

Les marqueurs biologiques de l'alcoolisme

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par
Robert Barouki*
Pascale Briand
Jean-Claude Dreyfus
Jean Frézal**
Evelyne Friederich***
Christian Huet***
Axel Kahn
Daniel Louvard***
Judith Melki**
Arnold Munnich**
Marc Peschanski

médecine/sciences a consacré en 1988 une grande partie d'un numéro à l'alcoolisme (n° 6, vol. 4, juin 1988). Depuis lors ont émergé des perspectives nouvelles, qui ont été exposées dans un article [1] de DW Crabb (Indianapolis, IN, USA) sur les marqueurs de l'alcoolisme. L'auteur s'efforce de faire une distinction claire entre deux aspects du problème : les marqueurs des maladies favorisées par l'alcoolisme, génétiques ou acquises, et ceux qui permettent d'évaluer la consommation d'alcool, indépendamment des troubles dont il est la cause.

1. Alcoolisme et maladies • Génétique. Il semble exister une prédisposition génétique à l'alcoolisme. Depuis plusieurs années, Cloninger (St-Louis, MO, USA) s'est fait l'avocat [2] d'une division en deux formes : le type I, le plus courant et le moins sévère, se développe à l'âge adulte, et est souvent curable. Le type II présente un début précoce (avant 25 ans) ; il est volontiers associé à un comportement agressif et à l'usage de drogue. Il a été caractérisé initialement en Suède ; il n'existe que dans le sexe masculin. Le risque de l'alcoolisme chez les fils d'alcooliques de type II serait neuf fois supérieur à celui de la population générale.

• *Biochimie.* De nombreux tests ont été proposés pour caractériser les alcooliques et leurs enfants. La plupart se sont montrés décevants, mais deux d'entre eux ont fait l'objet d'études plus approfondies.

La monoamine oxydase (MAO) des plaquettes sanguines, surtout présente sous la forme de son isozyme B, paraît abaissée chez les alcooliques, notamment de type II ; ce taux bas serait maintenu même en dehors des prises d'alcool, évoquant donc un caractère génétique. Ces constatations restent préliminaires et réclament encore confirmation. L'adénylate cyclase des plaquettes et des lymphocytes semble modifiée [3] : l'accumulation d'AMPc après stimulation par des agonistes de l'enzyme est réduite chez les alcooliques ; il semble que cette anomalie disparaisse quand les sujets ne sont plus exposés à l'alcool, ce qui ne serait pas en faveur de l'origine génétique du phénomène ; là encore, les résultats réclament confirmation.

• *Métabolisme de l'alcool.* La figure 1 résume les connaissances sur les isozymes des deshydrogénases de l'alcool et de l'acétaldéhyde, les deux enzymes responsables de l'oxydation de l'alcool. Il est devenu récemment possible de reconnaître le génotype des individus grâce à l'analyse de l'ADN [4]. On connaît encore mal les conséquences de chaque génotype, mais une observation intéressante a été que l'isozyme $\beta 3$ de l'ADHD³ est très fréquente chez les enfants noirs atteints du syndrome alcoolique foetal [5]. Ces travaux n'en sont encore qu'à leur début. En revanche, on connaît bien le syndrome de rougeur de la face des Asiatiques après prise d'alcool, due à une mutation dans l'aldéhyde deshydrogénase mitochondriale ALDH2 qui provoque une perte dominante d'activité, et qui possède la propriété curieuse d'entraîner un dégoût de l'alcool et donc de prémunir contre l'alcoolisme les sujets qui en sont atteints (*m/s* n° 4, vol. 5, p. 269).

2. Les marqueurs de la consommation d'alcool. Il existe des marqueurs

* Inserm U. 99, hôpital Henri Mondor, 51 avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France.

** Inserm U. 12, centre hospitalier universitaire Necker-Enfants Malades, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

*** Laboratoire de biologie des membranes, département de biologie moléculaire, Institut Pasteur, 25-28 rue du docteur Roux, 75015 Paris, France.

plus ou moins fidèles de la réponse de l'organisme à l'éthanol, comme la γ -glutamyltransférase ou l'aspartate aminotransférase mitochondriale. Ce que l'on recherche ici, c'est un test de la consommation d'alcool, par exemple pour contrôler le suivi d'un traitement de sevrage. Jusqu'à présent, de tels tests étaient peu fiables, inférieurs même aux résultats de l'interrogatoire. Deux tests sont actuellement en cours d'évaluation et paraissent prometteurs.

- L'acétaldéhyde peut réagir avec des restes aminés des protéines, et plusieurs « adducts »* ont déjà été identifiés : chez les éthyliques, on peut en caractériser, notamment avec l'hémoglobine, un type de cytochrome P 450 [5] et une protéine hépatique du cytosol [6]. On peut les détecter grâce à des anticorps reconnaissant un épitope contenant de l'acétaldéhyde [7]. Cette méthode peut être rapprochée de la mesure de l'hémoglobine glycosylée chez les diabétiques.

- La transferrine « alcaline ». Le test le plus prometteur est une forme de transferrine présente chez les consommateurs d'alcool, qui a perdu des résidus sialiques terminaux et dont la charge est devenue plus alcaline. Ce test reste positif environ dix jours après cessation de la prise d'alcool et est négatif dans les maladies hépatiques, sauf la cirrhose biliaire [8]. Il est malheureusement techniquement délicat et ne peut encore être généralisé.

Les progrès dans la détection de la prédisposition génétique à l'éthylisme devraient permettre de caractériser l'alcoolisme à la période où il n'a pas encore entraîné de modifications psychopathologiques. Il reste beaucoup à faire, et sur le plan théorique pour la caractérisation du génotype alcoolisme type II, et sur le plan pratique pour la prévention de l'intoxication alcoolique comme pour le suivi des malades.

J.C.D.

* Adduct : radical provenant de l'addition d'une molécule ou d'un groupe réactif sur une autre molécule.

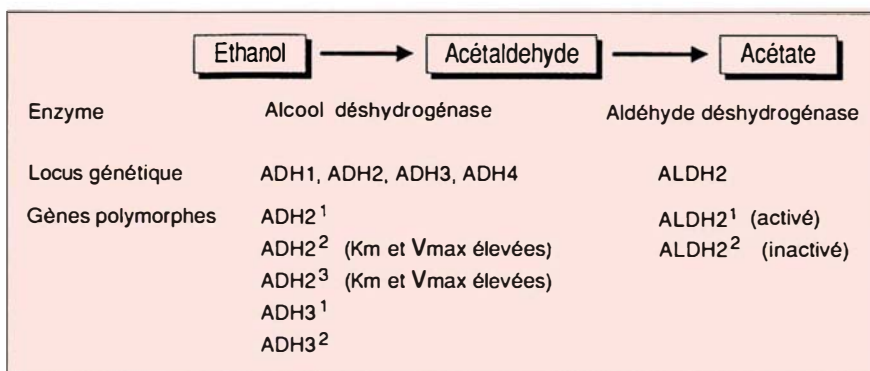


Figure 1. **Les voies du métabolisme de l'alcool montrant les locus polymorphes des déshydrogénases de l'alcool et de l'acétaldéhyde.** Certains isozymes sont responsables de différences de vitesse d'élimination de l'éthanol. L'ALDH2² inactivé est la cause du syndrome de rougeur faciale des Asiatiques.

1. Crabb DW. Biological markers for increased risk of alcoholism and for quantitation of alcohol consumption. *J Clin Invest* 1990 ; 85 : 311-5.
2. Cloninger CR. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987 ; 236 : 410-6.
3. Diamond I, Wrubel B, Estrin W, Gordon A. Basal and adenosine-receptor-stimulated levels of cAMP are reduced in lymphocytes from alcoholic patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 1413-6.
4. Xu Y, Carr LG, Bosron WF, Li IK, Edenberg HJ. Genotyping of human alcohol dehydrogenases at the ADH2 and ADH3 loci following DNA sequence amplification. *Genomics* 1988 ; 2 : 209-14.
5. Behrens UJ, Hoerner M, Lasker JM, Lieber CS. Formation of acetaldehyde adducts with ethanol-inducible P450 IIE1 *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun* 1988 ; 154 : 584-90.
6. Lin RC, Smith RS, Lumeng L. Detection of a protein-acetaldehyde adduct in the liver of rats fed alcohol chronically. *J Clin Invest* 1988 ; 81 : 615-9.
7. Niemela O, Klajner F, Orrego H, Vidins E, Blendis L, Israel Y. Antibodies against acetaldehyde-modified protein epitopes in human alcoholics. *Hepatology* 1987 ; 7 : 1210-4.
8. Behrens U, Worner TM, Braly LF, Schaffner F, Lieber CS. Carbohydrate-deficient transferrin, a marker for chronic alcohol consumption in different ethnic populations. *Alcohol Clin Exp Res* 1988 ; 12 : 427-32.

■■■ BRÈVE ■■■

■■■ Inactivation inhabituelle du chromosome X chez une fille retardée mentale. Une délétion apparue *de novo* sur le chromosome X en Xq27.1-q27.3 a été observée par une équipe australienne [1] chez une fille de 5 ans présentant un retard mental. Contrairement au processus habituel, qui inactive électivement le chromosome porteur de la délétion, c'est l'X délété qui se réplique précocement dans les cellules en culture de l'enfant, suggérant que la région qui manque joue un rôle dans l'inactivation de l'X. De plus le locus *FRAXA*, impliqué dans la genèse du syndrome de l'X fragile, est, soit inclus dans la délétion, soit proche du point de cassure distal. [1. Schmidt M, et al. *Hum Genet* 1990, 84 : 347-52.]