

Apport de la génétique dans le concept de terrain à risque pour l'alcoololo-dépendance

par Philip Gorwood

Hôpital Louis Mourier (AP-HP), Service de Psychiatrie, 178, rue des Renouillers, 92700 Colombes.
CNRS UMR, 7593-Paris VII, Personnalité et conduites adaptatives, CHU Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris.
Tél. : (33) 1 47 60 64 09 – Fax : (33) 1 47 60 67 40 – e-mail: philip.gorwood@lmr.ap-hop-paris.fr

Reçu le 26 novembre 1999

RÉSUMÉ

Les variations du risque individuel pour l'alcoololo-dépendance sont multifactorielles, complexes et pour la plupart, mal connues. Néanmoins, les facteurs génétiques ont un rôle important dans cette vulnérabilité individuelle, le poids des facteurs génétiques additifs étant estimé entre 30 % et 50 % de ce qui explique l'alcoololo-dépendance. Les études de concentration familiale soulignent la difficulté de la délimitation phénotypique de l'alcoololo-dépendance, puisque certains sous-groupes d'alcoolisme ont un déterminisme beaucoup plus dépendant des facteurs génétiques que d'autres (formes précoces, sévères, avec conduites sociopathiques...). Compliquant encore les choses, plusieurs études d'agrégation familiale ont souligné que les facteurs génétiques en cause étaient assez peu dépendants de la substance consommée, la

vulnérabilité étant essentiellement axée sur le concept d'« addiction ». La substance consommée serait alors de déterminisme plus familial et/ou environnemental. La mise en évidence de gènes de vulnérabilité a surtout servi à mieux délimiter le phénotype « alcoololo-dépendance » qu'à proposer de nouveaux traitements. Trois exemples sont ici détaillés. Tout d'abord le rôle du gène codant pour le deuxième récepteur dopaminergique qui semble impliqué dans la dépendance sévère et comorbide. Ensuite le rôle du gène codant pour le transporteur de la sérotonine qui accroît le risque suicidaire chez les sujets alcoololo-dépendants. Enfin la participation de polymorphismes génétiques du transporteur de la dopamine expliquant 20 % de la variance de la qualité du sevrage alcoolique (épilepsie, delirium tremens versus pas de symptôme).

SUMMARY Influence of genetic factors in the concept of alcohol-dependence vulnerability

The factors involved in the variability of one's own risk for alcohol dependence is multifactorial and mostly unknown. Nevertheless, genetic factors are clearly involved in the risk for the disorder, the impact of addictive genetic factors being evaluated between 30 % and 50 %. Aggregation studies underline the difficulties of delimiting the boundaries of the phenotype, as some subgroups of alcohol-dependent patients have genetic factors with an increased weight (severe and young-onset disorder, presence of antisocial behavior...). Furthermore, familial studies also showed that the genetic of "addiction" may be more relevant than studying the genetic of one specific

dependence. The use of one substance lately abused being probably more dependent of familial and/or environmental features. The discover of susceptibility genes had a greater impact on defining the phenotype than proposing new treatments. Three examples are given in this review. Firstly, the gene coding for the second dopamine receptor may be more specifically involved in severe and comorbide alcohol-dependence. Secondly, the gene coding for the serotonin transporter may increase the suicidal risk in alcohol-dependent patients. Thirdly, the quality of the withdrawal process is partly explained by the existence of a specific genotype of the dopamine transport gene.

MISE EN ÉVIDENCE D'UN TERRAIN GÉNÉTIQUE DANS L'ALCOOLO-DÉPENDANCE PAR LES ÉTUDES FAMILIALES

Les études de concentration familiale (Cotton, 1979) sont à peu près unanimes : la présence d'un sujet atteint dans la famille augmente la fréquence de la maladie chez

les apparentés, ce d'autant que le degré de proximité familiale est plus important. La fréquence de l'alcoolisme dans la population générale est évaluée entre 2 et 5 %, alors qu'elle est située entre 10 et 50 % dans la fratrie d'un malade alcoolique. La grande variabilité des résultats entre les différentes études reflète les différences méthodologiques des études, mais aussi probablement

les variations de pénétrance de l'alcool-dépendance dans la population étudiée. De nombreux mécanismes non génétiques interviennent dans le risque familial, il est donc nécessaire d'utiliser des analyses plus spécifiques, comme les études de demi-germains et de jumeaux.

L'étude de Schukit (1972) compare la fréquence de l'alcoolisme chez 124 frères et sœurs et 164 demi-frères et demi-sœurs de 69 malades alcooliques. Schukit montre que les demi-germains ayant un parent biologique alcoolique et un parent-éducateur alcoolique sont aussi fréquemment atteints (46 %) que les demi-germains ayant un parent biologique alcoolique mais un parent-éducateur non alcoolique (50 %). Il n'existe pas non plus de différence entre la fréquence d'atteinte des demi-germains sans parent biologique atteint, mais élevés par un parent-éducateur alcoolique (14 %), et les demi-germains sans parent biologique atteint et élevés par un parent-éducateur non alcoolique (8 %). Schukit conclut donc à la priorité des facteurs génétiques par rapport aux facteurs éducationnels.

Onze études de jumeaux (Tableau I) se sont intéressées à la consommation inappropriée d'alcool (Gorwood, 1997). Le taux moyen de concordance pour l'alcoolisme dans les 11 études de jumeaux réalisées est de 46 % chez les jumeaux monozygotes et de 35 % chez les dizygotes. On peut à la fois noter la plus forte concordance chez les jumeaux monozygotes par rapport aux dizygotes pour l'essentiel de ces études, et souligner la faible différence qui sépare monozygotes et dizygotes, témoignant de l'aspect partiel des facteurs génétiques dans l'alcoolisme, ou d'une hétérogénéité génotypique et/ou phénotypique.

Les études de jumeaux peuvent aussi aider à la mise en évidence de sous-types d'alcoolisme ayant un déterminisme génétique plus important, ainsi qu'à la découverte d'un lien existant entre l'alcoolisme et d'autres pathologies, notamment psychiatriques. L'alcoolisme, en effet, est une pathologie fréquemment comorbide, comportant notamment une augmentation du risque pour de nombreux troubles psychiatriques, tels la dépression, les troubles anxieux et phobiques, la boulimie. Cette comorbidité doit-elle être considérée comme relevant de la même susceptibilité génétique que celle impliquée dans l'alcoolisme ? L'étude de Kendler (1995), basée sur un

grand nombre de femmes jumelles, a montré que les facteurs génétiques déterminant les troubles phobiques, anxieux et thymiques avaient très peu de relation avec les facteurs génétiques impliqués dans l'alcoolisme. En effet, la proportion de variance expliquant le risque individuel génétique pour l'alcoolisme qui est commun au risque individuel génétique pour les troubles thymiques et anxieux est de 7 %, alors que la proportion de variance expliquant le risque individuel génétique pour l'alcoolisme, de manière spécifique et isolée, est de 45 %.

Pickens *et al.* (1991) ont réanalysé les taux de concordance entre les jumeaux selon l'âge de début du sujet index, et le diagnostic considéré (dépendance ou abus). Les auteurs trouvent un taux maximal de concordance pour les conduites alcooliques ayant un âge de début précoce, et une concordance spécifiquement élevée chez les jumeaux monozygotes lorsqu'on considère un spectre étroit (dépendance seule). Ce travail a été récemment répliqué par le même auteur (Pickens *et al.*, 1995) et montre que les facteurs génétiques peuvent avoir un rôle plus important sur certains types d'alcoolisme.

Les études d'adoption (Tableau II) apportent des informations différentes, même si un cortège de difficultés méthodologiques leur est associé (Dumont-Damien & Duyme, 1993). L'analyse des résultats est basée sur la différence entre les fréquences d'atteinte des parents biologiques par rapport aux parents adoptifs. Les résultats des études d'adoption sont hétérogènes (Roe, 1944; Goodwin *et al.*, 1974; Cadoret & Gath, 1978; Bohman, 1978). Ainsi, si l'on considère l'alcoolisme de manière globale, aucune différence n'apparaît entre les fréquences d'atteinte des deux types de parents. Par contre, lorsqu'on considère les hommes exclusivement, et particulièrement pour les alcoolismes sévères, les études retrouvent un excès d'atteinte chez les parents biologiques par rapport aux parents adoptifs. Une fois de plus, la présence de sous-groupes avec une participation génétique plus marquée est mise en évidence. L'étude de Bohman (Bohman *et al.*, 1978) sur 862 enfants adoptés, particulièrement bien menée, ne retrouve aucune augmentation d'alcoolisme chez les parents adoptifs d'enfants alcooliques, alors que les parents biologiques sont plus fréquemment atteints. Cloninger (1987) souligne que ce n'est pas l'alcoolisme seul qui est hérité,

TABLEAU I. – Études de jumeaux et alcoolisme.

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

TABLEAU II. – Études d'adoptions et alcoolisme.

Auteurs	Année	Sexe	N*	Parents biologiques	
				Atteints	Sains
Roë	1944	H + F	54	70 %	54 %
Goodwin	1976	H	125	18 %	5 %
Goodwin	1977	F	97	4 %	4 %
Cadoret	1978	H	84	33 %	1 %
Bohman	1978	H	154	36 %	13 %
		F	628	10 %	3 %
Cadoret	1985	H	155	62 %	24 %
		F	111	33 %	5 %

* = Nombre total d'enfants adoptés étudiés (malades et témoins).

mais surtout un type de consommation (début précoce et abus sévère) ainsi que des facteurs associés (sexes masculin et conduite anti-sociale). Cloninger précise ainsi deux sous-types différents d'alcoolisme selon l'importance du déterminisme génétique : Le type I, ou abus « milieu-dépendant » existe chez l'homme et chez la femme, est caractérisé par un abus peu sévère, un début à l'âge adulte, sans histoire de criminalité chez les parents biologiques. Le type II, ou abus « sexe-dépendant » est caractérisé par un début dans l'enfance, un abus sévère, un fort taux de criminalité chez les pères biologiques et une forte composante génétique, les facteurs post-nataux ayant un rôle tout à fait minime. Cloninger (1987a) estime que ces sous-groupes sont associés à des mécanismes neuroadaptatifs particuliers et hérités, qui se reflètent dans les comportements de ces malades. Ainsi, le type II serait caractérisé par une forte recherche de nouveauté, peu d'évitement de la douleur, et une faible dépendance à la récompense.

Puisqu'il existe des facteurs de susceptibilité génétique à l'alcoolisme, au moins pour certaines sous-populations, plusieurs auteurs ont effectué des analyses de ségrégation, cherchant les modalités de transmission de la maladie de génération en génération. Les plus importantes de ces études (Reich *et al.*, 1988) montrent qu'il existe un facteur déterminant qui explique la plus grande part de la maladie, et que ce facteur déterminant n'est pas un gène majeur unique de transmission mendélienne. Les études de ségrégation penchent plutôt en faveur d'une maladie à déterminisme complexe où un (ou des) gène(s), participe(nt) étroitement à une (ou des) sous-population(s) de malades alcooliques. Dans ce sens, Cloninger (1987b) a montré que le coefficient d'hérédité variait en fonction du type de malade alcoolique analysé, allant de 21 % pour les types I, à 88 % pour les types II. L'ensemble des arguments en faveur d'un terrain génétique dans l'alcool-dépendance de manière globale, mais probablement de manière beaucoup plus spécifique pour certains sous-types d'alcoolisme.

La possibilité d'analyser directement sur l'ADN les polymorphismes génétiques a permis d'espérer que la génétique moléculaire puisse apporter un nouveau regard sur cette entité phénotypique complexe qu'est l'alcoolisme.

MISE EN ÉVIDENCE D'UN TERRAIN GÉNÉTIQUE DANS L'ALCOOLO-DÉPENDANCE PAR LES ÉTUDES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

Les gènes codant pour les enzymes du métabolisme de l'éthanol

Les formes alléliques des enzymes hépatiques permettant le métabolisme de l'alcool ont été étudiées les premières dans la susceptibilité individuelle à l'alcool-dépendance, de manière assez logique. Les polymorphismes des gènes codant pour l'alcool-déshydrogénase (ADH) et l'acétaldéhyde-déshydrogénase (ALDH) ont

ainsi été testés chez des malades par rapport à des témoins. Les résultats ont montré essentiellement qu'il existe une variante de l'ALDH de type II (forme mitochondriale de l'enzyme) chez les orientaux qui sont incapables de métaboliser l'acétaldéhyde. L'ingestion d'alcool chez les orientaux ayant le gène codant pour cette forme inactive d'ALDH provoque un phénomène de "flush" (vasodilatation cutanée, érythème cardiaque et nausée). Shibuya *et al.* (1988) ont testé les polymorphismes pour ce gène chez des Japonais, et ont trouvé une forte association entre l'absence de ce gène et l'alcool-dépendance. Plus récemment, il a été montré que les gènes codant pour chacune des enzymes de la voie de métabolisation essentielle de l'éthanol (ADH2, ADH3 et ALDH) avait un poids dans le risque d'alcoolisme chez les orientaux (Chen *et al.*, 1996). Les formes alléliques associées à un faible risque d'alcoolisme sont celles correspondant à une augmentation massive d'acétaldéhyde après la prise d'alcool du fait d'une enzyme à puissant métabolisme en amont, ou d'un faible métabolisme en aval. Ces polymorphismes génétiques correspondent, dans cette population, à un « gène de protection » par rapport à l'alcoolisme. Néanmoins, l'allèle muté de l'ALDH n'existe pratiquement pas chez les Caucasiens, et les polymorphismes des enzymes ADH et ALDH ne sont pas associés au risque d'alcoolisme dans une population européenne (Gilder *et al.*, 1993). Le rôle des gènes codant pour les enzymes impliquées dans le métabolisme de l'éthanol fournit néanmoins un modèle pertinent de marqueurs génétiques faisant varier le seuil de vulnérabilité individuelle pour une pathologie polyfactorielle telle l'alcoolisme. Il apparaît de plus intéressant que ce type de modèle s'applique de manière si proche pour la dépendance au tabac, puisque les polymorphismes génétiques codant pour les enzymes permettant l'élimination de la nicotine (Cytochrome P450) ne sont pas distribués de la même manière chez témoins et fumeurs. De plus, parmi les fumeurs, les sujets porteurs de l'allèle associé à une difficulté d'élimination de la nicotine ont une consommation moindre de cigarettes par jour.

Des études d'association ont testé d'autres gènes candidats. Ces résultats étaient négatifs pour la protéine kinase C, la tryptophane hydroxylase, la pro-enképhaline, la monoamine oxydase, la carboxypeptidase A, la transferrine, la tyrosine hydroxylase. Notons que le choix des polymorphismes des gènes ou des protéines testés était plus basé sur leur disponibilité (existence d'une sonde d'ADN) et le fait d'être utilisable (informativité des polymorphismes) que sur leur pertinence comme « gène candidat » (rôle de la mutation dans le phénotype alcoolisme). Les gènes codant pour les récepteurs aux neuromodulateurs ont été incriminés depuis longtemps dans la genèse de l'alcool-dépendance.

Les gènes codant pour la dopamine

La famille de récepteurs qui a fait l'objet du plus grand nombre de recherches pour l'alcoolisme est clairement le récepteur à la dopamine. Il est vraisemblable que cette

« théorie dopaminergique » représente une simplification de phénomènes éminemment complexes (Le Moal & Simon, 1991); elle n'en reste pas moins convergente pour de très nombreuses données. Tout d'abord, les effets renforçateurs des drogues et de l'alcool passent par une activation dopaminergique. L'auto-stimulation par électrodes des neurones dopaminergiques est accompagnée d'une activation comportementale importante, et d'une expérience subjective de plaisir et de satisfaction chez l'Homme (Heath, 1964). La dopamine ayant un effet inhibiteur sur la sécrétion de prolactine, il a été possible d'évaluer le fonctionnement des récepteurs dopaminergiques par des tests endocrinologiques. Schuckit *et al.* (Schuckit *et al.*, 1983) ont mesuré la concentration de la prolactine dans le sang après des prises modérées d'alcool chez 44 jeunes non-alcooliques ayant un parent au premier degré alcoolique, et 44 sujets témoins sans antécédents familiaux. La prolactine est augmentée au bout de 30 minutes, et revient à la normale en 90 minutes chez les sujets témoins, mais continue à décroître jusqu'à 150 minutes chez les personnes ayant un parent atteint. Ces résultats sont compatibles avec le fait que les sujets ayant une prédisposition à la recherche spontanée d'alcool ont une réponse dopaminergique accrue à l'alcool. De petites doses d'éthanol ont en effet un rôle excitatif sur les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale, suggérant que la prise d'alcool pourrait déclencher une « récompense pharmacologique » et ainsi renforcer le comportement de recherche d'alcool à cause de ses effets euphorisants (Imperato & DiChiara, 1986). Des microperfusions d'antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 dans les noyaux *accumbens* augmentent bien la consommation d'alcool du rat (McBride *et al.*, 1990), suggérant un rôle direct des récepteurs D2 dans la modulation de la consommation d'alcool.

En 1990, Blum *et al.* ont montré que 69 % de 35 alcooliques avaient l'allèle A1 du gène codant pour le récepteur dopaminergique D2, comparé à seulement 20 % de 35 témoins non-alcooliques. Cette différence majeure de fréquence allélique peut être, certes, imputable à l'alcoolisme. Néanmoins, la possibilité qu'il s'agisse d'un résultat positif par chance (du fait de la taille réduite de l'effectif), d'un phénomène de stratification (du fait d'une très grande hétérogénéité inter-ethnique non contrôlée chez malades et témoins), ou d'un phénotype lié à l'alcoolisme plus que l'alcoolisme lui-même (il s'agissait d'ADN extrait de malades décédés à cause de l'alcool) ne peut pas être éliminé. De fait, le polymorphisme Taq1 A étudié correspond à un polymorphisme de longueur qui est localisé à plusieurs milliers de paires de bases en aval de la partie codante du gène du D2, ce qui réduit la possibilité que la mutation révélée (présence de l'allèle A1) soit en elle-même à l'origine d'un phénotype particulier. Cet allèle ne peut donc avoir d'intérêt, *a priori*, qu'à partir du moment où il est en déséquilibre de liaison avec la mutation réellement impliquée dans le phénotype analysé. La grande variabilité de fréquence de l'allèle muté entre des populations ethniques différentes accroît le risque de résultat positif par

mauvais appariement entre malades et témoins. La forte hétérogénéité inter-études à la méta-analyse de l'association entre D2 et alcoolisme (Gorwood, Adès & Feingold, 1994), l'existence d'association positive entre le D2 et d'autres groupes de malades (notamment toxicomanes) (Noble *et al.*, 1993) ainsi que certains sous-groupes d'alcooliques (notamment à début précoce, à forme sévère et comorbide) soulignent l'importance de centrer les recherches sur ce qui est transmis avec le marqueur génétique, notamment à la recherche d'endophénotype, ou phénotype intermédiaire.

Nous avons ainsi recruté un échantillon de plus de 120 malades alcoolico-dépendants d'origine française, et comparé cet échantillon à une population témoin de même sexe, de même origine ethnique, consommateur régulier d'alcool sans abus ni dépendance ni pathologie psychiatrique. L'allèle A1 du DRD2 ne semble pas impliqué dans le risque d'alcoolico-dépendance (fréquence similaire chez malades et témoins), ce qui est en accord avec la méta-analyse, mais nous retrouvons une association significative entre l'allèle A1 du D2 et différents sous-groupes d'alcoolisme (Gorwood *et al.*, 1997).

Tout d'abord, les alcooliques ayant plusieurs complications somatiques dues à leur consommation abusive d'alcool ont plus fréquemment l'allèle A1 que les alcooliques non porteurs de l'allèle A1. Ce lien qualitatif est aussi quantitatif, avec une linéarité entre le nombre de complications somatiques et la fréquence de l'allèle A1. Ce résultat vient confirmer différents autres travaux, retrouvant plus de complications médicales chez les alcooliques porteurs de l'allèle A1 (Noble *et al.*, 1994; Parsian *et al.*, 1991). De fait, la positivité globale de l'étude de Parsian est exclusivement due au sous-groupe de malades ayant des complications médicales sévères, et la positivité de la méta-analyse associant l'allèle A1 à l'alcoolisme est en grande partie expliquée par des sous-groupes d'alcooliques sévères avec complications somatiques. De plus, la comorbidité de l'alcoolisme avec une autre toxicomanie, quoique relativement rare dans notre échantillon, est fortement associée à l'allèle A1 du D2. La majorité des malades dépendants sont porteurs de l'allèle A1, qu'il s'agisse de la dépendance à la cocaïne, héroïne, les stimulants, les hallucinogènes, ou le haschich. Qui plus est, le nombre de substances pour lesquelles il existe une dépendance est significativement lié à l'allèle A1. Le lien de l'allèle A1 avec les toxicomanies pourrait passer par un plus grand nombre d'expériences avec les toxiques, puisque les toxiques sont plus fréquemment essayés, au moins une fois dans la vie, par les malades ayant l'allèle A1, mais aussi pour les sujets témoins ayant l'allèle A1. Les sujets ayant l'allèle A1 ont d'ailleurs vécu plus d'ivresses alcooliques que les sujets témoins n'ayant pas cet allèle. L'importance des facteurs génétiques dans la toxicomanie est en accord avec l'étude de jumeaux de Pickens (1995) qui montre que la concordance chez les jumeaux est d'autant plus forte chez les jumeaux monozygotes par rapport aux dizygotes, qu'il s'agit d'un alcoolisme comorbide avec une autre toxicomanie (62 % versus 25 %) et non d'un alcoolisme isolé (56 % versus 44 %). Qui plus est, le rôle du

récepteur D2 a été impliqué dans la physiopathologie des effets centraux des opiacés, ainsi que dans l'apparition des symptômes de sevrage à héroïne (Harris & Aston-Jones, 1994). Enfin, l'étude positive de Noble *et al.* (1994) portant sur des alcooliques avec complications somatiques avaient une forte comorbidité toxicomaniaque (47,2 %), toxicomanie qui faisait partie des critères d'exclusion des témoins. Ces auteurs concluent d'ailleurs à l'impact majeur de l'inclusion parmi les sujets témoins non seulement de l'alcoolisme mais aussi de toute toxicomanie. La fréquence de l'allèle A1 a de même été retrouvée plus forte chez des toxicomanes dans d'autres études (Comings *et al.*, 1991). Il est vraisemblable qu'il existe une vulnérabilité génétique commune aux différentes addictions (Georges, 1990).

Une des explications les plus vraisemblables au vu des travaux positifs portant sur le rôle dans l'alcoolisme de l'allèle A1 du D2, est que ce marqueur est associé à un phénotype relié à l'alcoolisme, et non à l'alcoolisme lui-même. Cette hypothèse est compatible avec la grande variation de la fréquence de l'allèle A1 dans les différentes populations de malades recrutés en fonction des critères diagnostiques et d'inclusion, comme le souligne les conclusions de certaines analyses (Neiswanger, Kaplan & Hill, 1995). Différentes études ont d'ailleurs porté uniquement sur des sous-groupes d'alcoolisme, avec des résultats alors exclusivement positifs, comme pour l'alcoolisme sévère (Arinami *et al.*, 1993), l'alcoolisme associé à d'autres dépendances (Smith *et al.*, 1992) ou l'alcoolisme avec des complications somatiques (Noble *et al.*, 1994). Un autre argument de poids est qu'il s'agit d'étude d'association portant sur un gène candidat particulier, le gène codant pour le deuxième récepteur à la dopamine, dont les polymorphismes ont un rôle dans les caractéristiques pharmacochimiques (densités des sites de fixation de la dopamine) de ce récepteur chez les alcooliques (Noble *et al.*, 1991; Baldin *et al.*, 1993). Que le rôle de ce récepteur n'existe que pour un sous-type d'alcoolisme est donc compatible avec les données neuro-biologiques, et renvoie à l'hétérogénéité clinique du phénotype alcoolisme.

Les gènes codant pour le transporteur de la sérotonine

Le transporteur de la sérotonine pourrait être impliqué dans la vulnérabilité à l'alcoolisme, puisqu'il a un rôle majeur dans les terminaisons synaptiques des neurones sérotoninergiques. Il pourrait de même participer à des symptômes marqués dans l'alcoolisme, tels qu'impulsivité, passages à l'acte, psychopathie, tentative de suicide, dimensions classiquement décrites comme liées à une hyposérotoninergie. En effet, les sujets alcooliques ont un risque accru de tentatives de suicide (Kessler *et al.*, 1994), et la capture de sérotonine a été trouvée réduite chez des suicidés (Meltzer *et al.*, 1981). Il existe un polymorphisme dans une séquence répétitive riche en CG localisée à 1,2 kb en amont du promoteur du gène codant pour le transporteur de la sérotonine (SERT). L'allèle long (L = 528 paires de bases) est associé à une

baisse significative de synthèse du transporteur (3 fois moins que lorsque l'allèle délétère n'est pas présent). Les polymorphismes du SERT ont été analysés chez 99 hommes alcooliques et 67 hommes témoins sains (Gorwood *et al.*, 1998).

Il n'existe pas de différence pour les génotypes du SERT entre les sujets alcooliques (LL = 26, LS = 54, SS = 19) et les sujets témoins (LL = 26, LS = 27, SS = 14) ($p = 0,16$). Par contre, la fréquence des génotypes contenant l'allèle long était de 60,6 % chez les sujets témoins, de 63,1 % chez les sujets alcooliques sans tentative de suicide, et de 81,6 % chez les alcooliques ayant effectué au moins une tentative de suicide. Les alcooliques ayant effectué au moins une tentative de suicide se distinguent donc des témoins ($p = 0,027$) et des sujets alcooliques n'ayant jamais fait de tentative de suicide ($p = 0,048$). Qui plus est, les alcooliques homozygotes pour l'allèle délétère (SS) ont une tendance pour un excès de tentative de suicide à forte létalité par rapport aux sujets n'ayant pas ce génotype.

Le rôle du SERT a été trouvé dans l'anxiété (Lesch *et al.*, 1996), la dépression (Collier *et al.*, 1996), la maladie bipolaire (Ogilvie *et al.*, 1996), l'alcoolisme (Schmidt *et al.*, 1997), le trouble obsessionnel-compulsif (McDougle *et al.*, 1998) ou le trouble panique (Matsushita *et al.*, 1997). Dans cet échantillon, nous montrons que la tentative de suicide, et surtout lorsqu'elle est à fort risque de létalité, est partiellement dépendant des polymorphismes génétiques du gène codant pour le transporteur de la sérotonine. Un rôle commun dans diverses pathologies psychiatriques soulève l'hypothèse d'un rôle «transnosographique» du SERT, qui pourrait agir sur des dimensions plus spécifiques, de type impulsivité ou troubles de la personnalité.

Les gènes codant pour le transporteur de la dopamine

Deux études allemandes (Sander *et al.*, 1997; Schmidt *et al.*, 1998) ont montré qu'une forme allélique du gène codant pour le transporteur de la dopamine (DAT1) augmentait le risque de complications de sevrage lors de l'arrêt brutal de toute consommation d'alcool, et ce notamment pour les épilepsies de sevrage et les delirium tremens. Ces deux études sont complémentaires puisque la première est qualitative et rétrospective (présence ou non d'une complication de sevrage dans les antécédents des patients), et l'autre est quantitative et prospective (score d'intensité de sevrage lors de l'observation d'un sevrage mesuré). Nous avons analysé l'impact de ce polymorphisme sur les complications de sevrage de notre population de sujets alcoolodépendants pour montrer que l'allèle A9 était surreprésenté chez les sujets alcoolodépendants ayant une crise d'épilepsie de sevrage ou un delirium tremens ($p = 0,028$), en accord avec les études précédentes. On retrouve de plus une augmentation de la fréquence de cet allèle de vulnérabilité selon le nombre de symptômes de sevrage repéré. Néanmoins, nous avons pu mettre en évidence que la fréquence de cet allèle chez les sujets alcoolodépendants avec complications de

sevrage (73 %) était intermédiaire entre les sujets alcoolo-dépendants sans complications de sevrage (42 %) et les sujets témoins sains (54 %), posant la question du rôle exact de cet allèle. En effet, l'allèle A9 du DAT pourrait être un facteur risque pour un sevrage compliqué, mais l'autre allèle (A10) pourrait tout aussi bien être considéré comme un allèle de protection contre les symptômes de sevrage (Gorwood *et al.*, 1999).

CONCLUSIONS

Les bases moléculaires de la notion de terrain dans l'alcoolo-dépendance sont pour le moment mal connues, les études butant sur les délimitations du phénotype « alcoolo-dépendance ». Les études de concentration familiale, de jumeaux et d'adoption sont pourtant riches en informations sur « ce qui est transmis » dans l'alcoolo-dépendance. Ainsi, le poids des facteurs génétiques est d'autant plus important qu'il s'agit d'un alcoolisme précoce et sévère. De plus, l'indépendance des facteurs génétiques pour les différentes dépendances (alcool, tabac, héroïne, cocaïne...) est de plus en plus remis en question, les facteurs génétiques les mieux connus qui semblent impliqués (partiellement) sont plutôt liés au processus de renforcement, du « craving », de l'appétance, du « besoin impérieux ». Les quelques exemples donnés dans cette revue ont systématiquement impliqué des gènes dans des symptômes, des dimensions et/ou des comportements tous indirectement liés à l'alcoolo-dépendance. Ainsi, la présence de l'allèle A1 du gène codant pour le deuxième récepteur dopaminergique semble davantage modifier le phénotype que le déterminer (alcoolisme avec complications somatiques ou sociales ou avec comorbidité addictive). De plus, l'allèle S du gène codant pour le transporteur de la sérotonine est sur-représenté chez les sujets alcoolo-dépendants, uniquement à partir du moment où ils ont dans leurs antécédents une tentative de suicide. Enfin, un polymorphisme spécifique (9 répétitions dans un VNTR) du gène codant pour le transporteur de la dopamine est associé à un risque accru de complications de sevrage sévères (épilepsie et delirium tremens).

Il est à parier que c'est le démantèlement du phénotype alcoolo-dépendance qui permettra de mettre en évidence ces facteurs génétiques qui forment le « terrain », c'est-à-dire les facteurs de « vulnérabilité génétique », bien loin du concept précédemment pressenti de « déterminisme ».

BIBLIOGRAPHIE

1. Arinami T., Itokawa M., Komiyama T., Mitsushio H., Mori H., Mifune H., Hamaguchi H. & Toru M., Association between severity of alcoholism and the A1 allele of the dopamine D2 receptor gene Taq1 A RFLP in Japanese. *Biological Psychiatry*, 1993, 33, 108-114.
2. Baldin J., Berggren U., Lindstedt G. & Sundkler A., Further neuroendocrine evidence for reduced D2 dopamine receptor function in alcoholism. *Drug and alcohol dependence*, 1993, 32, 159-162.
3. Bohman M., Some genetic aspects of alcoholism and criminality: a population of adoptees. *Archives of General Psychiatry*, 1978, 35, 269-276.
4. Bohman M., Sigvardsson S. & Cloninger R., Maternal inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted women. *Archives of General Psychiatry*, 1981, 38, 965-969.
5. Blackburn J. R., Phillips A. G. & Fibiger H. C., Dopamine and preparatory behaviour: I. Effects of pimozide. *Behav. Neurosci.*, 1987, 101, 352-360.
6. Blum K., Noble E. P., Sheridan P. J., Montgomery A., Ritchie T., Jagadeeswaran P., Nogami H., Briggs A. H. & Cohn J. B., Allelic association of human dopamine D2 receptor gene and alcoholism. *JAMA*, 1990, 263 (15), 2055-2060.
7. Cadoret R. & Gath A., Inheritance of alcoholism in adoptees. *British Journal of Psychiatry*, 1978, 132, 252-258.
8. Chen W., Hsu Y., Chen C., Yu J. & Cheng A., Alcohol-metabolising genes and alcoholism among taiwanese Han men: Independent effect of ADH2, ADH3 and ALDH2. *British Journal of Psychiatry*, 1996, 168, 762-767.
9. Cloninger C. R., Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science*, 1987, 236, 410-416.
10. Cloninger C., Recent advances in family studies of alcoholism. In: *Genetics and alcoholism*, Goede H. W., Agarwal D. P. ed., 1987b, New York: Liss, pp. 47-60.
11. Collier D. A., Stöber G., Li T., Heils A., Catalano M., Di Bella D., Arranz M. J., Murray R. M., Vallada H. P., Bengel D., Müller C. R., Roberts G. W., Smeraldi E., Kirov G., Sham P. & Lesch K. P., A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol. Psychiatry*, 1996, 1, 453-460.
12. Comings D., Comings B., Donn Muhleman M. S. *et al.*, The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA*, 1991, 266 (13), 1793-1800.
13. Cotton N., The familial incidence of alcoholism. *J. Stud. Alcohol*, 1979, 40, 89-116.
14. Dumont-Damien E. & Duyle M., Les études d'adoption. In: *Génétique et Alcoolisme*. Éditions INSERM, 1993, pp. 95-123.
15. George F., Genetic approaches to studying drug abuse: correlates of drug self-administration. *Alcohol*, 1990, 7, 207-211.
16. Gilder F. J., Hodgkinson S. & Murray R. M., ADH and ALDH genotype profiles in Caucasians with alcohol-related problems and controls. *Addiction*, 1993, 88, 383-388.
17. Goodwin D., Schulsinger F., Moller N. *et al.*, Drinking problems in adopted and nonadopted sons of alcoholics. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1974, 31, 164-169.
18. Gorwood P., Adès J. & Feingold J., Are genes coding for dopamine receptors implicated in alcoholism? *European Psychiatry*, 1994, 9, 63-69.
19. Gorwood P., Facteurs génétiques de l'alcoolisme. In: *Alcoolisme et Psychiatrie*. Adès J. & Lejoyeux M., Eds. Masson. Collection Médecine et Psychothérapie, Masson, 1997, pp. 25-40.
20. Gorwood P., Adès J., Batel P., Gouya L., Nordman Y. & Feingold J., The DRD2 Taq1 polymorphism is indirectly involved in severe addiction, not in alcohol-dependence. *Am. J. Med. Gen. (Neuropsych. Gen.)*, 1997, 6, 625.
21. Gorwood P., Boni C., Batel P., Hamon M. & Adès J., Further evidence for the involvement of the A9 allele of the DAT1 gene in alcohol withdrawal symptoms. *Molecular Psychiatry*, 1999, 4, S81.
22. Gorwood P., Boni C., Batel P. & Adès J., 5HTT genetic polymorphisms, alcoholism and suicidal behaviour. The 6th World Congress of Psychiatric Genetics. *American Journal of Medical Genetics. Neuropsychiatric Genetics*, 1998, 81 (6), 507.

23. Harris G. & Aston-Jones G., Involvement of D2 dopamine receptors in the nucleus accumbens in the opiate withdrawal syndrome. *Nature*, 1994, 371, 155-157.
24. Heath R. G., *The role of pleasure in behaviour*. Harper & Row, 1964, New York.
25. Imperato A. & Di Chiara G., Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens of freely moving rats by ethanol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1986, 239, 219-228.
26. Kendler K., Walters E., Neale M., Kessler R., Heath A. & Eaves L., The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1995, 52, 374-383.
27. LeMoal M. & Simon H., Mesocortical dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiological reviews*, 1991, 71, 155-234.
28. Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S. Z., Greenberg B. D., Petri S., Benjamin J., Müller C. R., Hamer D. H. & Murphy D. L., Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 1996, 274, 1527-1531.
29. MacBride W., Murphey J., Lumeng L. & Li T., Serotonin and dopamine systems regulating alcohol intake. 5th Congress of International Society of Biomedical Research on alcoholism, June 17, 1990, Toronto, Ontario, Abstract.
30. McDougle C. J., Epperson C. N., Price L. H. & Gelernter J., Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter protein gene (SLC6A4) and obsessive compulsive disorder. *Mol. Psychiatry*, 1998, 3, 270-273.
31. Matsushita S., Muramatsu T., Kimura M., Shirakawa O., Mita T., Nakai T. & Higuchi S., Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and panic disorder. *Mol. Psychiatry*, 1997, 2, 390-392.
32. Neiswanger K., Kaplan B. B. & Hill S. Y., What can the D2/Alcoholism story teach us about association studies in psychiatric genetics? *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 1995, 60, 272-275.
33. Noble E. P., Blum K., Khalsa M. E. *et al.*, Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 1993, 33, 271-285.
34. Noble E., Syndulko K., Fitch J., Ritchie T., Bohlman M., Guth P., Sheridan P., Montgomery A., Heinzmann C., Sparkes R. & Blum K., D2 dopamine receptor Taq1 A alleles in medically ill alcoholic and nonalcoholic patients. *Alcohol & Alcoholism*, 1994, 29, 729-744.
35. Ogilvie A.D. & Harmar A. J., Association between the serotonin transporter gene and affective disorder: the evidence so far. *Mol. Med.*, 1997, 3, 90-93.
36. Pickens R., Svikis D., MacGue M., Lykken D. T. & Heston L. L., Heterogeneity in the inheritance of alcoholism: a study of male and female twins. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1991, 48, 19-28.
37. Pickens R., Svikis D., MacGue M. & LaBuda M., Common genetic mechanisms in alcohol, drug, and mental disorder comorbidity. *Drug and Alcohol Dependence*, 1995, 39, 129-138.
38. Reich T., Cloninger R., Van Eerndewegh P., Rice J. & Mullaney J., Secular trends in the familial transmission of alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 1988, 12 (4), 458-464.
39. Roe A., The adult adjustment of children of alcoholic parents raised in foster homes. *Q. J. Stud. Alcohol*, 1944, 5, 378-393.
40. Sander T., Harms H., Podschus J., Finckh U., Nickel B., Rolfs A., Rommelspacher H. & Schmidt L. G., Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism in alcohol dependence with withdrawal seizures or delirium. *Biol. Psychiatry*, 1997a, 41, 229-304.
41. Schmidt L. G., Harms H., Kuhn S., Rommelspacher H. & Sander T., Modification of Alcohol Withdrawal by the A9 Allele of the Dopamine transporter gene. *Am. J. Psychiatry*, 1998, 155, 474-478.
42. Schuckit M. A., Goodwin D. A. & Winokur G., A study of alcoholism in self siblings. *Am. J. Psychiatry*, 1972, 128 (9), 1132-1136.
43. Schuckit M. A., Alcoholic men with no first-degree relatives. *Am. J. Psychiatry*, 1983, 140, 439-443.
44. Schmidt L., Rommelspacher H., Lesch K. P. & Sander T., Variants of the dopamine and serotonin transporter genes and alcohol withdrawal vulnerability. *Am. J. Med. Genet.*, 1997, 6, 621-622.
45. Shibuya A. & Yoshida A., Genotypes of alcohol-Metabolizing enzymes in Japanese with alcohol liver diseases: a strong association of the usual caucasian-type Aldehyde dehydrogenase gene (ALDH 12) with the disease. *Am. J. Hum. Genet.*, 1988, 43, 744-748.