP.

Malgré ces limites expérimentales, les résultats de nos travaux suggèrent fortement l'existence d'une prédisposition aux IP, qui pourrait être en lien avec des variations d'activité de la TDO. La

susceptibilité de certains individus à développer des IP pourrait alors s'expliquer par l'existence de polymorphismes affectant le gène *TDO2*, qui pourraient ainsi modifier significativement l'activité basale de TDO, ou l'induction de l'enzyme sous l'effet de l'alcool. Le ratio [Kyn]/[Trp] en condition basale étant équivalent parmi les individus avant l'OTL, la susceptibilité des individus aux IP, en lien avec ces polymorphismes, s'exprimerait davantage dans des conditions d'induction de la TDO.

Nos travaux se sont alors poursuivis par l'étude du promoteur de *TDO2*, région susceptible de présenter des polymorphismes à l'origine d'altération de l'expression génique. Le screening du promoteur par séquençage direct après amplification par PCR a ainsi permis d'identifier 12 polymorphismes, dont certains pouvaient affecter des éléments de réponse aux GC (GRE), prédits entre autre par des outils bioinformatiques. Les données obtenues *in vitro* à partir de constructions plasmidiques et de mesures d'activité luciférase ont alors confirmé pour la première fois, la présence de GRE dans la région promotrice du gène *TDO2* humain, et ont également montré que des combinaisons de polymorphismes au niveau du promoteur entraînaient des variations significatives de l'activité promotrice, et ce en présence de GC. Ces résultats révèlent donc l'existence d'une variabilité génétique de TDO, en lien avec des variations d'expression sous l'effet des GC, et renforcent ainsi l'hypothèse d'une vulnérabilité génétique aux troubles du comportement sous alcool. Cependant, ces données doivent être complétées par des études d'association entre ces polymorphismes et les critères d'IP, et nécessitent pour cela un recrutement supplémentaire de sujets IP + et IP -, aucune association significative n'ayant été retrouvée dans notre cohorte de départ, probablement en raison d'effectifs trop faibles. De plus, aucune corrélation n'a pu être établie entre les fréquences des polymorphismes et les concentrations plasmatiques basales de Trp et de Kyn, ni avec le ratio [Kyn]/[Trp], mais un recrutement supplémentaire de patients est nécessaire pour confirmer cette tendance. Au total, ces travaux semblent démontrer que les polymorphismes identifiés (1) n'entraînent pas d'effet significatif sur l'activité de TDO en condition basale (les dosages ayant été effectués 15 jours après l'arrêt de l'alcool, l'activité de TDO s'est normalisée) et (2) sont associés à des variations d'activité de TDO observées au cours de consommation aiguë ou chronique d'alcool, ou au cours du sevrage à court terme.

La variabilité de la KP, dans le cadre des troubles du comportement sous alcool, peut également être due à des polymorphismes affectant le gène codant IDO1 ou IDO, enzyme catalysant la première étape de cette voie, tout comme TDO. Les deux enzymes diffèrent entre autre par leur localisation tissulaire et leur régulation, TDO étant principalement modulée sous l'action des GC, et l'expression et l'activité d'IDO dépendant essentiellement de cytokines pro-inflammatoires (IFN- $\gamma$

et TNF- $\alpha$ ). De plus, IDO est impliqué dans les propriétés immunologiques de la KP, en inhibant la croissance d'organismes pathogènes, et en induisant une tolérance *via* la suppression des réponses immunitaires T-dépendantes. Pour rechercher des variations de séquences dans le promoteur d'*IDO1*, la même stratégie analytique que pour celle utilisée pour *TDO2* a été adoptée, et a ainsi permis d'identifier un polymorphisme de répétition de type VNTR (les allèles \*V1 et \*V2 portant respectivement une ou deux répétitions d'un motif de 24 pb). Contrairement à *TDO2*, ce polymorphisme ne modifie pas significativement l'activité promotrice d'*IDO1*, même en situation d'activation par l'IFN- $\gamma$  et le TNF- $\alpha$ . De plus, aucune corrélation entre ce VNTR et les critères d'IP (données non présentées dans l'article 2) n'a pu être établie, ni avec les taux plasmatiques de Trp, de Kyn, et le ratio [Kyn]/[Trp] chez des volontaires sains, tout sexe confondu. Cependant, certaines corrélations ont pu être mises en évidence, notamment entre le génotype \*V2/\*V2 chez des femmes issues d'une population de volontaires sains et des taux faibles de Trp circulant, suggérant que le VNTR identifié aurait un effet sur le métabolisme du Trp sous l'influence d'un environnement hormonal (Carretti et al. 2005). Comme précédemment, ces observations doivent être confirmées dans de plus grandes cohortes pour conclure ou non à l'absence d'association entre ce VNTR et des variations d'expression et/ou d'activité d'*IDO1*. La mise en évidence de ce VNTR a cependant révélé des sites de fixation non décrits pour le facteur de transcription LEF-1, élément-clé de la voie de signalisation Wnt, intervenant entre autre dans les processus de différenciation cellulaire, et dérégulée dans les processus tumoraux. Cette donnée suggère ainsi qu'une variation du nombre de sites LEF-1, due à ce VNTR, serait susceptible d'affecter l'expression d'*IDO1* dans certaines conditions pathologiques impliquant la voie Wnt. Ainsi, l'étude de la variabilité du métabolisme du Trp dans le cadre des dysrégulations comportementales sous alcool a permis indirectement l'identification de nouveaux aspects de régulation de la KP, en lien avec ses propriétés immunomodulatrices.

A terme, l'étude de la variabilité génétique du métabolisme du Trp dans le cadre des troubles du comportement sous alcool devra être appliquée aux autres gènes codant pour des enzymes, transporteurs ou récepteurs impliqués dans cette voie, et porter sur l'analyse complète de la séquence de chaque gène : les régions 5'- et 3'-UTR, les exons, et les introns. A ce jour, contrairement à la voie de la 5-HT, aucun polymorphisme affectant les acteurs de la KP n'a été décrit dans la littérature comme étant associé aux IP, une piste pourtant majeure dans la compréhension des facteurs de susceptibilité à de telles dysrégulations comportementales. Des travaux récents sur le gène codant la sous-unité 2A du récepteur NMDA démontrent cependant indirectement la nécessité de tels travaux dans l'avenir, en montrant une association entre une répétition d'un motif (GT) $_n$  dans la région promotrice du gène et l'alcoolodépendance (Domart et

al. 2011). Les épisodes de blackouts sous alcool étant en lien avec l'effet antagoniste de KYNA sur les récepteurs NMDA, ce polymorphisme serait susceptible d'entraîner des variations d'expression du récepteur ou d'affecter sa structure, qui pourraient intensifier les effets antagonistes de KYNA sur les récepteurs NMDA, et entraîner ainsi un risque plus important de blackouts. Pour confirmer cette hypothèse, l'analyse fonctionnelle de ce microsatellite doit être entreprise, en vue d'établir des corrélations avec la fonctionnalité du récepteur NMDA, et avec l'incidence de troubles de mémorisation chez des sujets IP +.

De la même façon, des variations affectant d'autres médiateurs interagissant avec la voie sérotoninergique et/ou la KP, sont susceptibles d'affecter indirectement le métabolisme du Trp, et de contribuer à l'instauration d'un terrain de vulnérabilité aux troubles du comportement sous alcool. Dans ce cadre, l'axe du stress et les cytokines pro-inflammatoires sont une piste de choix, puisqu'ils modulent l'activité d'enzymes-clés comme TDO, TPH2, IDO ou KMO (Danesch et al. 1987; Clark et al. 2008; Connor et al. 2008). L'étude récente de Kaur et coll. (2011) montre ainsi que l'activation des récepteurs CRF1 par le CRF, joue un rôle-clé dans la consommation d'alcool sous forme de *binge* chez la souris, et suggère, en lien avec des travaux précédents (Lowery et al. 2010), que l'axe du stress extrahypothalamique serait déterminant dans la phase de *binge*, contrairement à l'axe HPA. De même, une revue de la littérature concernant les principaux gènes de l'inflammation, et regroupant plusieurs méta-analyses, met en évidence une association significative entre le polymorphisme rs361525, une substitution G>A en position -238 sur le gène codant pour le TNF- $\alpha$ , et la dépendance et/ou l'abus d'alcool (Kebir et al. 2011). L'expérimentation animale, grâce à des modèles d'alcoolisation *in utero* ou de stress prénatal chez le rat (Van Waes et al. 2006; Rasmussen et al. 2000; Weinberg et al. 2008), représente également un outil de choix pour rechercher un terrain de vulnérabilité aux troubles du comportement sous alcool. En effet, l'exposition *in utero* à l'alcool et le stress prénatal entraînent tous deux des perturbations neurosensorielles au niveau du fœtus, qui, à l'âge adulte, se manifestent principalement par des troubles neuropsychiatriques, tels que la dépression, l'anxiété ou la schizophrénie (van Os & Selten 1998; Van den Bergh et al. 2008). En terme de vulnérabilité, il a également été démontré que les enfants issus de parents alcoolodépendants ont un risque significativement plus élevé de devenir alcoolodépendants que les enfants de parents non alcoolodépendants, avec une plus grande incidence de troubles psychiatriques (Nurnberger et al. 2004). Dans ce contexte, notre équipe et celle du Pr. Maccari (UMR8576) ont initié des travaux collaboratifs utilisant un modèle animal de stress prénatal, basé sur un protocole de stress de contention (PRS pour Prenatal Restraint Stress) expérimentalement validé (Maccari et al. 1995; Morley-Fletcher et al. 2003), en vue d'explorer le métabolisme du Trp et ses interactions avec les autres axes neuroendocriniens et les médiateurs de l'inflammation, chez des rats issus de mères stressées *versus* des rats issus de mères non stressées.



Le métabolisme du Trp étant susceptible d'interagir avec les axes de neurotransmissions cérébrales et l'axe corticotrope, une exposition à un stress prénatal pourrait perturber ces interactions, contribuant ainsi au développement d'une vulnérabilité à certains troubles psychiatriques, et notamment aux effets délétères de l'alcool à l'âge adulte. Une première étude, actuellement en cours de réalisation, est basée sur la mesure simultanée de l'expression de 47 gènes intervenant dans le métabolisme du Trp et dans les principaux axes de neurotransmission et de l'inflammation (tableau 2), à l'aide de la technologie des Taqman Low Density Arrays (TLDA). Cette analyse devrait ainsi permettre d'identifier des variations d'expression génique (1) impliquées dans le développement d'une vulnérabilité suite à un stress prénatal, et (2) contribuant à des réponses anormales face à des situations de stress à l'âge adulte, et donc prédisposant indirectement aux troubles du comportement déclenchés par divers stimuli, comme la consommation aiguë d'alcool.

Les études s'intéressant aux troubles du comportement sous alcool, dans une population de sujets donnée, sont presque tout le temps confrontées à un ensemble de critères cliniques liés à l'abus d'alcool, qui ne se limite pas aux troubles du comportement, mais qui inclut également la quantité d'alcool consommée quotidiennement ou au cours d'une seule occasion, la notion de dépendance si elle existe, une catégorisation de celle-ci (type I ou type II), et la présence de symptômes ou de maladies psychiatriques associés. Les observations issues de ces travaux sont alors souvent discutées dans le cadre plus général des **troubles liés à la consommation l'alcool** (Alcohol Use Disorder ou AUD). Ainsi, l'étude de la variabilité interindividuelle aux troubles du comportement sous alcool, et notamment concernant l'exploration du métabolisme du Trp, peut donner lieu à des données qui ne sont pas directement en lien avec les troubles du comportement, mais qui seraient davantage associées à d'autres symptômes, ou d'autres **endophénotypes** caractéristiques des AUD.

L'un des endophénotypes les mieux caractérisés dans le cadre des AUD est la **réaction aversive** d'un individu suite à la consommation d'alcool, qui se traduit par un flush cutané et un malaise généralisé. Ce tableau clinique traduit l'accumulation d'acétaldéhyde dans l'organisme, et est dû à des activités enzymatiques anormales des alcool- et/ou aldéhyde-déshydrogénases (ADH et ALDH), impliquées dans le métabolisme de l'alcool (Kimura & Higuchi 2011). Pourtant associé à un faible risque pour les AUD et pour la forte consommation d'alcool, une étude récente a cependant montré que la KP intervenait dans le mécanisme physiopathologique de cet endophénotype (Badawy, Bano & Steptoe 2011a; Badawy, Bano & Steptoe 2011b). En effet, l'administration de KYNA, de 3-HK ou de 3-HAA chez des rats inhibe significativement l'activité de l'ALDH, et ce même à faibles doses (de l'ordre de 1 mg/kg), et induit ainsi une aversion pour l'alcool chez ces animaux, du fait de l'accumulation d'acétaldéhyde (Badawy, Bano & Steptoe

2011a). Sur un plan thérapeutique, cette étude souligne l'intérêt potentiel de ces molécules dans le traitement de l'alcoolodépendance par une stratégie aversive ou antabuse, puisque leur administration chez l'animal, même à fortes doses (10 mg/kg), n'entraîne pas de toxicité notable, contrairement au disulfiram, qui inhibe l'activité de l'acétaldéhyde déshydrogénase (Chick 1999). Dans une deuxième publication associée à la précédente, les auteurs renforcent l'intérêt de l'exploration du métabolisme du Trp dans le cadre de l'aversion à l'alcool, avec l'association de Trp et de bensérazide, un inhibiteur de la kynuréninase, qui entraînerait les mêmes effets que précédemment (Badawy, Bano & Steptoe 2011b). Cette association constitue ainsi une stratégie thérapeutique prometteuse, et présente l'avantage d'être déjà disponible pour une utilisation clinique, contrairement aux trois métabolites précédents, qui nécessitent des études supplémentaires pour leur utilisation en clinique.

Si la réaction aversive pour l'alcool entraîne un risque très faible d'AUD, plusieurs autres syndromes, sous l'influence de facteurs génétiques, sont associés à un risque élevé de dépendance à l'alcool, notamment **les troubles de l'humeur et la schizophrénie**. Ces maladies sont étroitement liées aux AUD, probablement en raison de critères physiopathologiques communs, à savoir une réponse altérée aux situations de stress, un dysfonctionnement des neurotransmissions cérébrales, une altération du jugement vis-à-vis des comportements à risque, ou la volonté de certains individus de diminuer les symptômes de la maladie ou les effets indésirables des traitements par l'usage de substances psychoactives (Winokur et al. 1996; D'Souza et al. 2006; Mayfield et al. 2008).

Les résultats de nos premiers travaux concernant les IP ont ainsi révélé que les patients AD répondant aux critères d'IP présentent également des scores importants à l'échelle de dépression de Beck (Vignau et al. 2010). Plusieurs perturbations biologiques sont impliquées dans la physiopathologie de la **dépression**, comme l'atteste la grande diversité des molécules disponibles pour le traitement de cette maladie. Parmi les mécanismes incriminés, un déficit en sérotonine, secondaire à la dysrégulation de la KP, notamment au niveau des activités d'IDO et de TDO, expliquerait certains aspects génétiques et environnementaux de la dépression. En effet, la dépression serait en partie due à un dysfonctionnement du système immunitaire (Leonard 2000), altérant entre autre la KP, et plus précisément l'équilibre entre les fonctions neuroprotectrices de KYNA et les propriétés neurotoxiques de QUIN (Myint & Kim 2003; Myint et al. 2007). Ce déséquilibre survient au cours d'un état inflammatoire, qui se traduit par une augmentation des cytokines pro-inflammatoires dans l'organisme (dont l'IFN- $\gamma$  et le TNF- $\alpha$ ) (Pucak & Kaplin 2005), susceptibles d'activer plusieurs enzymes-clés comme IDO et KMO (Robinson et al. 2005; Mellor & Munn 1999). D'autre part, il est également établi que l'axe HPA est suractivé au cours de la dépression (Pariante & Lightman 2008), conduisant à des taux plasmatiques élevés de GC,

principaux inducteurs de l'activité de TDO (Badawy 2002), mais également inhibiteurs de TPH2 (Clark et al. 2008). La dérégulation du métabolisme du Trp, traduite par (1) une accumulation de GC qui inhibent la voie de la 5-HT et activent la KP *via* TDO, (2) une augmentation de l'IFN- $\gamma$  et du TNF- $\alpha$  qui induisent IDO et KMO, représente alors une étiologie potentiellement majeure de la dépression (Oxenkrug 2010). La susceptibilité de certains individus aux symptômes dépressifs pourrait ainsi s'expliquer par une variabilité du métabolisme du Trp et des médiateurs du stress et de l'inflammation cités précédemment. Une récente publication de Claes et coll. apporte d'ailleurs des arguments intéressants pour appuyer cette hypothèse, puisqu'elle met en évidence, grâce à une analyse haplotypique, 3 gènes candidats potentiellement impliqués dans le développement d'une dépression majeure, et codant respectivement pour TPH2, KMO, et KATIII (Claes et al. 2011). Sur le plan thérapeutique, les molécules actuellement utilisées dans le traitement de la dépression ont démontré des effets importants sur la KP, en modulant le ratio KYNA/3-HK. Dans les conditions physiologiques, la *L*-KYN est principalement métabolisée en 3-HK, en raison d'une meilleure affinité de KMO par rapport aux KAT et la kynuréninase (Erhardt et al. 2009). Au cours d'une dépression, la métabolisation de la *L*-KYN en 3-HK est accentuée, en raison de l'induction de KMO par les cytokines pro-inflammatoires, entraînant une diminution du ratio KYNA/3-HK. L'équipe de Kocki a démontré que certains antidépresseurs tels que la fluoxétine ou l'amitriptyline, agissant par des mécanismes différents sur les neurotransmissions cérébrales, induisent l'expression de KATI et KATII, et diminuent l'expression de KMO, entraînant ainsi une normalisation du ratio KYNA/3-HK (Kocki et al. 2011).

L'acide kynurénique serait également impliqué dans la physiopathologie de la **schizophrénie**. Cette hypothèse est suggérée par des taux élevés de KYNA dans le LCR de patients schizophrènes (en moyenne 1,7 nmol/L vs 1 nmol/L chez des individus contrôles) (Nilsson et al. 2005; Erhardt et al. 2007), et par des études impliquant un hypofonctionnement des récepteurs NMDA et des récepteurs cholinergiques nicotiques  $\alpha 7$  dans les déficits cognitifs observés au cours de la maladie (Kantrowitz & Javitt 2010; Adams & Stevens 2007). D'autres études apportent des arguments supplémentaires pour soutenir cette hypothèse, montrant une augmentation des taux d'ARNm de *TDO2* dans le tissu cérébral *postmortem* de patients schizophrènes (Miller et al. 2004; Miller et al. 2006), ainsi qu'une diminution de l'expression et de l'activité de KMO au niveau des champs frontaux de l'œil (Frontal Eye Field, FEF), une région du cerveau altérée au cours de la schizophrénie, et à l'origine de mouvements de poursuite oculaires anormaux, caractéristiques de la maladie (Wonodi et al. 2011). Une augmentation de l'expression de TDO, combinée à une diminution de l'activité de KMO, suggère donc une augmentation de la capacité du tissu cérébral à produire plus de KYNA en aval, ce qui accentuerait son action antagoniste sur les récepteurs

NMDA et nicotiques  $\alpha 7$ , et engendrerait des déficits cognitifs. Une variabilité d'ordre génétique de la KP en lien avec la schizophrénie est actuellement envisagée par plusieurs équipes, et des SNP sur le gène codant KMO pourraient être associés à la maladie (Aoyama et al. 2006; Holtze et al. 2011). Toutefois, certaines associations ne sont plus observées dans d'autres populations, ou n'étaient pas statistiquement significatives, la difficulté de reproduire certains résultats dans le cadre de la schizophrénie pouvant être attribuée à la nature complexe et polygénique de la maladie (Wonodi et al. 2011). Ainsi, l'association de ces SNP en lien avec la schizophrénie nécessite des études supplémentaires, probablement dans des cohortes de patients plus importantes et tenant notamment compte de l'ethnie des patients recrutés.

Certains endophénotypes, comme le faible niveau de réponse à la consommation, ou la réaction aversive à l'alcool, sont spécifiques aux AUD. D'autres endophénotypes, comme les troubles du comportement et de la personnalité, sont associés à l'abus de drogues en général (Mayfield et al. 2008). Ainsi, diverses substances psychoactives, consommées en même temps que l'alcool, peuvent interagir au niveau de neurotransmissions communes, sur l'axe du stress, mais également sur le métabolisme du Trp, et ainsi modifier les effets de l'alcool sur le comportement ou les fonctions cognitives d'un individu. L'étude des effets combinés de substances d'abus est d'une importance capitale en Santé Publique, notamment concernant **l'alcool et le cannabis**, puisque la consommation simultanée de ces deux substances est très fréquente dans les populations adolescentes (Patton et al. 1995), et serait responsable d'une perte de vigilance et des réflexes lors de la conduite automobile, à l'origine d'un grand nombre d'accidents de la route (Mura et al. 2006). De plus, les abus d'alcool et de cannabis sont tous deux responsables de déficits cognitifs et de troubles de mémorisation (White 2003; Iversen 2003), et leur administration combinée à des rats conduit à une altération synergique des capacités de mémorisation à moyen terme, ce qui suggère des mécanismes d'action communs au niveau des circuits cérébraux (Ciccocioppo et al. 2002). Cependant, si les auteurs supposent des effets sur les neurotransmissions glutamatergique et GABAergique, ces mécanismes restent actuellement non élucidés, et, au vu de notre hypothèse mécanistique sur les IP, pourraient faire intervenir KYNA, les récepteurs NMDA et les récepteurs nicotiques  $\alpha 7$ .

L'étude du métabolisme du Trp en lien avec la consommation simultanée d'**alcool et de nicotine** est également très intéressante, puisque ces deux substances psychoactives sont les plus consommées dans notre pays. De plus, l'alcool et la nicotine agissent tous deux sur les processus d'apprentissage et de mémorisation, mais en conduisant à des effets opposés. Ainsi, la nicotine améliorerait les performances d'animaux de laboratoire pour des tests de mémoire, augmenterait les

fonctions cognitives, et modulerait la potentialisation de l'hippocampe à long terme (Kenney & Gould 2008; Nakauchi et al. 2007). De plus, l'administration d'agonistes nicotiques chez des animaux corrigent les troubles de mémorisation induits par l'alcool (Gould et al. 2001). Sur le plan mécanistique, l'alcool et la nicotine agissent sur des cibles pharmacologiques communes appartenant à la voie glutamatergique, mais avec des mécanismes d'action différents. Ainsi, la consommation aiguë d'alcool bloque les récepteurs NMDA au niveau de l'hippocampe (White 2003), tandis que la nicotine augmente la neurotransmission glutamatergique hippocampique, probablement *via* les récepteurs nicotiques  $\alpha 7$  (Barik & Wonnacott 2009). Rezayof et coll. ont ainsi observé que l'administration de nicotine chez des souris entraîne une amélioration des troubles de mémorisation induits par l'alcool, et suggèrent que, sous l'effet de la nicotine, la libération du glutamate serait augmentée au niveau de l'hippocampe, activant les récepteurs NMDA et les récepteurs nicotiques  $\alpha 7$ , interférant ainsi avec les effets amnésiants de l'éthanol (Rezayof et al. 2010). Toutefois, l'implication d'autres neurotransmissions comme le GABA est également envisagée dans les interactions alcool-nicotine, ce qui sous-entend un mécanisme plus complexe qu'une simple dérégulation de la voie du glutamate. KYNU serait également un facteur important pour expliquer la modulation des fonctions de mémorisation sous l'effet de l'association alcool-nicotine, en raison de son action antagoniste des récepteurs NMDA et des récepteurs nicotiques  $\alpha 7$ , et de son accumulation supposée au cours d'épisodes d'alcoolisation massive aiguë.

Si le système du stress joue un rôle majeur dans le développement de troubles du comportement sous alcool, les **hormones sexuelles** peuvent également influencer l'agressivité d'un individu, en modulant, comme l'axe HPA, la synthèse de 5-HT (Simon et al. 2006). Ceci est tout d'abord suggéré par la présence de récepteurs pour la 5-HT, les estrogènes et les androgènes, dans des régions cérébrales impliquées dans les processus d'agression (Simerly et al. 1990; Mengod et al. 1996). De plus, une association entre la testostérone, la sérotonine, et l'alcool est observée dans plusieurs études (George et al. 2001; Kuepper et al. 2010), même si les mécanismes à l'origine de ces interactions, qui impliqueraient le transporteur 5-HTT et les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>2A</sub> (Fink et al. 1999; Flügge et al. 1998), restent mal connus actuellement. De la même façon, les estrogènes influent également sur la voie de la 5-HT à plusieurs niveaux : en effet, un traitement par estradiol altère la fixation de la 5-HT au récepteur 5-HT<sub>1A</sub> en modulant l'activité et/ou l'expression de la TPH et de 5-HTT (Pecins-Thompson & Bethea 1999; Bethea et al. 2000; Osterlund et al. 2000).

En parallèle, des données récentes soutiennent l'implication des hormones sexuelles dans le développement de troubles du comportement, *via* la modulation du métabolisme du Trp au niveau de la KP. En effet, plusieurs études mettent en évidence une induction d'IDO sous l'effet d'hormones sexuelles comme l'HCG (Hormone Chorionique Gonadotrophique) et les estrogènes

(Ueno et al. 2007; Zhu et al. 2007), démontrant ainsi une régulation hormonale de l'expression d'IDO (Soichot et al. 2011). De même, TDO présente un profil d'expression dépendant du cycle menstruel au niveau de l'endomètre, suggérant une modulation de l'enzyme par les hormones sexuelles (Tatsumi et al. 2000). Ainsi, de fortes doses d'estrogènes induisent l'activité de TDO, probablement *via* la libération de GC, alors qu'à des doses pharmacologiques, TDO serait inhibé. La progestérone et la testostérone modulent également l'activité de TDO, mais les effets sont variables selon les doses et les études considérées (Braidman & Rose 1971; Bender & Totoe 1984; Badawy 1988; Agarwal et al. 1979). L'ensemble de ces données converge donc vers des mécanismes indirects et complexes des hormones sexuelles sur la KP et le métabolisme du Trp en général, et constitue une piste de recherche originale dans la compréhension des troubles du comportement en fonction du sexe de l'individu, et notamment dans un contexte de consommation d'alcool.

**Tableau 2. Liste des gènes sélectionnés pour la configuration des Taqman Low Density Arrays.**

Les noms des gènes, leur symbole, leur séquence de référence Genbank (Accession Number), et la référence des tests Taqman (assay ID), sont indiqués dans ce tableau.

Gène	Symbole	Accession Number	Assay ID
<b>Voie des kynurénines</b>			
indoleamine 2,3-dioxygénase 1	IDO1	NM_023973.1	Rn00576778_m1
indoleamine-pyrrole 2,3 dioxygénase-like 1	IDO2	XM_001061228.2	Rn01482543_m1
tryptophan 2,3-dioxygénase	TDO2	NM_022403.1	Rn00574499_m1
kynureninase (L-kynurenine hydrolase) isoform a	KYNU	NM_053902.1	Rn00588108_m1
kynurenine 3-monooxygénase	KMO	NM_021593.1	Rn00572149_m1
kynurenine aminotransférase I isoform a	CCBL1	NM_001013164.3	Rn01439192_m1
kynurenine aminotransférase II	AADAT	NM_017193.1	Rn00567882_m1
kynurenine aminotransférase III isoform 1	CCBL2	NM_001015037.1	Rn01522582_m1
aspartate aminotransférase 2 precursor	GOT2	NM_013177.2	Rn00820736_g1
3-hydroxyanthranilate 3,4-dioxygénase	HAAO	NM_020076.1	Rn00571619_m1
quinolinate phosphoribosyltransférase	QPRT	NM_001009646.1	Rn01506918_g1
<b>Voie de la sérotonine</b>			
solute carrier family 7 member 5	SLC7A5	NM_003486	Rn00569313_m1
solute carrier family 7 member 8	SLC7A8	NM_012244	Rn00584909_m1
solute carrier family 3, member 2	SLC3A2	NM_002394	Rn01759899_g1
tryptophan hydroxylase 1	TPH1	NM_001100634.2	Rn01476869_m1
tryptophan hydroxylase 2	TPH2	NM_173839.2	Rn00598017_m1
solute carrier family 6 member 4	SLC6A4	NM_013034.3	Rn00564737_m1
monoamine oxydase A	MAOA	NM_033653.1	Rn01430950_m1
monoamine oxydase B	MAOB	NM_013198.1	Rn00566203_m1
5-hydroxytryptamine récepteur 1A	HTR1A	NM_012585.1	Rn00561409_s1
5-hydroxytryptamine récepteur 1B	HTR1B	NM_022225.1	Rn01637747_s1
5-hydroxytryptamine récepteur 2A	HTR2A	NM_017254.1	Rn00568473_m1
5-hydroxytryptamine récepteur 2B	HTR2B	NM_017250.1	Rn00568450_m1
5-hydroxytryptamine récepteur 2C	HTR2C (HTR1C)	NM_012765.3	Rn00562748_m1
<b>Voie de la dopamine</b>			
solute carrier family 6 member 3	SLC6A3	NM_012694.2	Rn00562224_m1
catechol-O-méthyltransférase	COMT	NM_012531.2	Rn00561037_m1
dopamine récepteur D1	DRD1A	NM_012546.2	Rn03062203_s1
dopamine récepteur D2	DRD2	NM_012547.1	Rn00561126_m1
DRD3 dopamine récepteur D3	DRD3	NM_017140.1	Rn00567568_m1

---

**Axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien**

---

corticotropin releasing hormone	CRH	NM_031019.1	Rn01462137_m1
CRF receptor 1	CRHR1	NM_030999.3	Rn00578611_m1
CRF receptor 2	CRHR2	NM_022714.1	Rn00575617_m1
arginine vasopressin	AVP	NM_016992.2	Rn00566449_m1
proopiomelanocortin	POMC	NM_139326.2	Rn00595020_m1
glucocorticoid receptor	NR3C1	NM_012576.2	Rn00561369_m1
oxytocin	OXT	NM_000915	Rn00564446_g1
oxytocin receptor	OXTR	NM_000916	Rn00563503_m1
arginine vasopressin receptor 1A	AVPR1A	NM_000706	Rn00583910_m1
arginine vasopressin receptor 1B	AVPR1B	NM_000707	Rn01490541_m1
11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1	HSD11B1	NM_181755	Rn00567167_m1
11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2	HSD11B2	NM_000196	Rn00492539_m1
mineralocorticoid receptor	NR3C2	NM_000901	Rn00565562_m1
melatonin receptor 1A	MTNR1A	NM_005958	Rn01488022_m1
melatonin receptor 1B	MTNR1B	NM_005959	Rn01447987_m1

---

**Gènes de référence**

---

ribosomal phosphoprotein	RPLP0	NM_022402.2	Rn00821065_g1
glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	GAPDH	NM_017008.3	Rn01775763_g1
peptidylprolyl isomerase A (cyclophilin A)	PPIA	NM_017101.1	Rn00690933_m1

---



## V Conclusion

---

Parmi les effets de l'alcool sur l'organisme, ceux affectant le métabolisme du Trp apparaissent d'une importance majeure pour comprendre les troubles neurocomportementaux et psychiatriques affectant certains consommateurs dans un contexte environnemental donné. Ce métabolisme représente donc une piste déterminante dans la prise en charge des AUD, tant sur le plan préventif que curatif. La déplétion en 5-HT constituant un élément déterminant dans les comportements agressifs induits par l'alcool, elle peut faire l'objet de **stratégies interventionnelles au sein de populations à risque**. Par exemple, des sujets présentant un déficit en 5-HT pourraient bénéficier d'un régime alimentaire visant à rétablir l'activité 5-HT, à travers une alimentation riche en hydrates de carbone, entraînant une augmentation de la disponibilité du Trp cérébral pour la biosynthèse de 5-HT, et en évitant une alimentation pauvre en protéines, responsable d'une diminution des taux de Trp cérébral (Madras et al. 1973; Møller 1985). L'adaptation de l'alimentation chez des sujets agressifs a d'ailleurs montré des résultats encourageants dans une population carcérale de jeunes adultes, dont le comportement antisocial s'améliorait sous l'effet d'un régime alimentaire composé de vitamines, minéraux, et d'acides gras essentiels (Gesch et al. 2002); ces observations nécessitent toutefois des études complémentaires pour confirmer un mécanisme d'action impliquant la modulation de la 5-HT (Badawy 2003). D'autres stratégies visant à potentialiser cette neurotransmission peuvent être évoquées, comme la pratique de l'exercice physique, connu pour augmenter les taux de 5-HT cérébral et améliorer les performances mentales (Newsholme et al. 1991; Blomstrand et al. 1997). Enfin, l'alternative médicamenteuse reste un outil de choix pour corriger le déficit en 5-HT, notamment grâce à l'efficacité reconnue de principes actifs inhibant la recapture de la sérotonine.

Si l'exploration de la neurotransmission sérotoninergique, dans le cadre des troubles du comportement sous alcool et des AUD en général, est très largement étudiée dans la littérature scientifique, l'évocation de la KP pour développer de nouvelles stratégies de prise en charge commence seulement à émerger dans la réflexion scientifique. Pourtant, l'hypothèse mécanistique des IP, qui implique les dérivés kynuréniques, met en avant des cibles potentielles pour (i) prévenir et/ou freiner la suractivation de la KP, (ii) empêcher le déséquilibre sérotonine-kynurénine, suite à un *binge* d'alcool. Plusieurs stratégies pharmacologiques dirigées sur la KP peuvent ainsi être évoquées : (1) l'inhibition de la TDO hépatique, induite par la prise aiguë d'alcool, (2) l'inhibition des KAT ou l'utilisation d'agonistes spécifiques des récepteurs NMDA, afin de prévenir

l'accumulation d'acide kynurénique et ses effets sur les processus de mémorisation, (3) l'antagonisme des GR pour inhiber l'induction de TDO par les GC.

La modulation de l'activité de la KP par des agents pharmacologiques offre également de nouvelles perspectives dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool, notamment grâce aux propriétés inhibitrices de certains dérivés kynuréniques sur les enzymes du métabolisme de l'alcool, ce qui permettrait d'envisager une thérapeutique aversive moins nocive que l'utilisation du disulfiram (Badawy, Bano & Steptoe 2011a; Badawy, Bano & Steptoe 2011b). Enfin, l'abus d'alcool peut être interprété comme une forme d'auto-médication pour traiter les symptômes de la dépression ou de la schizophrénie, et est particulièrement fréquent chez des individus présentant une vulnérabilité à ces maladies psychiatriques (Green 2006). La KP étant également perturbée au cours de ces maladies, les agents pharmacologiques ciblant cette voie auraient un intérêt à la fois dans le traitement de l'alcoolodépendance, mais également dans la prise en charge des comorbidités associées, ce que peu de traitements sont capables de faire à l'heure actuelle (Green 2006; Deas & Brown 2006; Wilens et al. 2008; Arnedt et al. 2007).

## VIRéférences bibliographiques

---

- Adams, C.E. & Stevens, K.E., 2007. Evidence for a role of nicotinic acetylcholine receptors in schizophrenia. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library*, 12, p.4755-4772.
- Agarwal, M.K., Sekiya, S. & Lazar, G., 1979. Search for antiglucocorticoid activity in rat liver in vivo. *Research in Experimental Medicine. Zeitschrift Für Die Gesamte Experimentelle Medizin Einschliesslich Experimenteller Chirurgie*, 176(2), p.181-192.
- Alkondon, M. et al., 2004. Targeted deletion of the kynurenine aminotransferase ii gene reveals a critical role of endogenous kynurenic acid in the regulation of synaptic transmission via alpha7 nicotinic receptors in the hippocampus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(19), p.4635-4648.
- Anisman, H. & Merali, Z., 1999. Understanding stress: characteristics and caveats. *Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 23(4), p.241-249.
- Aoyama, N. et al., 2006. Association study between kynurenine 3-monooxygenase gene and schizophrenia in the Japanese population. *Genes, Brain, and Behavior*, 5(4), p.364-368.
- Arefayene, M. et al., 2009. Identification of genetic variants in the human indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO1) gene, which have altered enzyme activity. *Pharmacogenetics and Genomics*, 19(6), p.464-476.
- Armario, A., 2010. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by addictive drugs: different pathways, common outcome. *Trends in Pharmacological Sciences*, 31(7), p.318-325.
- Arnedt, J.T. et al., 2007. An open trial of cognitive-behavioral treatment for insomnia comorbid with alcohol dependence. *Sleep Medicine*, 8(2), p.176-180.
- Badawy, A.A., 1988. Effects of pregnancy on tryptophan metabolism and disposition in the rat. *The Biochemical Journal*, 255(1), p.369-372.
- Badawy, A.A., 2002. Tryptophan metabolism in alcoholism. *Nutrition Research Reviews*, 15(1), p.123-152.
- Badawy, A.A., 2003. Alcohol and violence and the possible role of serotonin. *Criminal Behaviour and Mental Health: CBMH*, 13(1), p.31-44.
- Badawy, A.A., Bano, S. & Steptoe, A., 2011a. Tryptophan in Alcoholism Treatment I: Kynurenine Metabolites Inhibit the Rat Liver Mitochondrial Low Km Aldehyde Dehydrogenase Activity, Elevate Blood Acetaldehyde Concentration and Induce Aversion to Alcohol. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 46(6), p.651-660.
- Badawy, A.A., Bano, S. & Steptoe, A., 2011b. Tryptophan in Alcoholism Treatment II: Inhibition of the Rat Liver Mitochondrial Low Km Aldehyde Dehydrogenase Activity, Elevation of Blood Acetaldehyde Concentration and Induction of Aversion to Alcohol by Combined

- Administration of Tryptophan and Benserazide. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 46(6), p.661-671.
- Badawy, A.A. et al., 1980. Inhibition of rat brain tryptophan metabolism by ethanol withdrawal and possible involvement of the enhanced liver tryptophan pyrrolase activity. *The Biochemical Journal*, 192(2), p.449-455.
- Badawy, A.A. et al., 1998. Tryptophan metabolism in alcoholism. Tryptophan but not excitatory amino acid availability to the brain is increased before the appearance of the alcohol-withdrawal syndrome in men. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 33(6), p.616-625.
- Badawy, A.A. et al., 1995. Decrease in circulating tryptophan availability to the brain after acute ethanol consumption by normal volunteers: implications for alcohol-induced aggressive behaviour and depression. *Pharmacopsychiatry*, 28 Suppl 2, p.93-97.
- Badawy, A.A. et al., 2009. Activation of liver tryptophan pyrrolase mediates the decrease in tryptophan availability to the brain after acute alcohol consumption by normal subjects. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 44(3), p.267-271.
- Badawy, A.A., Punjani, N.F. & Evans, M., 1979. Enhancement of rat brain tryptophan metabolism by chronic ethanol administration and possible involvement of decreased liver tryptophan pyrrolase activity. *The Biochemical Journal*, 178(3), p.575-580.
- Badawy, A.A. & Evans, M., 1975. The effects of ethanol on tryptophan pyrrolase activity and their comparison with those of phenobarbitone and morphine. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 59, p.229-251.
- Badawy, A.A. & Evans, M., 1976. The role of free serum tryptophan in the biphasic effect of acute ethanol administration on the concentrations of rat brain tryptophan, 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindol-3-ylacetic acid. *The Biochemical Journal*, 160(2), p.315-324.
- Ball, H.J. et al., 2009. Indoleamine 2,3-dioxygenase-2; a new enzyme in the kynurenine pathway. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41(3), p.467-471.
- Bano, S. et al., 1996. Effects of chronic administration and subsequent withdrawal of ethanol-containing liquid diet on rat liver tryptophan pyrrolase and tryptophan metabolism. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 31(2), p.205-215.
- Barik, J. & Wonnacott, S., 2009. Molecular and cellular mechanisms of action of nicotine in the CNS. *Handbook of Experimental Pharmacology*, (192), p.173-207.
- Barker, E.D. et al., 2007. Developmental trajectories of male physical violence and theft: relations to neurocognitive performance. *Archives of General Psychiatry*, 64(5), p.592-599.
- Barnes, N.M. & Sharp, T., 1999. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 38(8), p.1083-1152.
- Bellis, M.A. et al., 2008. Sexual uses of alcohol and drugs and the associated health risks: a cross sectional study of young people in nine European cities. *BMC Public Health*, 8, p.155.
- Bender, D.A. & Totoe, L., 1984. Inhibition of tryptophan metabolism by oestrogens in the rat: a factor in the aetiology of pellagra. *The British Journal of Nutrition*, 51(2), p.219-224.

- Bergman, B. & Brismar, B., 1994. Hormone levels and personality traits in abusive and suicidal male alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 18(2), p.311-316.
- Bethea, C.L., Gundlach, C. & Mirkes, S.J., 2000. Ovarian steroid action in the serotonin neural system of macaques. *Novartis Foundation Symposium*, 230, p.112-130; discussion 130-133.
- Bleich, S. et al., 2007. Association of the long allele of the 5-HTTLPR polymorphism with compulsive craving in alcohol dependence. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 42(6), p.509-512.
- Blomstrand, E. et al., 1997. Influence of ingesting a solution of branched-chain amino acids on perceived exertion during exercise. *Acta Physiologica Scandinavica*, 159(1), p.41-49.
- Blum, L.N., Nielsen, N.H. & Riggs, J.A., 1998. Alcoholism and alcohol abuse among women: report of the Council on Scientific Affairs. American Medical Association. *Journal of Women's Health / the Official Publication of the Society for the Advancement of Women's Health Research*, 7(7), p.861-871.
- Blume, S.B., 1998. Alcoholism in women. *The Harvard Mental Health Letter / from Harvard Medical School*, 14(9), p.5-7.
- Braidman, I.P. & Rose, D.P., 1971. Effects of sex hormones on three glucocorticoid-inducible enzymes concerned with amino acid metabolism in rat liver. *Endocrinology*, 89(5), p.1250-1255.
- Brewer, R.D. & Swahn, M.H., 2005. Binge drinking and violence. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 294(5), p.616-618.
- Brodie, B.B. et al., 1961. Alcohol-Induced Triglyceride Deposition in Liver Through Derangement of Fat Transport. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 9(4), p.432 -435.
- Brodie, M.S., Trifunović, R.D. & Shefner, S.A., 1995. Serotonin potentiates ethanol-induced excitation of ventral tegmental area neurons in brain slices from three different rat strains. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 273(3), p.1139-1146.
- Brown, G.L. et al., 1979. Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Research*, 1(2), p.131-139.
- Brown, G.L. et al., 1982. Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites. *The American Journal of Psychiatry*, 139(6), p.741-746.
- Brunner, H.G. et al., 1993. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science (New York, N.Y.)*, 262(5133), p.578-580.
- Buckholtz, J.W. & Meyer-Lindenberg, A., 2008. MAOA and the neurogenetic architecture of human aggression. *Trends in Neurosciences*, 31(3), p.120-129.
- Bushman, B.J., 1993. Human Aggression while under the Influence of Alcohol and Other Drugs: An Integrative Research Review. *Current Directions in Psychological Science*, 2(5), p.148-152.
- Bushman, B.J., 1997. Effects of alcohol on human aggression. Validity of proposed explanations. *Recent Developments in Alcoholism: An Official Publication of the American Medical*

*Society on Alcoholism, the Research Society on Alcoholism, and the National Council on Alcoholism*, 13, p.227-243.

- Buydens-Branchey, L. & Branchey, M.H., 1992. Cortisol in alcoholics with a disordered aggression control. *Psychoneuroendocrinology*, 17(1), p.45-54.
- Campbell, A.D., Kohl, R.R. & McBride, W.J., 1996. Serotonin-3 receptor and ethanol-stimulated somatodendritic dopamine release. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 13(6), p.569-574.
- Carretti, N. et al., 2005. Serum fluctuations of total and free tryptophan levels during the menstrual cycle are related to gonadotrophins and reflect brain serotonin utilization. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 20(6), p.1548-1553.
- de Carvalho, L.P., Bochet, P. & Rossier, J., 1996. The endogenous agonist quinolinic acid and the non endogenous homoquinolinic acid discriminate between NMDAR2 receptor subunits. *Neurochemistry International*, 28(4), p.445-452.
- Cases, O. et al., 1995. Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science (New York, N.Y.)*, 268(5218), p.1763-1766.
- Caspi, A. et al., 2005. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry*, 57(10), p.1117-1127.
- Casu, M.A. et al., 2004. Immunocytochemical study of the forebrain serotonergic innervation in Sardinian alcohol-preferring rats. *Psychopharmacology*, 172(3), p.341-351.
- Charlet, K., Beck, A. & Heinz, A., 2011. The Dopamine System in Mediating Alcohol Effects in Humans. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, epub ahead of print.
- Chastain, G., 2006. Alcohol, neurotransmitter systems, and behavior. *The Journal of General Psychology*, 133(4), p.329-335.
- Chen, J. et al., 2004. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *American Journal of Human Genetics*, 75(5), p.807-821.
- Chermack, S.T. & Giancola, P.R., 1997. The relation between alcohol and aggression: an integrated biopsychosocial conceptualization. *Clinical Psychology Review*, 17(6), p.621-649.
- Chiarugi, A. et al., 2001. Synthesis and release of neurotoxic kynurenine metabolites by human monocyte-derived macrophages. *Journal of Neuroimmunology*, 120(1-2), p.190-198.
- Chick, J., 1999. Safety issues concerning the use of disulfiram in treating alcohol dependence. *Drug Safety: An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience*, 20(5), p.427-435.
- Cho-Chung, Y.S. & Pitot, H.C., 1967. Feedback control of rat liver tryptophan pyrrolase. I. End product inhibition of tryptophan pyrrolase activity. *The Journal of Biological Chemistry*, 242(6), p.1192-1198.
- Chung, I.-W. et al., 2005. Tryptophan hydroxylase polymorphism is associated with age of onset of alcoholism related behaviors. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 36(1), p.1-3.

- Ciccocioppo, R. et al., 2002. Memory impairment following combined exposure to delta(9)-tetrahydrocannabinol and ethanol in rats. *European Journal of Pharmacology*, 449(3), p.245-252.
- Claes, S. et al., 2011. The kynurenine pathway in major depression: haplotype analysis of three related functional candidate genes. *Psychiatry Research*, 188(3), p.355-360.
- Clark, J.A. et al., 2008. Glucocorticoid modulation of tryptophan hydroxylase-2 protein in raphe nuclei and 5-hydroxytryptophan concentrations in frontal cortex of C57/Bl6 mice. *Molecular Psychiatry*, 13(5), p.498-506.
- Clark, M.S. & Russo, A.F., 1997. Tissue-specific glucocorticoid regulation of tryptophan hydroxylase mRNA levels. *Brain Research. Molecular Brain Research*, 48(2), p.346-354.
- Cloninger, C.R., 1987. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science (New York, N.Y.)*, 236(4800), p.410-416.
- Comings, D.E. et al., 1995. Sequence of human tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO2): presence of a glucocorticoid response-like element composed of a GTT repeat and an intronic CCCCT repeat. *Genomics*, 29(2), p.390-396.
- Comings, D.E. et al., 1996. Exon and intron variants in the human tryptophan 2,3-dioxygenase gene: potential association with Tourette syndrome, substance abuse and other disorders. *Pharmacogenetics*, 6(4), p.307-318.
- Connor, T.J. et al., 2008. Induction of indolamine 2,3-dioxygenase and kynurenine 3-monooxygenase in rat brain following a systemic inflammatory challenge: a role for IFN-gamma? *Neuroscience Letters*, 441(1), p.29-34.
- Cornelius, J.R. et al., 2003. Alcohol and psychiatric comorbidity. *Recent Developments in Alcoholism: An Official Publication of the American Medical Society on Alcoholism, the Research Society on Alcoholism, and the National Council on Alcoholism*, 16, p.361-374.
- Cotton, N.S., 1979. The familial incidence of alcoholism: a review. *Journal of Studies on Alcohol*, 40(1), p.89-116.
- Crabbe, J.C. et al., 2006. Alcohol-related genes: contributions from studies with genetically engineered mice. *Addiction Biology*, 11(3-4), p.195-269.
- Craig, I.W., 2005. The role of monoamine oxidase A, MAOA, in the aetiology of antisocial behaviour: the importance of gene-environment interactions. *Novartis Foundation Symposium*, 268, p.227-237; discussion 237-241, 242-253.
- D'Souza, D.C. et al., 2006. Enhanced sensitivity to the euphoric effects of alcohol in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 31(12), p.2767-2775.
- Danesch, U. et al., 1983. Transcriptional regulation of the tryptophan oxygenase gene in rat liver by glucocorticoids. *The Journal of Biological Chemistry*, 258(8), p.4750-4753.
- Danesch, U. et al., 1987. Glucocorticoid induction of the rat tryptophan oxygenase gene is mediated by two widely separated glucocorticoid-responsive elements. *The EMBO Journal*, 6(3), p.625-630.

- Deas, D. & Brown, E.S., 2006. Adolescent substance abuse and psychiatric comorbidities. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(7), p.e02.
- De Luca, V. et al., 2006. Association study between the novel functional polymorphism of the serotonin transporter gene and suicidal behaviour in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 16(4), p.268-271.
- Diamond, I. & Gordon, A.S., 1997. Cellular and molecular neuroscience of alcoholism. *Physiological Reviews*, 77(1), p.1-20.
- Dick, D.M. et al., 2006. Association between GABRA1 and drinking behaviors in the collaborative study on the genetics of alcoholism sample. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 30(7), p.1101-1110.
- Dinan, T.G., 1996. Serotonin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Life Sciences*, 58(20), p.1683-1694.
- Ding, Z.-M. et al., 2009. Involvement of local serotonin-2A but not serotonin-1B receptors in the reinforcing effects of ethanol within the posterior ventral tegmental area of female Wistar rats. *Psychopharmacology*, 204(3), p.381-390.
- Djouma, E. & Lawrence, A.J., 2002. The effect of chronic ethanol consumption and withdrawal on mu-opioid and dopamine D(1) and D(2) receptor density in Fawn-Hooded rat brain. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 302(2), p.551-559.
- Doherty, L.F., Kwon, H.E. & Taylor, H.S., 2011. Regulation of tryptophan 2,3-dioxygenase by HOXA10 enhances embryo viability through serotonin signaling. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 300(1), p.E86-93.
- Domart, M.-C. et al., 2011. Association between a polymorphism in the promoter of a glutamate receptor subunit gene (GRIN2A) and alcoholism. *Addiction Biology*, epub ahead of print.
- Du, F. et al., 1992. Localization of kynurenine aminotransferase immunoreactivity in the rat hippocampus. *The Journal of Comparative Neurology*, 321(3), p.477-487.
- Ducci, F. et al., 2008. Interaction between a functional MAOA locus and childhood sexual abuse predicts alcoholism and antisocial personality disorder in adult women. *Molecular Psychiatry*, 13(3), p.334-347.
- Ducci, F. & Goldman, D., 2008. Genetic approaches to addiction: genes and alcohol. *Addiction (Abingdon, England)*, 103(9), p.1414-1428.
- Eichelman, B.S., 1990. Neurochemical and psychopharmacologic aspects of aggressive behavior. *Annual Review of Medicine*, 41, p.149-158.
- Enoch, M.-A. et al., 2003. Genetic origins of anxiety in women: a role for a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism. *Psychiatric Genetics*, 13(1), p.33-41.
- Erhardt, S. et al., 2007. The kynurenic acid hypothesis of schizophrenia. *Physiology & Behavior*, 92(1-2), p.203-209.
- Erhardt, S., Olsson, S.K. & Engberg, G., 2009. Pharmacological manipulation of kynurenic acid: potential in the treatment of psychiatric disorders. *CNS Drugs*, 23(2), p.91-101. Eriksson,



- C.J.P. et al., 2003. Oestradiol and human male alcohol-related aggression. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 38(6), p.589-596.
- Erhardt, S. & Engberg, G., 2002. Increased phasic activity of dopaminergic neurones in the rat ventral tegmental area following pharmacologically elevated levels of endogenous kynurenic acid. *Acta Physiologica Scandinavica*, 175(1), p.45-53.
- Esposito-Smythers, C. et al., 2009. Associations of the DRD2 TaqIA polymorphism with impulsivity and substance use: preliminary results from a clinical sample of adolescents. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 93(3), p.306-312.
- Fadda, F. & Rossetti, Z.L., 1998. Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. *Progress in Neurobiology*, 56(4), p.385-431.
- Feinn, R., Nellisery, M. & Kranzler, H.R., 2005. Meta-analysis of the association of a functional serotonin transporter promoter polymorphism with alcohol dependence. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 133B(1), p.79-84.
- Fink, G. et al., 1999. Androgen actions on central serotonin neurotransmission: relevance for mood, mental state and memory. *Behavioural Brain Research*, 105(1), p.53-68.
- Finn, P.R. et al., 1998. The effects of acute plasma tryptophan manipulation on hostile mood: The influence of trait hostility. *Aggressive Behavior*, 24(3), p.173-185.
- Fish, E. W., Faccidomo, S. & Miczek, K. A., 1999. Aggression heightened by alcohol or social instigation in mice: reduction by the 5-HT(1B) receptor agonist CP-94,253. *Psychopharmacology*, 146(4), p.391-399.
- Flügge, G. et al., 1998. 5HT1A-receptors and behaviour under chronic stress: selective counteraction by testosterone. *The European Journal of Neuroscience*, 10(8), p.2685-2693.
- Foster, A.C. et al., 1984. Kynurenic acid blocks neurotoxicity and seizures induced in rats by the related brain metabolite quinolinic acid. *Neuroscience Letters*, 48(3), p.273-278.
- Frezza, M. et al., 1990. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *The New England Journal of Medicine*, 322(2), p.95-99.
- Fuller, R.W., 1992. The involvement of serotonin in regulation of pituitary-adrenocortical function. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 13(3), p.250-270.
- Fuller, R.W., 1996. Serotonin receptors involved in regulation of pituitary-adrenocortical function in rats. *Behavioural Brain Research*, 73(1-2), p.215-219.
- Gass, J.T. & Olive, M.F., 2008. Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. *Biochemical Pharmacology*, 75(1), p.218-265.
- Gellért, L. et al., 2011. Neuroprotection with a new kynurenic acid analog in the four-vessel occlusion model of ischemia. *European Journal of Pharmacology*, 667(1-3), p.182-187.
- George, D.T. et al., 2001. Serotonin, testosterone and alcohol in the etiology of domestic violence. *Psychiatry Research*, 104(1), p.27-37.

- Gesch, C.B. et al., 2002. Influence of supplementary vitamins, minerals and essential fatty acids on the antisocial behaviour of young adult prisoners. Randomised, placebo-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 181, p.22-28.
- Giancola, P.R., 2002. Irritability, acute alcohol consumption and aggressive behavior in men and women. *Drug and Alcohol Dependence*, 68(3), p.263-274.
- Giancola, P.R., 2004. Difficult temperament, acute alcohol intoxication, and aggressive behavior. *Drug and Alcohol Dependence*, 74(2), p.135-145.
- Giancola, P.R. & Zeichner, A., 1997. The biphasic effects of alcohol on human physical aggression. *Journal of Abnormal Psychology*, 106(4), p.598-607.
- Gianoulakis, C., 1998. Alcohol-seeking behavior: the roles of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the endogenous opioid system. *Alcohol Health and Research World*, 22(3), p.202-210.
- Gianoulakis, C., Krishnan, B. & Thavundayil, J., 1996. Enhanced sensitivity of pituitary beta-endorphin to ethanol in subjects at high risk of alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, 53(3), p.250-257.
- Gigler, G. et al., 2007. Neuroprotective effect of L-kynurenine sulfate administered before focal cerebral ischemia in mice and global cerebral ischemia in gerbils. *European Journal of Pharmacology*, 564(1-3), p.116-122.
- Glatz, K. et al., 2003. Glucocorticoid-regulated human serotonin transporter (5-HTT) expression is modulated by the 5-HTT gene-promotor-linked polymorphic region. *Journal of Neurochemistry*, 86(5), p.1072-1078.
- Goldstein, L.E. et al., 2000. 3-Hydroxykynurenine and 3-hydroxyanthranilic acid generate hydrogen peroxide and promote alpha-crystallin cross-linking by metal ion reduction. *Biochemistry*, 39(24), p.7266-7275.
- Goodman, A., 2008. Neurobiology of addiction. An integrative review. *Biochemical Pharmacology*, 75(1), p.266-322.
- Goodwin, D.W. et al., 1974. Drinking problems in adopted and nonadopted sons of alcoholics. *Archives of General Psychiatry*, 31(2), p.164-169.
- Gottesman, I.I. & Gould, T.D., 2003. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry*, 160(4), p.636-645.
- Gould, T., Collins, A.C. & Wehner, J.M., 2001. Nicotine enhances latent inhibition and ameliorates ethanol-induced deficits in latent inhibition. *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 3(1), p.17-24.
- Green, A.I., 2006. Treatment of schizophrenia and comorbid substance abuse: pharmacologic approaches. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67 Suppl 7, p.31-35; quiz 36-37.
- Grobin, A.C. et al., 1998. The role of GABA(A) receptors in the acute and chronic effects of ethanol. *Psychopharmacology*, 139(1-2), p.2-19.
- Grunbaum, J.A. et al., 2004. Youth Risk Behavior Surveillance--United States, 2003 (Abridged). *The Journal of School Health*, 74(8), p.307-324.

- Guillemin, G.J. et al., 2001. Kynurenine pathway metabolism in human astrocytes: a paradox for neuronal protection. *Journal of Neurochemistry*, 78(4), p.842-853.
- Guindalini, C. et al., 2005. Association of MAO A polymorphism and alcoholism in Brazilian females. *Psychiatric Genetics*, 15(2), p.141-144.
- Hajós, M. & Engberg, G., 1990. Kynurenic acid blocks chemogenic nociception. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 42(5), p.373-374.
- Hallikainen, T. et al., 1999. Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. *Molecular Psychiatry*, 4(4), p.385-388.
- Hama, Y. et al., 2006. Contribution of endogenous glycine site NMDA agonists to excitotoxic retinal damage in vivo. *Neuroscience Research*, 56(3), p.279-285.
- Heinz, A. et al., 1998. Reduced central serotonin transporters in alcoholism. *The American Journal of Psychiatry*, 155(11), p.1544-1549.
- Heinz, A. et al., 2001. Serotonergic dysfunction, negative mood states, and response to alcohol. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 25(4), p.487-495.
- Heinz, A. et al., 2009. Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addiction Biology*, 14(1), p.108-118.
- Heinz, A.J. et al., 2011. Cognitive and neurobiological mechanisms of alcohol-related aggression. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(7), p.400-413.
- Herman, A.I. et al., 2005. Serotonin transporter promoter polymorphism and monoamine oxidase type A VNTR allelic variants together influence alcohol binge drinking risk in young women. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 133B(1), p.74-78.
- Hicks, B.M. et al., 2004. Family transmission and heritability of externalizing disorders: a twin-family study. *Archives of General Psychiatry*, 61(9), p.922-928.
- Higley, J.D., 2001. Individual differences in alcohol-induced aggression. A nonhuman-primate model. *Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 25(1), p.12-19.
- Higley, J.D. et al., 1996. CSF testosterone and 5-HIAA correlate with different types of aggressive behaviors. *Biological Psychiatry*, 40(11), p.1067-1082.
- Higley, J.D. & Bennett, A.J., 1999. Central nervous system serotonin and personality as variables contributing to excessive alcohol consumption in non-human primates. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 34(3), p.402-418.
- Hill, E.M. et al., 2002. Antisocial alcoholism and serotonin-related polymorphisms: association tests. *Psychiatric Genetics*, 12(3), p.143-153.
- Hilmas, C. et al., 2001. The brain metabolite kynurenic acid inhibits alpha7 nicotinic receptor activity and increases non-alpha7 nicotinic receptor expression: physiopathological implications. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(19), p.7463-7473.

- Hoaken, P.N., Assaad, J.M. & Pihl, R.O., 1998. Cognitive functioning and the inhibition of alcohol-induced aggression. *Journal of Studies on Alcohol*, 59(5), p.599-607.
- Holtze, M. et al., 2011. Kynurenine 3-monooxygenase polymorphisms: relevance for kynurenic acid synthesis in patients with schizophrenia and healthy controls. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 36(4), p.100175.
- Hughes, K. et al., 2011. Environmental factors in drinking venues and alcohol-related harm: the evidence base for European intervention. *Addiction (Abingdon, England)*, 106 Suppl 1, p.37-46.
- Ikemoto, S., 2007. Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Research Reviews*, 56(1), p.27-78.
- Ito, T.A., Miller, N. & Pollock, V.E., 1996. Alcohol and aggression: a meta-analysis on the moderating effects of inhibitory cues, triggering events, and self-focused attention. *Psychological Bulletin*, 120(1), p.60-82.
- Iversen, L., 2003. Cannabis and the brain. *Brain: A Journal of Neurology*, 126(Pt 6), p.1252-1270.
- Jané-Llopis, E. & Matytsina, I., 2006. Mental health and alcohol, drugs and tobacco: a review of the comorbidity between mental disorders and the use of alcohol, tobacco and illicit drugs. *Drug and Alcohol Review*, 25(6), p.515-536.
- Johnson, B.A., 2008. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Biochemical Pharmacology*, 75(1), p.34-56.
- Johnson, S.W. & North, R.A., 1992. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 12(2), p.483-488.
- Jones, B.M., 1973. Memory impairment on the ascending and descending limbs of the blood alcohol curve. *Journal of Abnormal Psychology*, 82(1), p.24-32.
- Kantrowitz, J.T. & Javitt, D.C., 2010. N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to schizophrenia? *Brain Research Bulletin*, 83(3-4), p.108-121.
- Kaur, S. et al., 2011. Corticotropin-Releasing Factor Acting on Corticotropin-Releasing Factor Receptor Type 1 is Critical for Binge Alcohol Drinking in Mice. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, epub ahead of print.
- Kebir, O. et al., 2011. Association of inflammation genes with alcohol dependence/abuse: a systematic review and a meta-analysis. *European Addiction Research*, 17(3), p.146-153.
- Kenney, J.W. & Gould, T.J., 2008. Modulation of hippocampus-dependent learning and synaptic plasticity by nicotine. *Molecular Neurobiology*, 38(1), p.101-121.
- Kent, L. et al., 2002. Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis. *Molecular Psychiatry*, 7(8), p.908-912.

- Kessler, M. et al., 1989. A glycine site associated with N-methyl-D-aspartic acid receptors: characterization and identification of a new class of antagonists. *Journal of Neurochemistry*, 52(4), p.1319-1328.
- Kessler, R.C. et al., 1994. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 51(1), p.8-19.
- Kim-Cohen, J. et al., 2006. MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 11(10), p.903-913.
- Kimura, M. & Higuchi, S., 2011. Genetics of alcohol dependence. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 65(3), p.213-225.
- Kirby, L.G. et al., 2008. Corticotropin-releasing factor increases GABA synaptic activity and induces inward current in 5-hydroxytryptamine dorsal raphe neurons. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(48), p.12927-12937.
- Kita, T. et al., 2002. Effects of systemic and central nervous system localized inflammation on the contributions of metabolic precursors to the L-kynurenine and quinolinic acid pools in brain. *Journal of Neurochemistry*, 82(2), p.258-268.
- Kocki, T. et al., 2011. New insight into the antidepressants action: modulation of kynurenine pathway by increasing the kynurenic acid/3-hydroxykynurenine ratio. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, epub ahead of print.
- Koob, G., 2009. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward, and emotional memory. *Pharmacopsychiatry*, 42 Suppl 1, p.S32-41.
- Koob, G., 2010. The role of CRF and CRF-related peptides in the dark side of addiction. *Brain Research*, 1314, p.3-14.
- Koob, G.F. & Le Moal, M., 2008a. Addiction and the brain antireward system. *Annual Review of Psychology*, 59, p.29-53.
- Koob, G.F. & Le Moal, M., 2008b. Review. Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 363(1507), p.3113-3123.
- Krystal, J.H. et al., 2006. The vulnerability to alcohol and substance abuse in individuals diagnosed with schizophrenia. *Neurotoxicity Research*, 10(3-4), p.235-252.
- Kuepper, Y. et al., 2010. Aggression--interactions of serotonin and testosterone in healthy men and women. *Behavioural Brain Research*, 206(1), p.93-100.
- Kumar, S. et al., 2009. The role of GABA(A) receptors in the acute and chronic effects of ethanol: a decade of progress. *Psychopharmacology*, 205(4), p.529-564.
- Kushner, M.G., Abrams, K. & Borchardt, C., 2000. The relationship between anxiety disorders and alcohol use disorders: a review of major perspectives and findings. *Clinical Psychology Review*, 20(2), p.149-171.

- Kwo, P.Y. et al., 1998. Gender differences in alcohol metabolism: relationship to liver volume and effect of adjusting for body mass. *Gastroenterology*, 115(6), p.1552-1557.
- Lapin, I.P., 1978. Stimulant and convulsive effects of kynurenines injected into brain ventricles in mice. *Journal of Neural Transmission*, 42(1), p.37-43.
- Lau, M.A., Pihl, R.O. & Peterson, J.B., 1995. Provocation, acute alcohol intoxication, cognitive performance, and aggression. *Journal of Abnormal Psychology*, 104(1), p.150-155.
- Laucht, M. et al., 2011. Catechol-O-methyltransferase Val(158) Met genotype, parenting practices and adolescent alcohol use: testing the differential susceptibility hypothesis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, epub ahead of print.
- Lee, M. et al., 2011. Decreased plasma tryptophan and tryptophan/large neutral amino acid ratio in patients with neuroleptic-resistant schizophrenia: relationship to plasma cortisol concentration. *Psychiatry Research*, 185(3), p.328-333.
- Legleye, S., Spilka, S., and Le Nezet, O., 2007. Drogues à l'adolescence en 2005 - Niveaux, contextes d'usage et évolutions à 17 ans en France - Résultats de la cinquième enquête nationale ESCAPAD, *OFDT: St Denis*, 77 p.
- Legleye, S., Spilka, S., Le Nezet, O., Hassler, C., Choquet, M., 2009. Alcool, tabac et cannabis à 16 ans, *Tendances n°64, OFDT*, 6p.
- Lehrmann, E. et al., 2001. Immunohistochemical visualization of newly formed quinolinate in the normal and excitotoxically lesioned rat striatum. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 141(3), p.389-397.
- LeMarquand, D., Pihl, R.O. & Benkelfat, C., 1994a. Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: clinical evidence. *Biological Psychiatry*, 36(5), p.326-337.
- LeMarquand, D., Pihl, R.O. & Benkelfat, C., 1994b. Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: findings of animal studies. *Biological Psychiatry*, 36(6), p.395-421.
- Leonard, B., 2000. Stress, depression and the activation of the immune system. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 1(1), p.17-25.
- Lesch, K.-P., 2005. Alcohol dependence and gene x environment interaction in emotion regulation: Is serotonin the link? *European Journal of Pharmacology*, 526(1-3), p.113-124.
- Lidberg, L. et al., 1985. Homicide, suicide and CSF 5-HIAA. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 71(3), p.230-236.
- Limson, R. et al., 1991. Personality and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in alcoholics and controls. *Archives of General Psychiatry*, 48(5), p.437-441.
- Linderholm, K.R. et al., 2007. Activation of rat ventral tegmental area dopamine neurons by endogenous kynurenic acid: a pharmacological analysis. *Neuropharmacology*, 53(8), p.918-924.
- Lindman, R. et al., 1992. Serum testosterone, cortisol, glucose, and ethanol in males arrested for spouse abuse. *Aggressive Behavior*, 18(6), p.393-400.

- Liu, W. et al., 2006. Activation of serotonin-3 receptors increases dopamine release within the ventral tegmental area of Wistar and alcohol-preferring (P) rats. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 40(3), p.167-176.
- Löb, S. et al., 2009. Inhibitors of indoleamine-2,3-dioxygenase for cancer therapy: can we see the wood for the trees? *Nature Reviews. Cancer*, 9(6), p.445-452.
- Locatelli, V. et al., 2010. Central nervous system-acting drugs influencing hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Endocrine Development*, 17, p.108-120.
- Lovinger, D.M., 1997. Serotonin's role in alcohol's effects on the brain. *Alcohol Health and Research World*, 21(2), p.114-120.
- Lowery, E.G. et al., 2010. CRF-1 antagonist and CRF-2 agonist decrease binge-like ethanol drinking in C57BL/6J mice independent of the HPA axis. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(6), p.1241-1252.
- Maccari, S. et al., 1995. Adoption reverses the long-term impairment in glucocorticoid feedback induced by prenatal stress. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 15(1 Pt 1), p.110-116.
- Madras, B.K. et al., 1973. Letter: Dietary carbohydrate increases brain tryptophan and decreases free plasma tryptophan. *Nature*, 244(5410), p.34-35.
- Malhotra, A.K. et al., 2002. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *The American Journal of Psychiatry*, 159(4), p.652-654.
- Manuck, S.B. et al., 2000. A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Research*, 95(1), p.9-23.
- Markianos, M., Moussas, G. & Lykouras, L.L., 1987. Normal testosterone plasma levels in non-abstinent alcoholics. *Drug and Alcohol Dependence*, 20(1), p.81-85.
- Matsushita, S. et al., 2001. Association study of serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and alcoholism. *American Journal of Medical Genetics*, 105(5), p.446-450.
- Matsushita, S. et al., 2004. Association study of brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism and alcoholism. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 28(11), p.1609-1612.
- Mayfield, R.D., Harris, R. A. & Schuckit, M.A., 2008. Genetic factors influencing alcohol dependence. *British Journal of Pharmacology*, 154(2), p.275-287.
- Mellor, A.L. & Munn, D.H., 1999. Tryptophan catabolism and T-cell tolerance: immunosuppression by starvation? *Immunology Today*, 20(10), p.469-473.
- Mellos, E., Liappas, I. & Paparrigopoulos, T., 2010. Comorbidity of personality disorders with alcohol abuse. *In Vivo (Athens, Greece)*, 24(5), p.761-769.
- Mengod, G. et al., 1996. 5-HT receptors in mammalian brain: receptor autoradiography and in situ hybridization studies of new ligands and newly identified receptors. *The Histochemical Journal*, 28(11), p.747-758.

- Metz, R. et al., 2007. Novel tryptophan catabolic enzyme IDO2 is the preferred biochemical target of the antitumor indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitory compound D-1-methyl-tryptophan. *Cancer Research*, 67(15), p.7082-7087.
- Miczek, K.A. et al., 2004. Role of alcohol consumption in escalation to violence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1036, p.278-289.
- Miczek, K.A., Hussain, S. & Faccidomo, S., 1998. Alcohol-heightened aggression in mice: attenuation by 5-HT1A receptor agonists. *Psychopharmacology*, 139(1-2), p.160-168.
- Miller, C. et al., 2004. Expression of the kynurenine pathway enzyme tryptophan 2,3-dioxygenase is increased in the frontal cortex of individuals with schizophrenia. *Neurobiology of Disease*, 15(3), p.618-629.
- Miller, C.L. et al., 2006. Upregulation of the initiating step of the kynurenine pathway in postmortem anterior cingulate cortex from individuals with schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Research*, 1073-1074, p.25-37.
- Moeller, F.G. & Dougherty, D.M., 2001. Antisocial personality disorder, alcohol, and aggression. *Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 25(1), p.5-11.
- Møller, S.E., 1985. Effect of various oral protein doses on plasma neutral amino acid levels. *Journal of Neural Transmission*, 61(3-4), p.183-191.
- Monteleone, P. et al., 2006. Association of a functional serotonin transporter gene polymorphism with binge eating disorder. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 141B(1), p.7-9.
- Morley-Fletcher, S. et al., 2003. Prenatal stress in rats predicts immobility behavior in the forced swim test. Effects of a chronic treatment with tianeptine. *Brain Research*, 989(2), p.246-251.
- Morrow, D. et al., 1991. Alcohol, age, and piloting: judgement, mood, and actual performance. *The International Journal of the Addictions*, 26(6), p.669-683.
- Mura, P. et al., 2006. [Cannabis and road crashes: a survey of recent French studies]. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 64(3), p.192-196.
- Murray, M.F., 2007. The human indoleamine 2,3-dioxygenase gene and related human genes. *Current Drug Metabolism*, 8(3), p.197-200.
- Myint, A.M. et al., 2007. Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection. *Journal of Affective Disorders*, 98(1-2), p.143-151.
- Myint, A.M. & Kim, Y.K., 2003. Cytokine-serotonin interaction through IDO: a neurodegeneration hypothesis of depression. *Medical Hypotheses*, 61(5-6), p.519-525.
- Nakamura, T. et al., 1987. Multihormonal regulation of transcription of the tryptophan 2,3-dioxygenase gene in primary cultures of adult rat hepatocytes with special reference to the presence of a transcriptional protein mediating the action of glucocorticoids. *The Journal of Biological Chemistry*, 262(2), p.727-733.



- Nakauchi, S. et al., 2007. Nicotine gates long-term potentiation in the hippocampal CA1 region via the activation of alpha2\* nicotinic ACh receptors. *The European Journal of Neuroscience*, 25(9), p.2666-2681.
- Nelson, R.J. & Trainor, B.C., 2007. Neural mechanisms of aggression. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(7), p.536-546.
- Newsholme, E.A. et al., 1991. Physical and mental fatigue: do changes in plasma amino acids play a role? *Biochemical Society Transactions*, 19(2), p.358-362.
- Newton, A. & Hirschfield, A., 2009. Measuring violence in and around licensed premises: The need for a better evidence base. *Crime Prevention and Community Safety: An International Journal*, 11, p.171-188.
- Nilsson, K.W. et al., 2008. The MAO-A gene, platelet MAO-B activity and psychosocial environment in adolescent female alcohol-related problem behaviour. *Drug and Alcohol Dependence*, 93(1-2), p.51-62.
- Nilsson, L.K. et al., 2005. Elevated levels of kynurenic acid in the cerebrospinal fluid of male patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 80(2-3), p.315-322.
- Nilsson, L.K., Linderholm, K.R. & Erhardt, S., 2006. Subchronic treatment with kynurenine and probenecid: effects on prepulse inhibition and firing of midbrain dopamine neurons. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 113(5), p.557-571.
- Nishizawa, H. et al., 2010. Genetic variation in the indoleamine 2,3-dioxygenase gene in pre-eclampsia. *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y.: 1989)*, 64(1), p.68-76.
- Nolen-Hoeksema, S. & Hilt, L., 2006. Possible contributors to the gender differences in alcohol use and problems. *The Journal of General Psychology*, 133(4), p.357-374.
- Nurnberger, J.I., Jr et al., 2004. A family study of alcohol dependence: coaggregation of multiple disorders in relatives of alcohol-dependent probands. *Archives of General Psychiatry*, 61(12), p.1246-1256.
- Okuda, S. et al., 1998. 3-Hydroxykynurenine, an endogenous oxidative stress generator, causes neuronal cell death with apoptotic features and region selectivity. *Journal of Neurochemistry*, 70(1), p.299-307.
- Okuno, E. et al., 1991. Measurement of rat brain kynurenine aminotransferase at physiological kynurenine concentrations. *Journal of Neurochemistry*, 57(2), p.533-540.
- Oretti, R.G. et al., 2000. Rat liver tryptophan pyrrolase activity and gene expression during alcohol withdrawal. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 35(5), p.427-434.
- Oroszi, G. & Goldman, D., 2004. Alcoholism: genes and mechanisms. *Pharmacogenomics*, 5(8), p.1037-1048.
- van Os, J. & Selten, J.P., 1998. Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of The Netherlands. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 172, p.324-326.

- Osterlund, M.K., Halldin, C. & Hurd, Y.L., 2000. Effects of chronic 17beta-estradiol treatment on the serotonin 5-HT(1A) receptor mRNA and binding levels in the rat brain. *Synapse (New York, N.Y.)*, 35(1), p.39-44.
- Oxenkrug, G.F., 2010. Tryptophan kynurenine metabolism as a common mediator of genetic and environmental impacts in major depressive disorder: the serotonin hypothesis revisited 40 years later. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 47(1), p.56-63.
- von der Pahlen, B., 2005. The role of alcohol and steroid hormones in human aggression. *Vitamins and Hormones*, 70, p.415-437.
- Pariante, C.M. & Lightman, S.L., 2008. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences*, 31(9), p.464-468.
- Parrott, D.J. & Zeichner, A., 2002. Effects of alcohol and trait anger on physical aggression in men. *Journal of Studies on Alcohol*, 63(2), p.196-204.
- Parsian, A., 1999. Sequence analysis of exon 8 of MAO-A gene in alcoholics with antisocial personality and normal controls. *Genomics*, 55(3), p.290-295.
- Patton, G.C. et al., 1995. Patterns of common drug use in teenagers. *Australian Journal of Public Health*, 19(4), p.393-399.
- Pecins-Thompson, M. & Bethea, C.L., 1999. Ovarian steroid regulation of serotonin-1A autoreceptor messenger RNA expression in the dorsal raphe of rhesus macaques. *Neuroscience*, 89(1), p.267-277.
- Pessia, M. et al., 1994. Actions of 5-hydroxytryptamine on ventral tegmental area neurons of the rat in vitro. *Brain Research*, 654(2), p.324-330.
- Peterson, J.B. et al., 1990. Acute alcohol intoxication and cognitive functioning. *Journal of Studies on Alcohol*, 51(2), p.114-122.
- Piazza, P.V. & Le Moal, M.L., 1996. Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 36, p.359-378.
- Piazza, P.V. & Le Moal, M.L., 1997. Glucocorticoids as a biological substrate of reward: physiological and pathophysiological implications. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 25(3), p.359-372.
- Pihl, R.O. et al., 1995. Acute effect of altered tryptophan levels and alcohol on aggression in normal human males. *Psychopharmacology*, 119(4), p.353-360.
- Pihl, R.O., Smith, M. & Farrell, B., 1984. Alcohol and aggression in men: a comparison of brewed and distilled beverages. *Journal of Studies on Alcohol*, 45(3), p.278-282.
- Pihl, R.O. & LeMarquand, D., 1998. Serotonin and aggression and the alcohol-aggression relationship. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 33(1), p.55-65.
- Pihl, R.O. & Sutton, R., 2009. Drugs and aggression readily mix; so what now? *Substance Use & Misuse*, 44(9-10), p.1188-1203.

- Porjesz, B. & Rangaswamy, M., 2007. Neurophysiological endophenotypes, CNS disinhibition, and risk for alcohol dependence and related disorders. *TheScientificWorldJournal*, 7, p.131-141.
- Prescott, C.A. & Kendler, K.S., 1999. Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *The American Journal of Psychiatry*, 156(1), p.34-40.
- Pucak, M.L. & Kaplin, A.I., 2005. Unkind cytokines: current evidence for the potential role of cytokines in immune-mediated depression. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 17(6), p.477-483.
- Purohit, V., 2000. Can alcohol promote aromatization of androgens to estrogens? A review. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 22(3), p.123-127.
- Rahman, A. et al., 2009. The excitotoxin quinolinic acid induces tau phosphorylation in human neurons. *PloS One*, 4(7), p.e6344.
- Raine, A., 2008. From Genes to Brain to Antisocial Behavior. *Current Directions in Psychological Science*, 17(5), p.323 -328.
- Raine, A. et al., 1994. Selective reductions in prefrontal glucose metabolism in murderers. *Biological Psychiatry*, 36(6), p.365-373.
- Rasmussen, D.D. et al., 2000. Chronic daily ethanol and withdrawal: 1. Long-term changes in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 24(12), p.1836-1849.
- Rassoulpour, A. et al., 2005. Nanomolar concentrations of kynurenic acid reduce extracellular dopamine levels in the striatum. *Journal of Neurochemistry*, 93(3), p.762-765.
- Reese, J. et al., 2010. Haplotypes of dopamine and serotonin transporter genes are associated with antisocial personality disorder in alcoholics. *Psychiatric Genetics*, 20(4), p.140-152.
- Reif, A. et al., 2007. Nature and nurture predispose to violent behavior: serotonergic genes and adverse childhood environment. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 32(11), p.2375-2383.
- Rezayof, A. et al., 2010. Nicotine improves ethanol-induced memory impairment: the role of dorsal hippocampal NMDA receptors. *Life Sciences*, 86(7-8), p.260-266.
- Riedel, G., Platt, B. & Micheau, J., 2003. Glutamate receptor function in learning and memory. *Behavioural Brain Research*, 140(1-2), p.1-47.
- Roberts, A.J. et al., 2000. mu-Opioid receptor knockout mice do not self-administer alcohol. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 293(3), p.1002-1008.
- Robinson, C.M., Hale, P.T. & Carlin, J.M., 2005. The role of IFN-gamma and TNF-alpha-responsive regulatory elements in the synergistic induction of indoleamine dioxygenase. *Journal of Interferon & Cytokine Research: The Official Journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, 25(1), p.20-30.
- Robinson, C.M., Shirey, K.A. & Carlin, J.M., 2003. Synergistic transcriptional activation of indoleamine dioxygenase by IFN-gamma and tumor necrosis factor-alpha. *Journal of*

*Interferon & Cytokine Research: The Official Journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, 23(8), p.413-421.

- Rodd-Henricks, Z.A. et al., 2003. Effects of serotonin-3 receptor antagonists on the intracranial self-administration of ethanol within the ventral tegmental area of Wistar rats. *Psychopharmacology*, 165(3), p.252-259.
- Roizen, J., 1997. Epidemiological issues in alcohol-related violence. *Recent Developments in Alcoholism: An Official Publication of the American Medical Society on Alcoholism, the Research Society on Alcoholism, and the National Council on Alcoholism*, 13, p.7-40.
- Room, R., 2001. Intoxication and bad behaviour: understanding cultural differences in the link. *Social Science & Medicine (1982)*, 53(2), p.189-198.
- aan het Rot, M., Mathew, S.J. & Charney, D.S., 2009. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal De l'Association Medicale Canadienne*, 180(3), p.305-313.
- Roy, A. et al., 2002. Modulation of cellular expression of glucocorticoid receptor and glucocorticoid response element-DNA binding in rat brain during alcohol drinking and withdrawal. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 301(2), p.774-784.
- Ruddick, J.P. et al., 2006. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 8(20), p.1-27.
- Sabol, S.Z., Hu, S. & Hamer, D., 1998. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Human Genetics*, 103(3), p.273-279.
- Salter, M. & Pogson, C.I., 1985. The role of tryptophan 2,3-dioxygenase in the hormonal control of tryptophan metabolism in isolated rat liver cells. Effects of glucocorticoids and experimental diabetes. *The Biochemical Journal*, 229(2), p.499-504.
- Samochowiec, J. et al., 2006. Family-based and case-control study of DRD2, DAT, 5HTT, COMT genes polymorphisms in alcohol dependence. *Neuroscience Letters*, 410(1), p.1-5.
- Santamaría, A. et al., 2001. In vivo hydroxyl radical formation after quinolinic acid infusion into rat corpus striatum. *Neuroreport*, 12(12), p.2693-2696.
- Sarkola, T. et al., 1999. Acute effect of alcohol on estradiol, estrone, progesterone, prolactin, cortisol, and luteinizing hormone in premenopausal women. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 23(6), p.976-982.
- Sarkola, T. et al., 2000. Acute effect of alcohol on androgens in premenopausal women. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 35(1), p.84-90.
- Saudou, F. et al., 1994. Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT1B receptor. *Science (New York, N.Y.)*, 265(5180), p.1875-1878.
- Schimke, R.T., Sweeney, E.W. & Berlin, C.M., 1965. Studies of the stability in vivo and in vitro of rat liver tryptophan pyrrolase. *The Journal of Biological Chemistry*, 240(12), p.4609-4620.
- Schuckit, M.A., 2009. An overview of genetic influences in alcoholism. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 36(1), p.S5-14.

- Schuckit, M.A., Smith, T.L. & Kalmijn, J., 2004. The search for genes contributing to the low level of response to alcohol: patterns of findings across studies. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 28(10), p.1449-1458.
- Schuckit, M.A. & Smith, T.L., 2006. The relationship of behavioural undercontrol to alcoholism in higher-functioning adults. *Drug and Alcohol Review*, 25(5), p.393-402.
- Schwarcz, R., Whetsell, W.O., Jr & Mangano, R.M., 1983. Quinolinic acid: an endogenous metabolite that produces axon-sparing lesions in rat brain. *Science (New York, N.Y.)*, 219(4582), p.316-318.
- Schwarcz, R. & Pellicciari, R., 2002. Manipulation of brain kynurenines: glial targets, neuronal effects, and clinical opportunities. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 303(1), p.1-10.
- Siegel, F.L., Roach, M.K. & Pomeroy, L.R., 1964. Plasma Amino Acid Patterns in Alcoholism: The Effects of Ethanol Loading. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 51, p.605-611.
- Silberman, Y. et al., 2009. Neurobiological mechanisms contributing to alcohol-stress-anxiety interactions. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 43(7), p.509-519.
- Simerly, R.B. et al., 1990. Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: an in situ hybridization study. *The Journal of Comparative Neurology*, 294(1), p.76-95.
- Simon, N. et al., 2006. Hormonal pathways regulating intermale and interfemale aggression. *International Review of Neurobiology*, 73, p.99-123.
- Slutske, W.S. et al., 1998. Common genetic risk factors for conduct disorder and alcohol dependence. *Journal of Abnormal Psychology*, 107(3), p.363-374.
- Søeby, K. et al., 2005. Serotonin transporter: evolution and impact of polymorphic transcriptional regulation. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 136B(1), p.53-57.
- Soichot, M. et al., 2011. Identification of a Variable Number of Tandem Repeats Polymorphism and Characterization of LEF-1 Response Elements in the Promoter of the IDO1 Gene. *PloS One*, 6(9), p.e25470.
- Stone, T.W., 2000. Development and therapeutic potential of kynurenic acid and kynurenine derivatives for neuroprotection. *Trends in Pharmacological Sciences*, 21(4), p.149-154.
- Stone, T.W. & Darlington, L.G., 2002. Endogenous kynurenines as targets for drug discovery and development. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 1(8), p.609-620.
- Stone, T.W. & Perkins, M.N., 1981. Quinolinic acid: a potent endogenous excitant at amino acid receptors in CNS. *European Journal of Pharmacology*, 72(4), p.411-412.
- Suomi, S.J., 2005. Aggression and social behaviour in rhesus monkeys. *Novartis Foundation Symposium*, 268, p.216-222; discussion 222-226, 242-253.
- Takahashi, A. et al., 2011. Brain serotonin receptors and transporters: initiation vs. termination of escalated aggression. *Psychopharmacology*, 213(2-3), p.183-212.

- Tan, H., Zhong, P. & Yan, Z., 2004. Corticotropin-releasing factor and acute stress prolongs serotonergic regulation of GABA transmission in prefrontal cortical pyramidal neurons. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(21), p.5000-5008.
- Tatsumi, K. et al., 2000. Induction of tryptophan 2,3-dioxygenase in the mouse endometrium during implantation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 274(1), p.166-170.
- Taylor, S.P., Gammon, C.B. & Capasso, D.R., 1976. Aggression as a function of the interaction of alcohol and threat. *Journal of Personality and Social Psychology*, 34(5), p.938-941.
- Taylor, S.P. & Sears, J.D., 1988. The effects of alcohol and persuasive social pressure on human physical aggression. *Aggressive Behavior*, 14(4), p.237-243.
- Thomasson, H.R., 1995. Gender differences in alcohol metabolism. Physiological responses to ethanol. *Recent Developments in Alcoholism: An Official Publication of the American Medical Society on Alcoholism, the Research Society on Alcoholism, and the National Council on Alcoholism*, 12, p.163-179.
- Tikkanen, R. et al., 2009. Effects of MAOA-genotype, alcohol consumption, and aging on violent behavior. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 33(3), p.428-434.
- Tikkanen, R. et al., 2010. MAOA alters the effects of heavy drinking and childhood physical abuse on risk for severe impulsive acts of violence among alcoholic violent offenders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 34(5), p.853-860.
- Trigo, J.M. et al., 2010. The endogenous opioid system: a common substrate in drug addiction. *Drug and Alcohol Dependence*, 108(3), p.183-194.
- Türck, J. et al., 2005. Enhancement of antimicrobial effects by glucocorticoids. *Medical Microbiology and Immunology*, 194(1-2), p.47-53.
- Ueno, A. et al., 2007. Transient upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells by human chorionic gonadotropin downregulates autoimmune diabetes. *Diabetes*, 56(6), p.1686-1693.
- Valentino, R.J., Lucki, I. & Van Bockstaele, E., 2010. Corticotropin-releasing factor in the dorsal raphe nucleus: Linking stress coping and addiction. *Brain Research*, 1314, p.29-37.
- Vamos, E. et al., 2009. The role of kynurenines in disorders of the central nervous system: possibilities for neuroprotection. *Journal of the Neurological Sciences*, 283(1-2), p.21-27.
- Van den Bergh, B.R.H. et al., 2008. Antenatal maternal anxiety is related to HPA-axis dysregulation and self-reported depressive symptoms in adolescence: a prospective study on the fetal origins of depressed mood. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(3), p.536-545.
- Van Waes, V. et al., 2006. Hypo-response of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis after an ethanol challenge in prenatally stressed adolescent male rats. *The European Journal of Neuroscience*, 24(4), p.1193-1200.
- Vasiliev, G.V. et al., 1999. Point mutations within 663-666 bp of intron 6 of the human TDO2 gene, associated with a number of psychiatric disorders, damage the YY-1 transcription factor binding site. *FEBS Letters*, 462(1-2), p.85-88.

- Veenema, A.H., 2009. Early life stress, the development of aggression and neuroendocrine and neurobiological correlates: what can we learn from animal models? *Frontiers in Neuroendocrinology*, 30(4), p.497-518.
- Vignau, J. et al., 2010. Impact of tryptophan metabolism on the vulnerability to alcohol-related blackouts and violent impulsive behaviours. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 45(1), p.79-88.
- Virkkunen, M. et al., 1995. Low brain serotonin turnover rate (low CSF 5-HIAA) and impulsive violence. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 20(4), p.271-275.
- Volkow, N.D. et al., 1996. Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 20(9), p.1594-1598.
- Vuong, C. et al., 2010. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocrine Reviews*, 31(1), p.98-132.
- Walther, D.J. & Bader, M., 2003. A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochemical Pharmacology*, 66(9), p.1673-1680.
- Wand, G.S. & Dobs, A.S., 1991. Alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in actively drinking alcoholics. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 72(6), p.1290-1295.
- Ward, R.J., Lallemand, F. & de Witte, P., 2009. Biochemical and neurotransmitter changes implicated in alcohol-induced brain damage in chronic or « binge drinking » alcohol abuse. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 44(2), p.128-135.
- Weinberg, J. et al., 2008. Prenatal alcohol exposure: foetal programming, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sex differences in outcome. *Journal of Neuroendocrinology*, 20(4), p.470-488.
- Weiner, J.L. & Valenzuela, C.F., 2006. Ethanol modulation of GABAergic transmission: the view from the slice. *Pharmacology & Therapeutics*, 111(3), p.533-554.
- Weiss, F. et al., 2001. Compulsive drug-seeking behavior and relapse. Neuroadaptation, stress, and conditioning factors. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 937, p.1-26.
- White, A., 2003. What happened? Alcohol, memory blackouts, and the brain. *Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 27(2), p.186-196.
- Wilens, T.E. et al., 2008. Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 96(1-2), p.145-154.
- Winokur, G. et al., 1996. Familial alcoholism in manic-depressive (bipolar) disease. *American Journal of Medical Genetics*, 67(2), p.197-201.
- Witkiewicz, A.K. et al., 2009. Genotyping and expression analysis of IDO2 in human pancreatic cancer: a novel, active target. *Journal of the American College of Surgeons*, 208(5), p.781-787; discussion 787-789.

- Wonodi, I. et al., 2011. Downregulated kynurenine 3-monooxygenase gene expression and enzyme activity in schizophrenia and genetic association with schizophrenia endophenotypes. *Archives of General Psychiatry*, 68(7), p.665-674.
- Wu, H.Q. et al., 2000. Kynurenergic manipulations influence excitatory synaptic function and excitotoxic vulnerability in the rat hippocampus in vivo. *Neuroscience*, 97(2), p.243-251.
- Yan, Q.-S. et al., 2005. Involvement of 5-HT1B receptors within the ventral tegmental area in ethanol-induced increases in mesolimbic dopaminergic transmission. *Brain Research*, 1060(1-2), p.126-137.
- Young, S. N., Pihl, R.O. & Ervin, F.R., 1988. The effect of altered tryptophan levels on mood and behavior in normal human males. *Clinical Neuropharmacology*, 11 Suppl 1, p.S207-215.
- Yuwiler, A., 1989. Effects of steroids on serotonin-N-acetyltransferase activity of pineals in organ culture. *Journal of Neurochemistry*, 52(1), p.46-53.
- Zalewska-Kaszubska, J. et al., 2006. Effect of acute administration of ethanol on beta-endorphin plasma level in ethanol preferring and non-preferring rats chronically treated with naltrexone. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 85(1), p.155-159.
- Zeichner, A. et al., 1982. Attentional processes in alcohol-mediated aggression. *Journal of Studies on Alcohol*, 43(7), p.714-724.
- Zhang, L., Wieczorek, W.F. & Welte, J.W., 1997. The nexus between alcohol and violent crime. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 21(7), p.1264-1271.
- Zhou, Y. et al., 2010. Drug-induced and genetic alterations in stress-responsive systems: Implications for specific addictive diseases. *Brain Research*, 1314, p.235-252.
- Zhu, W.H. et al., 2007. A putative mechanism on remission of multiple sclerosis during pregnancy: estrogen-induced indoleamine 2,3-dioxygenase by dendritic cells. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 13(1), p.33-40.