

Alcoolisme ou aldéhydisme : rôle de l'acétaldéhyde dans les effets psychotropes de l'alcool

Etienne Quertemont

Université de Liège

Département des Sciences Cognitives

Laboratoire de Neurosciences Comportementales et de Psychopharmacologie

Boulevard du Rectorat 5, Bat. 32

B- 4000 Liège, Belgique

Auteur de correspondance:

Etienne Quertemont, Ph.D.

Université de Liège

Département des Sciences Cognitives

Laboratoire de Neurosciences Comportementales et de Psychopharmacologie

B - 4000 Liège, Belgique

Tél: +32-4-366.20.20

Fax : +32-4-366.28.59

E-mail: Quertemont@bani.ucl.ac.be

Résumé

De récentes études ont suggéré que l'acétaldéhyde, premier produit du métabolisme de l'éthanol, participe aux effets psychotropes résultant de la consommation d'alcool. L'acétaldéhyde semble particulièrement impliqué dans les effets renforçants de l'éthanol, ce qui suggère un rôle important pour ce métabolite dans l'abus d'alcool et l'alcoolisme. Cette mise au point passe en revue les preuves expérimentales qui tendent à démontrer le rôle de l'acétaldéhyde dans les effets psychotropes de l'alcool. Les études animales et humaines indiquent que l'acétaldéhyde exerce une action renforçante plus puissante que l'éthanol dans le cerveau. Au contraire, il semble que l'accumulation d'acétaldéhyde dans le sang périphérique provoque des effets désagréables et une aversion pour l'alcool. Les effets hédoniques de l'acétaldéhyde seraient donc déterminés par le lieu, central ou périphérique, de son accumulation principale. Toutefois, l'acétaldéhyde ne doit pas être considéré comme le seul principe actif responsable de tous les effets psychotropes de l'éthanol. Plusieurs études ont par exemple démontré que l'acétaldéhyde ne participe pas significativement aux effets subjectifs de l'éthanol. Si l'acétaldéhyde exerce effectivement un rôle dans les effets renforçants de l'éthanol, il ne doit donc pas être tenu pour responsable de tous les effets pharmacologiques de la consommation d'alcool.

Mots-clés: Ethanol – Acétaldéhyde – Métabolisme – Effets renforçants

Introduction

L'acétaldéhyde, premier produit du métabolisme de l'éthanol, est depuis longtemps reconnu comme une molécule particulièrement active. Son rôle dans la toxicité induite par la consommation chronique d'alcool a fait l'objet d'une abondante littérature, même si de nombreuses questions restent encore à résoudre (1, 2). Plus récemment, les propriétés psychotropes de l'acétaldéhyde ont également fait l'objet d'une attention particulière. Plusieurs études ont en effet suggéré que l'acétaldéhyde pourrait exercer des effets renforçants et dès lors être impliqué dans l'abus d'alcool et l'alcoolisme. Cependant, cette théorie reste encore très controversée. Les opinions des scientifiques quant à l'implication de l'acétaldéhyde dans l'alcoolisme sont très contrastées. Elles vont du déni complet de tout rôle joué par l'acétaldéhyde jusqu'à l'affirmation selon laquelle l'alcoolisme devrait en réalité être qualifié d'acétaldéhydisme. Cette mise au point s'attachera à décrire les connaissances actuelles quant au rôle que joue l'acétaldéhyde dans les propriétés psychotropes de l'éthanol et particulièrement celles considérées comme étroitement impliquées dans l'abus d'alcool et l'alcoolisme.

Métabolisme de l'alcool et diffusion de l'acétaldéhyde

Avant d'envisager les résultats des études expérimentales sur les propriétés pharmacologiques de l'acétaldéhyde, il est utile de décrire les différentes enzymes qui participent au métabolisme de l'éthanol. En effet, les opposants à l'implication de l'acétaldéhyde dans l'alcoolisme ont longtemps brandi l'argument de l'insuffisance d'accumulation

d'acétaldéhyde dans le cerveau pour qu'il y exerce une action pharmacologique significative. Même si la majeure partie de l'acétaldéhyde est effectivement produite dans le foie, on sait aujourd'hui que le cerveau possède également une capacité significative d'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde (3).

L'élimination de l'éthanol repose presque exclusivement sur sa dégradation métabolique et implique plusieurs systèmes enzymatiques (figure 1). La première étape d'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde est assurée principalement par trois enzymes différentes. C'est l'alcool déshydrogénase (ADH) qui assure le plus gros du travail en oxydant environ 90% de l'éthanol dans le foie. Toutefois deux autres systèmes enzymatiques, le système microsomal d'oxydation impliquant le cytochrome P450-2E1 (CYP2E1) et la catalase, sont également capables d'oxyder l'éthanol en acétaldéhyde. Bien que leur activité soit marginale d'un point de vue quantitatif, ces voies métaboliques alternatives jouent néanmoins un rôle important.

Bien que le CYP2E1 ne participe que marginalement au métabolisme de l'éthanol comparé à l'enzyme ADH, il présente une particularité qui lui permet de jouer un rôle significatif lors d'une alcoolisation chronique. En effet, le CYP2E1 est inductible par l'éthanol, autrement dit son activité est stimulée par la présence chronique d'éthanol (4). Dès lors, chez l'alcoolique chronique, le CYP2E1 est susceptible de jouer un rôle plus important dans le métabolisme de l'éthanol que chez le consommateur occasionnel. Le CYP2E1 est d'ailleurs considéré comme le principal responsable de la tolérance métabolique observée après une alcoolisation prolongée (4).

Pour sa part, l'enzyme catalase participe surtout à la production d'acétaldéhyde dans le cerveau. En effet, le cerveau ne contient que des isoformes de l'ADH peu actives à des

concentrations physiologiques d'éthanol et qui ne contribuent réellement au métabolisme de l'éthanol que lorsque celui-ci atteint des concentrations cérébrales très élevées qui ne sont jamais observées in vivo (3). De plus, la présence d'enzymes aldéhyde déshydrogénase dans la microvasculature du cerveau empêche l'acétaldéhyde produit à la périphérie de traverser la barrière hémato-encéphalique (5). Dès lors, l'acétaldéhyde susceptible d'exercer un effet pharmacologique dans le cerveau doit être produit localement à partir d'une voie alternative à l'ADH. Plusieurs études ont démontré que le cerveau est capable de métaboliser l'éthanol et de produire des concentrations significatives d'acétaldéhyde (3). C'est la catalase qui serait responsable d'environ 50% du métabolisme de l'éthanol dans le cerveau, alors qu'une ou plusieurs autres voies métaboliques à identifier seraient également impliquées (6).

La deuxième étape du métabolisme de l'éthanol implique presque exclusivement l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH). Cette enzyme oxyde l'acétaldéhyde en acétate. Elle est largement distribuée dans l'organisme y compris dans le cerveau, bien que la plus grande quantité d'acétaldéhyde soit dégradée au niveau du foie.

Les effets psychotropes et comportementaux de l'acétaldéhyde

En raison de sa très grande toxicité, peu d'études ont examiné directement les effets psychotropes et comportementaux de l'acétaldéhyde. Il est en effet impensable d'administrer de l'acétaldéhyde chez l'homme à des doses susceptibles d'exercer des effets pharmacologiques dans le cerveau. Chez l'être humain, les études sur l'acétaldéhyde se contentent donc d'observer les effets de différences individuelles dans le métabolisme de l'éthanol et l'accumulation d'acétaldéhyde (cfr. Infra). Pour évaluer directement les effets

psychotropes et comportementaux de l'acétaldéhyde, on peut toutefois se baser sur les rares études qui ont testé les effets de l'administration d'acétaldéhyde sur des animaux de laboratoire. A ce jour, ces études se sont presque exclusivement attachées à décrire les propriétés hédoniques, c'est-à-dire renforçantes ou aversives, de l'acétaldéhyde.

Pendant très longtemps, l'acétaldéhyde fut considéré comme une molécule suscitant l'aversion et la répulsion. C'est d'ailleurs pourquoi on traite parfois les alcooliques chroniques avec du disulfiram (Antabuse), un inhibiteur de l'ALDH qui provoque une accumulation importante d'acétaldéhyde après consommation d'alcool. Cette accumulation d'acétaldéhyde entraîne théoriquement des effets très désagréables qui provoquent un dégoût pour l'alcool et découragent sa consommation. Cependant, les études animales ont démontré que l'acétaldéhyde possède également des propriétés renforçantes marquées.

Ces études ont tout d'abord montré que les animaux s'auto-administrent volontairement de l'acétaldéhyde directement dans le cerveau aussi bien qu'en intraveineuse (7, 8, 9). On peut ainsi apprendre à des rats à actionner répétitivement un levier afin d'obtenir une infusion intraveineuse ou intracérébrale d'acétaldéhyde. Dans ce paradigme, l'acétaldéhyde exerce donc une action renforçante sur le comportement d'appui sur le levier. Une étude récente d'auto-administration intracérébrale a en outre montré que l'acétaldéhyde est un renforçant mille fois plus puissant que l'éthanol chez le rat (8). D'autres études utilisant la technique de préférence de place conditionnée confirment également les propriétés renforçantes de l'acétaldéhyde (10, 11). Elles montrent que les rats présentent une très nette préférence pour le lieu dans lequel ils ont antérieurement reçu des administrations d'acétaldéhyde.

Ces études animales démontrent donc que l'acétaldéhyde possède des propriétés renforçantes plutôt qu'avérsives, caractéristique qu'il partage avec la majorité des drogues addictives telles que par exemple la cocaïne, l'héroïne ou la nicotine. Toutefois, de récents résultats suggèrent que l'acétaldéhyde pourrait exercer des effets hédoniques antagonistes selon le lieu de son accumulation (12). Dans le cerveau, l'acétaldéhyde exercerait une action fortement renforçante, tandis que son accumulation périphérique dans le sang serait principalement avérsive. Lors d'une administration périphérique d'acétaldéhyde chez l'animal, des concentrations sanguines suffisantes permettent à l'acétaldéhyde de saturer les enzymes ALDH de la microvasculature cérébrale et donc de pénétrer dans le cerveau (13, 14). Les résultats obtenus chez l'animal suite à l'administration intraveineuse ou intrapéritonéale d'acétaldéhyde seraient dès lors le reflet de sa puissante action renforçante dans le cerveau, capable de masquer ses effets périphériques plutôt avérsifs.

Rôle de l'acétaldéhyde dans la consommation et l'abus d'alcool

Deux types d'études nous permettent de mieux appréhender le rôle de l'acétaldéhyde dans la consommation et l'abus d'alcool. D'une part, plusieurs études ont examiné les effets de manipulations pharmacologiques des différentes enzymes du métabolisme de l'éthanol sur sa consommation, principalement chez l'animal mais parfois aussi chez l'homme. D'autre part, de nombreuses études corrélationnelles ont porté sur les relations entre les variations inter-individuelles du métabolisme de l'éthanol et l'importance de sa consommation ou la probabilité de développer un syndrome d'alcoolisme chronique. Ces études seront réexaminées à la lumière de l'hypothèse dégagée ci-dessus : l'accumulation périphérique d'acétaldéhyde est principalement avérsive et devrait donc diminuer la consommation

d'alcool, tandis que son augmentation dans le cerveau exerce une action renforçante et favorise donc la consommation et l'abus d'alcool.

Effets de manipulations pharmacologiques du métabolisme de l'éthanol

L'inhibition de l'enzyme ALDH est la manipulation pharmacologique du métabolisme de l'éthanol qui a été la plus utilisée. Cette inhibition est en effet le principe du traitement de certains alcooliques chroniques avec le disulfiram (Antabuse). Ce médicament inhibe l'enzyme ALDH et, en cas de consommation d'alcool, provoque une accumulation périphérique d'acétaldéhyde responsable de symptômes désagréables. Bien que largement utilisé, l'efficacité du traitement au disulfiram reste très controversée. Plusieurs études ont effectivement démontré que le disulfiram et le cyanamide, un autre inhibiteur de l'ALDH, aident à réduire la fréquence de consommation d'alcool chez les alcooliques (15). Cependant, quelques études ont montré que certains alcooliques continuent à boire malgré le traitement (16) et même que certains sujets éprouvent des effets euphoriques plus intenses avec l'interaction alcool-disulfiram (17). En réalité, il semblerait que les mises en garde sévères des médecins prescripteurs concernant les effets toxiques de l'interaction entre le disulfiram et l'alcool expliquent une bonne part de l'effet du traitement. L'anticipation des effets toxiques serait donc tout aussi importante que les effets aversifs réels causés par la consommation d'alcool chez les alcooliques traités au disulfiram. Cependant, l'inhibition de l'ALDH provoque aussi une aversion pour l'éthanol en expérimentation animale (18), confirmant ainsi que l'accumulation périphérique d'acétaldéhyde exerce effectivement un effet aversif.

D'autres études ont examiné l'effet d'une inhibition de la catalase sur la consommation d'alcool par des animaux de laboratoire. Puisque la catalase est responsable d'environ 50% du métabolisme local de l'éthanol dans le cerveau, son inhibition réduit significativement l'accumulation d'acétaldéhyde dans le système nerveux central (3). Ces études ont montré que le 3-amino-1,2,4-triazole, un inhibiteur de la catalase, réduit significativement la consommation volontaire d'éthanol chez le rat et la souris (19). Ces résultats sont donc en accord avec l'hypothèse d'un effet renforçant de l'acétaldéhyde dans le cerveau.

Etudes des relations entre le métabolisme et la consommation d'alcool

De nombreuses recherches ont profité de la très grande variabilité individuelle du métabolisme de l'éthanol pour étudier ses effets sur la motivation à consommer de l'alcool. En effet, pour une même consommation d'alcool, différents sujets peuvent produire plus ou moins d'acétaldéhyde selon l'efficacité de leur métabolisme. Ces différences sont principalement la conséquence de l'important polymorphisme génétique des enzymes de dégradation de l'éthanol et de l'acétaldéhyde. Les enzymes ADH et ALDH existent en effet sous plusieurs formes avec des capacités variables d'oxydation de l'éthanol. Il y a ainsi chez l'être humain plusieurs formes d'enzymes ADH caractérisées par une distribution dans l'organisme et des propriétés d'oxydation de l'éthanol spécifiques (tableau 1). Ce sont les enzymes ADH de la classe I qui oxydent la majeure partie de l'éthanol. Or différents sujets peuvent être porteurs de variants génétiques de ces enzymes ADH de la classe I. Le variant ADH1B2 a été plus particulièrement étudié en raison de sa capacité supérieure d'oxydation de l'éthanol. Les individus porteurs de ce variant métabolisent donc plus rapidement les molécules d'éthanol, ce qui entraîne une plus grande accumulation périphérique

d'acétaldéhyde. Plusieurs études ont montré que les individus porteurs du variant génétique ADH1B2 consomment moins d'alcool et développent moins d'alcoolisme chronique (21). L'organisme humain produit aussi de nombreuses formes d'enzymes ALDH caractérisées par leurs distributions cellulaires et tissulaires et par leurs propriétés physico-chimiques (22). Cependant, seules les enzymes ALDH des classes I et II semblent véritablement impliquées dans l'oxydation de l'acétaldéhyde chez l'être humain. Comme pour les enzymes ADH, il existe plusieurs variants génétiques des différentes enzymes ALDH. C'est le variant ALDH2*2 qui a été le plus étudié. En effet, suite à une mutation génétique, les enzymes ALDH2*2 ont perdu leurs capacités d'oxydation de l'acétaldéhyde. Dès lors, les sujets porteurs de cette enzyme métabolisent très lentement l'acétaldéhyde et la consommation d'alcool provoque chez eux une importante accumulation d'acétaldéhyde dans le sang, ce qui se traduit par des symptômes physiologiques désagréables. Les individus porteurs de cette enzyme ALDH déficiente consomment donc beaucoup moins d'alcool et développent très rarement un alcoolisme chronique (21). Des études récentes ont en outre montré que les effets du polymorphisme des enzymes ADH et ALDH s'additionnent. L'incidence la plus faible d'alcoolisme chronique s'observe chez les individus porteurs à la fois d'enzymes ADH1B2 et ALDH2*2 (23). Ces résultats montrent donc une corrélation négative entre l'accumulation périphérique d'acétaldéhyde et la propension à consommer de l'alcool chez l'être humain.

Après la découverte du rôle de la catalase dans l'oxydation intracérébrale de l'éthanol, une série de travaux ont étudié les relations entre l'activité de la catalase et la consommation d'alcool. Une des premières études sur le sujet a montré une corrélation positive chez le rat entre l'activité de la catalase dans le cerveau et la consommation volontaire d'éthanol (24). Chez l'être humain, l'étude des effets de la catalase cérébrale a réellement débuté après la découverte d'une importante corrélation entre l'activité de la catalase cérébrale et de celle

contenue dans les érythrocytes (19). L'activité de la catalase dans le sang fut dès lors considérée comme une mesure indirecte de son activité cérébrale. On a ainsi observé une corrélation positive entre l'activité de la catalase dans le sang et le taux de consommation d'alcool chez des buveurs réguliers (25). En outre, une étude ultérieure a également montré une activité supérieure de la catalase chez les sujets issus d'une famille dont certains individus ont connu des problèmes d'alcoolisme (26). Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse selon laquelle l'acétaldéhyde exerce une action renforçante dans le cerveau. Les individus dont la catalase présente une activité supérieure accumuleraient donc plus d'acétaldéhyde dans leur cerveau. Avec pour conséquence, un renforcement plus intense de la consommation d'alcool.

Rôle de l'acétaldéhyde dans les effets stimulants de l'alcool

La majorité des drogues addictives exercent un effet psychostimulant au moins à certaines doses. Même des drogues comme l'éthanol et les opiacés qui sont habituellement classées comme inhibiteurs du système nerveux central présentent des propriétés psychostimulantes à faibles doses. Wise et Bozarth (27) ont théorisé ces propriétés générales des drogues addictives. Selon eux, ces effets psychostimulants constituent l'un des aspects des propriétés addictives de ces drogues et seraient intrinsèquement liés à leur action renforçante. En expérimentation animale, ces effets psychostimulants des drogues addictives sont indirectement estimés par des mesures de l'activité motrice spontanée. De nombreuses études ont ainsi montré que l'éthanol stimule l'activité motrice des souris à faibles doses (28, 29, 30). Puisque l'acétaldéhyde semble impliqué dans les effets renforçants de l'éthanol, il est justifié de supposer qu'il participe de la même manière à ses effets stimulants. Aragon et ses

collègues ont publié une série de recherches qui suggèrent que les effets stimulants de l'éthanol seraient directement liés aux concentrations cérébrales d'acétaldéhyde. Ils observent ainsi une corrélation très significative entre l'activité de la catalase cérébrale et les effets stimulants de l'éthanol (29). Par ailleurs, une inhibition pharmacologique de l'activité de la catalase prévient les effets stimulants de l'éthanol (30), tandis qu'une augmentation de l'activité de la catalase produit l'effet inverse (28). Puisque la catalase est considérée comme une des sources principales d'acétaldéhyde cérébral, ces résultats sont cohérents avec l'hypothèse selon laquelle l'accumulation d'acétaldéhyde dans le cerveau exerce une action renforçante et stimulante. A ce jour, l'implication de l'acétaldéhyde dans les effets psychostimulants de l'éthanol n'a pas encore été étudiée chez l'être humain. Ces résultats de l'expérimentation animale attendent donc d'être confirmés chez l'homme.

Rôle de l'acétaldéhyde dans les effets subjectifs de l'alcool

A côté des effets renforçants et stimulants de l'alcool, plusieurs études ont aussi considéré la participation de l'acétaldéhyde aux effets subjectifs et discriminatifs de l'éthanol. Par effets subjectifs et discriminatifs, nous entendons les effets pharmacologiques qui permettent à un individu de reconnaître consciemment la présence d'alcool dans son organisme. L'alcool est une drogue complexe qui modifie l'activité de plusieurs systèmes de neurotransmission. Il induit donc un ensemble d'effets pharmacologiques distincts qui se traduisent subjectivement par des sensations plus ou moins marquées. Les effets subjectifs et renforçants de l'alcool ne se recouvrent que partiellement. En effet, certains effets subjectifs de l'alcool ne sont pas liés à son action renforçante, alors que ses effets renforçants peuvent être à peine conscients et/ou masqués par d'autres sensations intenses induites par l'éthanol.

Les effets subjectifs et discriminatifs de l'éthanol ont été largement étudiés chez l'animal grâce à la technique de discrimination de drogue. Cette technique consiste à apprendre à un animal à discriminer les effets pharmacologiques de l'éthanol. Concrètement, afin d'obtenir une récompense, généralement de la nourriture, le sujet d'expérience doit émettre un comportement particulier s'il a reçu de l'éthanol et un comportement alternatif s'il a reçu un placebo. Habituellement, les animaux doivent appuyer sur un premier levier s'ils perçoivent l'éthanol et sur un second levier s'ils n'en ressentent pas les effets. Il est donc demandé à l'animal de procéder à une discrimination sur la base de ses sensations subjectives. Une fois que cet apprentissage est bien intégré, on peut tester d'autres drogues afin de vérifier si l'animal les considère comme semblables ou différentes de l'éthanol. Ce champ de recherche sur l'alcool a montré que les animaux étaient capables d'identifier l'éthanol sur la base de ses effets neuropharmacologiques (31). Lorsque l'on teste l'acétaldéhyde chez des animaux entraînés à discriminer de l'éthanol, ceux-ci répondent généralement par la négative. Autrement dit, ils n'assimilent pas les effets subjectifs de l'acétaldéhyde à ceux de l'éthanol (32). De plus, l'administration d'un inhibiteur de la catalase cérébrale ne modifie pas les performances de ces animaux aux épreuves de discrimination de l'éthanol (32, 33). Une diminution de la concentration cérébrale d'acétaldéhyde ne perturbe donc pas la discrimination de l'éthanol. Ces résultats démontrent que l'acétaldéhyde ne participe pas aux effets subjectifs principaux de l'éthanol. Pour bien comprendre la portée de ces résultats, il faut toutefois garder à l'esprit les limites de la technique de discrimination de drogue. Lorsqu'on demande à un animal de discriminer une molécule complexe comme l'éthanol, il se base sur les effets subjectifs les plus intenses. Si ceux-ci sont absents, l'animal identifie une drogue comme différente de l'éthanol même si cette drogue partage d'autres effets subjectifs plus subtils avec l'éthanol. Les résultats avec l'acétaldéhyde signifient donc qu'il n'est pas

responsable des effets subjectifs les plus intenses de l'éthanol. Néanmoins, cela n'exclut en rien la participation de l'acétaldéhyde à d'autres effets psychotropes de l'éthanol et notamment à ses effets renforçants.

Conclusions et perspectives

De nombreux résultats expérimentaux plaident pour l'hypothèse d'une implication de l'acétaldéhyde dans les effets renforçants de l'éthanol. Ce métabolite de l'éthanol joue donc vraisemblablement un rôle significatif dans l'abus d'alcool et l'alcoolisme. Toutefois, il semble peu vraisemblable que l'acétaldéhyde soit « le » principe actif responsable de l'ensemble des effets psychotropes de la consommation d'alcool. A tout le moins, de récentes études ont démontré que l'acétaldéhyde ne participe pas significativement aux effets subjectifs de l'éthanol. Les effets hédoniques de l'acétaldéhyde semblent aussi être déterminés par leur lieu d'action. Son accumulation périphérique dans le sang provoque des effets globalement aversifs susceptibles de décourager la consommation d'alcool, tandis que son accumulation dans le cerveau exerce une action renforçante. L'acétaldéhyde y serait même beaucoup plus renforçant que l'éthanol lui-même. Dès lors, tout traitement modifiant la production ou l'accumulation cérébrale d'acétaldéhyde est susceptible de modifier les propriétés hédoniques de la consommation d'alcool. Bien que les preuves expérimentales du rôle de l'acétaldéhyde dans les effets renforçants de l'éthanol se soient progressivement accumulées, on ignore encore pratiquement tout sur ses mécanismes d'action, comme par exemple les récepteurs cérébraux sur lesquels il agit ou les zones cérébrales dont il modifie l'activité. Il est pourtant très important d'identifier les mécanismes d'action de l'acétaldéhyde

car cela permettrait peut-être d'orienter la recherche de traitements pharmacologiques de l'alcoolisme vers d'autres pistes.

Remerciements

Ce travail a bénéficié du support du Fonds National de la Recherche Scientifique (FNRS) de Belgique.

Références bibliographiques

- 1 - Lieber CS. Hepatic and other medical disorders of alcoholism: from pathogenesis to treatment. *J Stud Alcohol* 1998 ; 59:9-25.
- 2 - Peters TJ, Ward RJ. Role of acetaldehyde in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Mol Aspects Med* 1988 ; 10:179-190.
- 3 - Zimatkin SM, Deitrich RA. Ethanol metabolism in the brain. *Addiction Biol* 1997 ; 2 : 387-399.
- 4 - Lieber CS. Microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS): the first 30 years (1968-1998) – a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1999 ; 23:991-1007.
- 5 - Eriksson CJP, Sippel HW. The distribution and metabolism of acetaldehyde in rats during ethanol oxidation: I. The distribution of acetaldehyde in liver, brain, blood and breath. *Biochem Pharmacol* 1977 ; 26:241-247.
- 6 - Zimatkin SM, Liopo AV, Deitrich RA. Distribution and kinetics of ethanol metabolism in rat brain. *Alcohol Clin Exp Res* 1998 ; 22:1623-1627.
- 7 - Brown ZW, Amit Z, Smith B. Intraventricular self-administration of acetaldehyde and voluntary consumption of ethanol in rats. *Behav Neural Biol* 1980 ; 28:150-155.

- 8 - Rodd-Henricks ZA, Melendez RI, Zaffaroni A, Goldstein A, McBride WJ, Li TK. The reinforcing effects of acetaldehyde in the posterior ventral tegmental area of alcohol-preferring rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2002 ; 72:55-64.
- 9 - Myers WD, Ng KT, Marzuki S, Myers RD, Singer G. Alteration of alcohol drinking in the rat by peripherally self-administered acetaldehyde. *Alcohol* 1984 ; 1:229-236.
- 10 - Quertemont E, De Witte P. Conditioned stimulus preference after acetaldehyde but not ethanol injections. *Pharmacol Biochem Behav* 2001 ; 68:449-454.
- 11 - Smith BR, Amit Z, Splawinsky J. Conditioned place preference induced by intraventricular infusions of acetaldehyde. *Alcohol* 1984 ; 1:193-195.
- 12 - Escarabajal MD, De Witte P, Quertemont E. Role of acetaldehyde in ethanol-induced conditioned taste aversion. *Soumis à Psychopharmacology* 2002.
- 13 - Heap L, Ward RJ, Abiaka C, Dexter D, Lawlor M, Pratt O, Thomson A, Shaw K, Peters TJ. The influence of brain acetaldehyde on oxidative status, dopamine metabolism and visual discrimination task. *Biochem Pharmacol* 1995 ; 50:263-270.
- 14 - Ward RJ, Colantuoni C, Dahchour A, Quertemont E, De Witte P. Acetaldehyde-induced changes in the monoamine and amino acid extracellular microdialysate content of the nucleus accumbens. *Neuropharmacology* 1997 ; 36: 225-232.

15 - Chick J, Gough K, Falkowski W, Kershaw P, Hore B, Mehta B, Ritson B, Ropner R, Torley D. Disulfiram treatment of alcoholism. *Br J Psychiatry* 1992 ; 161:84-89.

16 - Peachey JE, Zilen DH, Robinson GM, Jacob M, Cappell H. A placebo-controlled double-blind comparative clinical study of the disulfiram and calcium carbimide acetaldehyde mediated ethanol reactions in social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 1983 ; 7:180-187.

17 - Brown ZW, Amit Z, Smith BR, Sutherland EA, Selvaggi N. Alcohol-induced euphoria enhanced by disulfiram and calcium carbimide. *Alcohol Clin Exp Res* 1983 ; 7:276-278.

18 - Sinclair JD, Lindros KO. Suppression of alcohol drinking with brain aldehyde dehydrogenase inhibition. *Pharmacol Biochem Behav* 1981 ; 14:377-383.

19 - Smith BR, Aragon CMG, Amit Z. Catalase and the production of brain acetaldehyde: a possible mediator of the psychopharmacological effects of ethanol. *Addiction Biol* 1997 ; 2:277-289.

20 - Duester G, Farrés J, Felder MR, Holmes RS, Höög JO, Parés X, Plapp BV, Yin SJ, Jörnvall H. Recommended nomenclature for the vertebrate alcohol dehydrogenase gene family. *Biochem Pharmacol* 1999 ; 58:389-395.

21 - Eriksson CJP, Fukunaga T, Sarkola T, Chen WJ, Chen CC, Ju JM, Cheng TA, Yamamoto H, Kohlenberg-Müller K, Kimura M, Murayama M, Matsushita S, Kashima H, Higuchi S, Carr L, Viljoen D, Brooke L, Stewart T, Foroud T, Su J, Li TK, Whitfield JB.

Functional relevance of human ADH polymorphism. *Alcohol Clin Exp Res* 2001 ; 25:157S-163S.

22 - Vasiliou V, Bairoch A, Tipton KF, Nebert DW. Eukaryotic aldehyde dehydrogenase genes: human polymorphisms, and recommended nomenclature based on divergent evolution and chromosomal mapping. *Pharmacogenetics* 1999 ; 9:421-434.

23 - Chen CC, Lu RB, Chen YC, Wang MF, Chang YC, Li TK, Yin SJ. Interaction between the functional polymorphisms of the alcohol-metabolism genes in protection against alcoholism. *Am J Hum Genet* 1999 ; 65:795-807.

24 - Aragon CMG, Sternklar G, Amit Z. A correlation between voluntary ethanol consumption and brain catalase activity in the rat. *Alcohol* 1985 ; 2:353-356.

25 - Koechling UM, Amit Z. A relationship between blood catalase activity and drinking history in a human population, a possible biological marker of the affinity to consume alcohol. *Alcohol Alcohol* 1992 ; 27:181-188.

26 - Koechling UM, Amit Z, Negrete JC. Family history of alcoholism and the mediation of ethanol intake by catalase: further evidence that catalase may be a marker for the propensity to ingest alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1995 ; 19:1096-1104.

27 - Wise RA, Bozarth MA. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev* 1987 ; 94:469-492.

28 - Correa M, Miquel M, Sanchis-Segura C, Aragon CMG. Acute lead acetate administration potentiates ethanol-induced locomotor activity in mice: the role of brain catalase. *Alcohol Clin Exp Res* 1999 ; 23:799-805.

29 - Correa M, Sanchis-Segura C, Aragon CMG. Brain catalase activity is highly correlated with ethanol-induced locomotor activity in mice. *Physiol Behav* 2001 ; 73:641-647.

30 - Escarabajal MD, Miquel M, Aragon CMG. A psychopharmacological study of the relationship between brain catalase activity and ethanol-induced locomotor activity in mice. *J Stud Alcohol* 2000 ; 61:493-498.

31 - Grant KA. Strategies for understanding the pharmacological effects of ethanol with drug discrimination procedures. *Pharmacol Biochem Behav* 1999 ; 64 :261-267.

32 - Quertemont E, Grant KA. Role of acetaldehyde in the discriminative stimulus effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 2002 ; 26:812-817.

33 - Redila VA, Smith BR, Amit Z. The effects of aminotriazole and acetaldehyde on an ethanol drug discrimination with a conditioned taste aversion procedure. *Alcohol* 2000 ; 21:279-285.

Figure 1. – Métabolisme de l'éthanol et différentes enzymes impliquées

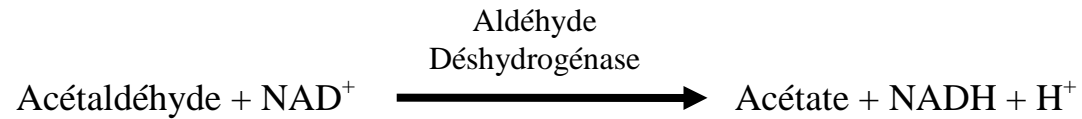
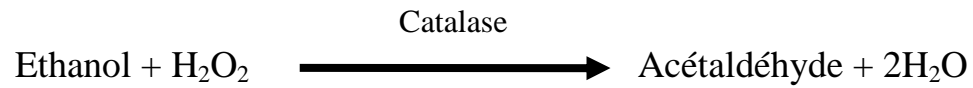
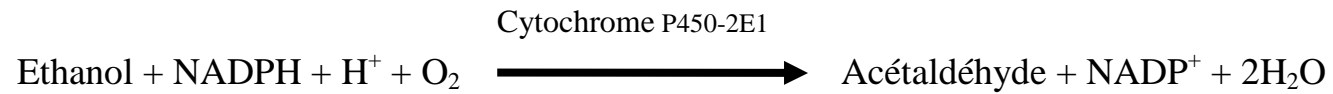
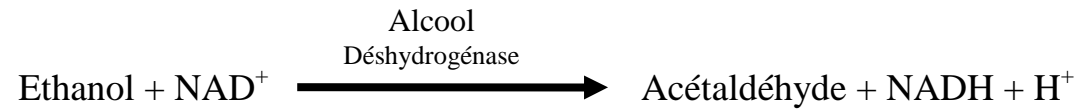


Tableau 1. – Nomenclature et polymorphisme des enzymes ADH humaines[†]

Nomenclature	Variants particuliers	Distribution et capacités d'oxydation de l'éthanol
<u>Classe I</u>		Essentiellement distribuées dans le foie Principales enzymes du métabolisme de l'éthanol chez l'humain
ADH1A		
ADH1B	ADH1B1, ADH1B2, ADH1B3	
ADH1C	ADH1C1, ADH1C2	
<u>Classe II</u>		Uniquement dans le foie Faible capacité d'oxydation de l'éthanol
ADH2		
<u>Classe III</u>		Largement distribuée dans l'ensemble des tissus Très faible capacité d'oxydation de l'éthanol
ADH3		
<u>Classe IV</u>		Présente dans la muqueuse de l'estomac Capacité modérée d'oxydation pour l'éthanol
ADH4		
<u>Classe V</u>		Distribution à déterminer Capacité d'oxydation de l'éthanol non déterminée
ADH5		

[†] Basé sur la nouvelle nomenclature récemment recommandée par Duester et al. (20).