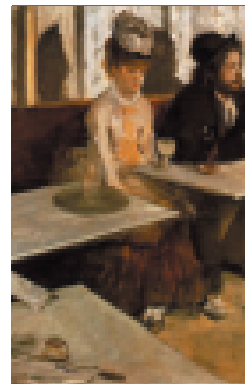


> Même si les facteurs génétiques ont un rôle modéré et peu spécifique, leur impact est réel sur la manière dont on rencontre l'alcool, et donc sur le risque de développer une dépendance. Les études de génétique moléculaire ont rapidement dépassé les gènes impliqués dans le métabolisme de l'alcool pour se consacrer à des aspects plus neurocognitifs, tempéramentaux et psychocomportementaux de la dysconsommation d'alcool. Une piste importante, détaillée dans cet article, concerne la sérotonine et son implication dans la capacité de différer l'action et le passage à l'acte. Parmi les gènes potentiellement impliqués dans la transmission sérotoninergique, le transporteur de la sérotonine a fait l'objet du plus grand nombre d'analyses. L'un des allèles de ce gène semble ainsi avoir un rôle significatif dans le risque d'alcoolodépendance, même si le phénotype impliqué (c'est-à-dire ce qui est réellement transmis) reste encore mal défini. <

Polymorphismes géniques de marqueurs sérotoninergiques et alcoolodépendance

Philip Gorwood, Laurence Lanfumey, Michel Hamon



P. Gorwood: Service de Psychiatrie, Hôpital Louis Mourier, 178, rue des Renouillers, 92700 Colombes, France et CNRS UMR 7593-Paris 7, Personnalité et conduites adaptatives, CHU Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

L. Lanfumey, M. Hamon: Inserm U. 288, Neuropsychopharmacologie, CHU Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

gerie (révélation de circuits impliqués dans les différents phénomènes addictifs) et en pharmacologie (implication de protéines ayant un impact thérapeutique) permettent aussi d'orienter les recherches vers des gènes spécifiques.

Génétique et alcoolodépendance

L'héritabilité de l'alcoolodépendance, au sens large (c'est-à-dire le poids des facteurs génétiques), est de l'ordre de 50% (entre 40% et 70%) [2]. L'alcoolodépendance est donc partiellement, mais significativement, en relation avec notre génome. Cette estimation est fondée non seulement sur des études de jumeaux (une douzaine d'articles publiés à ce jour), mais aussi sur les nombreuses données issues des études d'agrégation familiale et de demi-germains. Cependant, donner une estimation de l'héritabilité ne rend pas compte de la complexité et de la multiplicité des facteurs génétiques concernés. Ces derniers sem-

L'alcoolodépendance est une maladie complexe et polyfactorielle. Il est en effet difficile de considérer de manière totalement liée les divers aspects qui caractérisent l'alcoolodépendance, tels que la réaction immédiate après les premières consommations (euphorie, modifications du niveau d'éveil et des comportements), la compulsion ou l'envie parfois irrésistible de consommer de l'alcool (*craving*), les phénomènes de tolérance et de sensibilisation, la dépendance physique et les symptômes de sevrage [1]. Différents axes de recherche permettent néanmoins d'analyser cette hétérogénéité afin d'identifier les facteurs déterminants en cause. La génétique est en cela une voie prometteuse, bénéficiant des avancées de la recherche en épidémiologie génétique et en biologie cellulaire et moléculaire. Les progrès en ima-

blent en effet surtout repérables dans les alcoolodépendances à début précoce, avec comportements impulsifs (en partie *via* la personnalité antisociale), et seraient communs aux différentes dépendances [3]. Des facteurs de vulnérabilité génétique pourraient aussi être impliqués dans des processus situés en aval, par exemple dans les complications dépressives ou suicidaires auxquelles les sujets alcoolodépendants sont particulièrement exposés. À cet égard, les données de neuro-imagerie et de neurobiologie sont d'un apport majeur, permettant d'identifier des mécanismes, des protéines et donc des gènes potentiellement impliqués. Les données sur le rôle, initialement sous-estimé, de la sérotonine sont venues offrir de nouvelles perspectives.

Sérotonine et addiction

La dopamine joue un rôle clé dans les processus addictifs, puisque tous les produits augmentant l'activité des neurones dopaminergiques situés dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) et se projetant dans le noyau accumbens peuvent être l'objet d'une surconsommation addictive, et que toutes les substances addictives ont en commun la capacité de provoquer une libération massive de dopamine dans ces structures mésolimbiques [4]. La dopamine est ainsi souvent considérée comme étant à l'origine de la sensation de plaisir anticipée par les sujets dépendants (renforcement positif). Néanmoins, il serait erroné de limiter à la dopamine les phénomènes neurobiologiques impliqués dans la dépendance. En effet, la voie dopaminergique est en interaction et sous le contrôle de nombreux autres neuromédiateurs, dont la sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT). De plus, la cocaïne, l'héroïne, le cannabis et l'alcool agissent non seulement sur les neurones dopaminergiques, mais aussi sur d'autres systèmes neuronaux dont le système sérotoninergique. Des études réalisées chez l'animal (mais aussi chez l'homme) ont montré que les antagonistes sérotoninergiques augmentent l'impulsivité (c'est-à-dire diminuent la capacité à différer l'action), tandis que les agonistes sérotoninergiques la réduisent. La sérotonine pourrait ainsi avoir un rôle essentiel en freinant le choix d'une réalisation immédiate du plaisir recherché (telle la reprise d'une consommation d'alcool après une période d'abstinence) au profit d'une stratégie plus longue et difficile (maintien de l'abstinence malgré une appétence toujours aussi forte, décision d'un sevrage).

Dans le système nerveux central, la sérotonine est synthétisée dans les neurones sérotoninergiques dont les corps cellulaires sont situés dans les noyaux du raphé, au niveau de la zone médiane du bulbe-mésencéphale.

De ces corps cellulaires partent des axones à nombreuses collatérales dont les terminaisons se répartissent de façon diffuse dans l'ensemble du névraxe. De ce fait, la sérotonine peut être libérée dans l'ensemble des structures cérébrales, et moduler, par exemple, le rythme veille-sommeil, la prise alimentaire, la thermorégulation, la nociception, le comportement sexuel, l'impulsivité ou l'agressivité [5].

Le transporteur de la sérotonine (5-HTT) règle la concentration de sérotonine disponible dans la synapse en recaptant la sérotonine libre. Sa fonction est modulée par une insertion/délétion d'un segment de 44 paires de bases (en -1212 à -1255) dans la région du promoteur du gène qui code pour ce transporteur (Figure 1). Des études de transfection ont montré que le variant court (S) conduit à une transcription 2 à 2,5 fois plus faible que le variant long (L), et à une activité du transporteur (recapture de la sérotonine) dans les mêmes proportions [6]. Une faible activité de recapture (génotype biallélique SS) pourrait entraîner une réduction de la transmission sérotoninergique du fait de phénomènes de désensibilisation des récepteurs pré- ou postsynaptiques consécutifs à leur stimulation par la sérotonine (non recaptée) qui s'accumule dans l'espace extracellulaire. L'implication de la sérotonine dans les conduites addictives est par ailleurs suggérée par le fait que la cocaïne inhibe davantage la recapture de cette amine que celle de la dopamine [7]. Cette hypothèse est en outre étayée par des observations convergentes montrant que, chez les souris dont le gène codant pour le transporteur de la dopamine a été invalidé (*DAT^{-/-}*), l'action appétitive de la cocaïne ne disparaît que si ces animaux sont également dépourvus de transporteur de la sérotonine (souris *DAT^{-/-}/5-HTT^{-/-}*) [8].

Addiction et polymorphisme génique de marqueurs sérotoninergiques

La transmission sérotoninergique met en jeu de nombreux composants (précurseur, enzymes de synthèse et de catabolisme, récepteurs, transporteurs, etc.) expliquant probablement l'inégalité des individus face au risque de dépendance à l'alcool [9].

Transporteur de la sérotonine

Les premières études portant sur les gènes spécifiques de la neurotransmission sérotoninergique ont justement porté sur le gène codant pour le transporteur de la sérotonine (5-HTT). Tout d'abord, T. Sander *et al.* [10] ont montré que l'allèle S du promoteur du gène était associé au diagnostic d'alcoolodépendance, association particulièrement importante pour les sujets sévèrement

dépendants (ayant fait des complications de sevrage de type *delirium tremens* ou épilepsie de sevrage). Depuis cette étude, plusieurs travaux (*Tableau 1*) ont cherché à répliquer ce résultat et à préciser le phénotype impliqué: quel est le paramètre biologique ou le trait comportemental spécifiquement en relation avec l'allèle S ? Ainsi, plusieurs équipes ont confirmé l'excès d'allèle S chez les sujets alcoolodépendants, mais uniquement chez ceux relevant de l'alcoolisme masculin de type II, caractérisé par un début précoce de la dépendance et de nombreux comportements antisociaux. Par ailleurs, une autre étude [11] impliquant l'allèle S dans la dépendance, mais à la cocaïne cette fois, semble cohérente avec ces premières données: en effet, les cocaïnomanes présentent souvent un alcoolisme de type II (il s'agit là d'une forte comorbidité addictive, ces sujets présentent souvent plusieurs dépendances). Enfin, l'implication élective, selon un autre travail [12], des consommations de type dipsomaniaque (consommation rapide de fortes quantités d'alcool) chez les sujets alcoolodépendants renvoie à la notion d'impulsivité, ce qui est cohérent avec l'idée d'une implication de la sérotonine et d'une activité plus ou moins forte de son transporteur. La dimension d'impulsivité tempéramentale a été par la suite testée plus directement. L'allèle de vulnérabilité, c'est-à-dire l'allèle S, pourrait être, selon ces trois études [10-12], plus spécifiquement impliqué dans la personnalité psychopathique, connue pour son fort risque de dépendance (21 fois plus élevé que dans le reste de la population) et pour différents traits tels que passages à l'acte impulsifs, forte recherche de sensation et faible évitement du danger. Faire le lien entre la vulnérabilité génétique à l'alcoolodépendance et le rôle de la sérotonine dans l'impulsivité passe peut-être par l'analyse de sous-groupes homogènes marqués par l'impulsivité, qu'elle soit tempéramentale ou comportementale. Tout d'abord, l'allèle S pourrait surtout être impliqué chez les sujets alcoolodépendants présentant des passages à l'acte impulsifs, de type suicidaire par exemple. Cette hypothèse repose sur l'existence, maintenant bien étayée, d'une corrélation négative entre la concentration du catabolite de la sérotonine (l'acide 5-hydroxyindole acé-

tique, 5-HIAA) dans le liquide céphalorachidien et le passage à l'acte suicidaire violent. Dans ce contexte, nous avons pu mettre en évidence une relation dose/effet entre le nombre (0,1 ou 2) d'allèles S et la sévérité (létalité) ainsi que le nombre (répétition) de tentatives de suicide réalisées par des sujets alcoolodépendants [13]. Cette observation a été confirmée dans une autre population de sujets alcoolodépendants, avec une relation similaire entre la fréquence de l'allèle S de vulnérabilité et la tentative de suicide (*odds ratio* : 2,5, signifiant que les sujets porteurs de l'allèle S ont 2,5 fois plus de risque de faire une tentative de suicide que les sujets porteurs de l'autre allèle, L). En fait, le transporteur de la sérotonine pourrait jouer un rôle dans la tolérance initiale à l'alcool; celle-ci est en effet l'un des marqueurs les plus fortement prédictifs d'alcoolodépendance ultérieure: en d'autres termes, les sujets qui tolèrent plus facilement l'alcool dès le début, sans que cela ne soit contaminé par le phénomène d'habituation à une consommation régulière, présentent davantage de risque de dysconsommation d'alcool par la suite. M.A. Schuckit *et al.* [14] ont d'ailleurs montré que l'allèle S était plus fréquent chez les apparentés de sujets alcoolodépendants ayant une forte tolérance initiale à l'alcool. Ces données renforcent l'idée selon laquelle cet allèle est un facteur de vulnérabilité, et non un facteur indirectement associé à l'alcoolodépendance. Les résultats en faveur de l'existence d'un lien entre l'allèle S et différentes facettes de l'alcoolodépendance ne doivent cependant pas faire oublier que d'autres études cas-témoins et de liaison (réalisées sur des familles comportant plusieurs générations de sujets atteints) se sont révélées négatives. En fait, dans tous les cas peuvent interférer différents problèmes méthodologiques spécifiques aux études cas-témoins

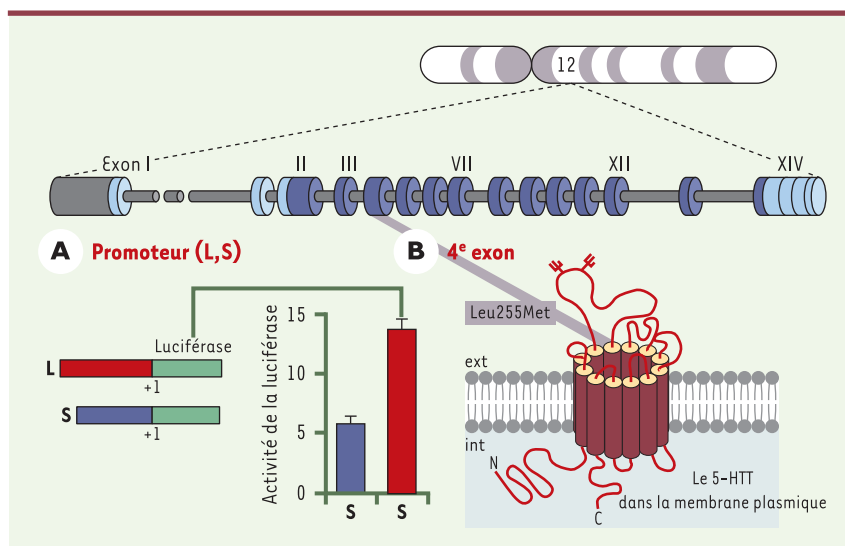


Figure 1. Structure, localisation chromosomique et polymorphismes du gène codant pour le transporteur de la sérotonine. Les deux allèles L et S du promoteur conduisent à des taux de transcription qui diffèrent d'un facteur 2,5 à 3 (A). Le transporteur est probablement constitué de 12 domaines transmembranaires (hydrophobes) organisés en un cylindre ancré dans la membrane plasmique (B) pour recapter la sérotonine libérée dans l'espace extracellulaire. Cette protéine est un composant clé dans l'homéostasie de la neurotransmission sérotoninergique centrale (d'après [38]).

[15], dont les biais de stratification qui constituent une limitation majeure à ce type d'études [3]. Il reste néanmoins qu'un excès d'allèle S a également été retrouvé dans une population de sujets atteints par rapport à une population témoin strictement appariée pour l'origine ethnique. Enfin, il faut souligner qu'une grande étude d'association intrafamiliale, considérée comme un test de liaison en présence d'association et évitant les biais inhérents aux études cas-témoins, s'est également révélée positive: l'utilisation du TDT (*transmission disequilibrium test*) a permis de mettre en évidence un excès significatif ($p=0,006$) de la transmission de l'allèle S des parents hétérozygotes à l'enfant atteint d'alcoolodépendance [16].

Récepteurs de la sérotonine

Différents récepteurs sérotoninergiques ont également été testés, notamment le 5-HT_{2A}, dont l'un des polymorphismes génétiques a été impliqué dans l'alcoolodépendance chez des sujets impulsifs ou violents, ou exprimant une forme inactive de l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH), l'enzyme limitante du métabolisme de l'éthanol [17, 18]. Cependant, d'autres études n'ont pas confirmé cette association. Les études portant sur les gènes codant pour les récepteurs 5-HT_{2C}, 5-HT_{5A}, 5-HT₇ ou l'enzyme de synthèse de la sérotonine, la tryptophane hydroxylase, ont quant à elles été soit peu convaincantes, soit négatives. Toutefois, il reste beaucoup à faire compte tenu des nombreux polymorphismes déjà caractérisés (26 à ce jour) (Figure 2).

Les études sur le gène codant pour le récepteur 5-HT_{1B} sont beaucoup plus riches. En effet, ce gène se situe dans un locus qui, chez la souris, a été incriminé dans l'appétence pour l'alcool mesurée à l'aide d'un test de préférence [19]. Le premier travail impliquant le gène 5-HT_{1B} dans l'alcoolodépendance chez l'homme a été mené auprès de deux populations différentes, l'une constituée de 600 Finlandais (approche cas-témoin), l'autre de plusieurs familles amérindiennes fortement touchées par ce type d'addiction (approche de type liaison non paramétrique) [20]. Le rôle du gène codant pour le récepteur 5-HT_{1B} semble d'autant plus vraisemblable que l'association a été mise en évidence dans ces deux populations distinctes, à l'aide de deux approches méthodologiques différentes. Les sujets alcoolodépendants recrutés (dans des prisons) ont néanmoins fait évoquer la possibilité que l'association concernait davantage les alcoolodépendants violents que les autres sujets. Récemment, une réplique indépendante de ce travail évoque le rôle d'autres polymorphismes du gène 5-HT_{1B} (T-261G et A-161T) qui présente l'intérêt d'avoir un retentissement fonctionnel (c'est-à-dire de modifier sa capacité de liaison aux facteurs de transcription) [21]. Par ailleurs, une autre confirmation de ces données a été rapportée chez les porteurs de la forme déficiente de l'ALDH [22]. Mais il convient d'être prudent puisque cinq études négatives ont également été publiées.

Population	Effectif	Fréquence de l'allèle S (%)	p	Référence
Alcoolodépendants sévères	103	48,51	0,05	[10]
Témoins	216	38,79		
Alcoolodépendants	170	40,60	ns	[23]
Témoins	104	40,40		
Alcoolodépendants	315	45,40	0,05	[24]
Témoins	216	39,40		
À tolérance initiale élevée à l'éthanol	420	47,00	0,08	[25]
Témoins	233	42,10		
Alcoolodépendants	204	45,50	0,008	[26]
Témoins	76	29,00		
Alcoolodépendants	165	43,94	0,05	[27]
Témoins	54	33,00		
Alcoolodépendants arrêtés	38	83,00	0,03	[28]
Témoins	290	71,00*		
Alcoolodépendants suicidants	55	52,83	0,007	[29]
Témoins	61	39,34		
Alcoolodépendants	131	47,00	0,06	[30]
Témoins	125	39,00		
Alcoolodépendants avec cirrhose	18	50,00	0,05	[31]
Témoins	64	40,60		
Alcoolodépendants antisociaux	54	88,00	0,07	[32]
Témoins	270	81,70*		
Alcoolodépendants suicidants	52	50,00	0,04	[33]
Témoins	117	40,17		
Alcoolodépendants	363	42,00	ns	[34]
Témoins	172	40,00		
Alcoolodépendants	33	48,48	ns	[35]
Témoins	13	36,46		
Alcoolisme et dépression	296	45,80	0,04	[36]
Témoins	260	39,80		
Alcoolodépendants	314	41,08	ns	[37]
Témoins	220	42,23		

* La réalisation de ces études auprès de populations japonaises explique les différences de fréquence allélique relevées chez les sujets témoins.

La méta-analyse de ces 16 études d'association de type cas-témoins comparant sujets sains et sujets souffrant d'alcoolodépendance (avec ou sans trait associé) montre un excès modéré, mais significatif, de l'allèle S ($\chi^2=16,98$, $p=4,10^{-5}$), avec un risque relatif de 1,31 (1,17-1,46), chez les sujets alcoolodépendants. Ce résultat suggère que les sujets porteurs de l'allèle S ont 31 % de plus de risque de faire partie du groupe des sujets atteints.

Tableau 1. Études de type cas-témoins d'association entre l'allèle S du promoteur du gène codant pour le transporteur de la sérotonine et l'alcoolodépendance, ou ses sous-types et caractéristiques (ns: non significatif).

Conclusions

Même s'ils ont un rôle modéré (héritabilité de poids limitée) et non spécifique (les facteurs génétiques impliqués dans les addictions semblent peu spécifiques des substances), les facteurs génétiques ont un impact réel sur la manière dont on rencontre l'alcool, c'est-à-dire sur le risque de développer une dépendance. Les premières expériences avec l'alcool vont en effet conduire quelquefois à une abstinence totale, souvent à une consommation sporadique, parfois à une prise d'alcool régulière et contrôlée, et plus rarement à un abus ou à une dépendance. Les études de génétique moléculaire ont très vite porté sur la recherche d'expérience, d'apprentissage et de plaisir, et sur l'effet renforçant de la prise de toxiques, essentiellement en rapport avec la dopamine. La deuxième piste explorée a concerné la sérotonine, et son implication dans la capacité de différer l'action, l'impulsivité et le passage à l'acte.

Jusqu'à présent, les travaux menés chez les sujets alcoolodépendants ont surtout analysé le gène codant pour le transporteur de la sérotonine. Si l'on peut s'interroger sur le nombre non négligeable de résultats négatifs concernant l'association des polymorphismes de ce gène avec divers phénotypes directement ou indirectement liés à l'alcoolodépendance, on doit relever certains résultats significatifs suggérant une augmentation du risque chez les sujets porteurs de l'allèle S du gène codant pour le transporteur de la sérotonine. L'amplitude relativement modérée de cet effet (+ 31 %) suffit probablement à expliquer pourquoi des études négatives ont également été rapportées.

Par ailleurs, le fait que l'allèle S de vulnérabilité à l'alcoolodépendance du gène codant pour le transporteur de la sérotonine soit aussi associé à la dépendance au tabac et à la cocaïne (indépendamment de l'alcool) souligne combien est important le concept d'addiction, au-delà de toute dépendance à une substance spécifique. Le poids modéré de l'héritabilité de l'alcoolodépendance, la diversité des gènes impliqués et la complexité des entités « alcoolodépendance » et « addiction » expliquent pour une grande part l'hétérogénéité des résultats publiés jusqu'à présent.

C'est cependant par l'analyse de l'impact, même modéré, de gènes impliqués dans une maladie aussi complexe que l'alcoolodépendance que la génétique peut contribuer à une meilleure compréhension des mécanismes étiopathogéniques intégrant à la fois le concept d'une vulnérabilité stable et héritée et la rencontre instable et évolutive entre un sujet et une sub-

stance addictive. On peut envisager que la connaissance de plus en plus élaborée de dimensions tempéramentales comme la recherche de sensation et l'impulsivité, et le développement de modèles animaux de plus en plus pertinents, révéleront de nouveaux gènes candidats véritablement impliqués dans l'alcoolodépendance. La recherche d'antécédents familiaux chez des sujets alcoolodépendants, évaluation indirecte des facteurs génétiques, fait partie de l'investigation systématique dans la prise en charge de malades alcoolodépendants. Un âge de début plus précoce, une tolérance initiale plus forte et des liens plus indirects avec dépression et anxiété font partie des caractéristiques de cette sous-population de sujets alcoolodépendants. ♦

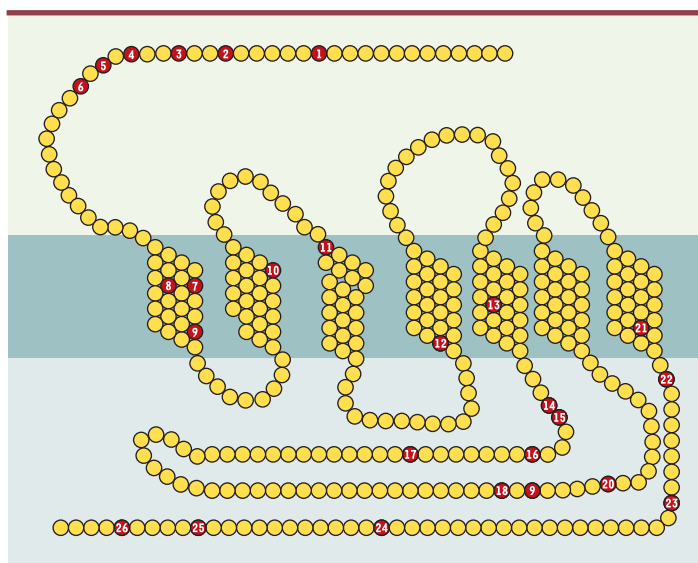


Figure 2. Séquences en acides aminés des différents récepteurs sérotoninergiques montrant les résidus concernés par des polymorphismes géniques chez l'homme. Le récepteur type (fonctionnellement couplé aux protéines G) est représenté avec ses sept domaines transmembranaires. Chacun des 26 polymorphismes ci-dessous (numérotés de 1 à 26 dans la séquence) renvoie au récepteur concerné (5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1E, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5A, 5-HT6, 5-HT7), avec l'indication des deux acides aminés possibles pour la même position dans la séquence. (1) (1-5-HT5A) Pro15Ser; (2) (2-5-HT2A) Thr25Asn; (3) (3-5-HT2C) Cys23Ser; (4) (4-5-HT1A) Pro16Leu; (5) (5-5-HT1A) Gly22Ser; (6) (6-5-HT1A) Ile28Val; (7) (7-5-HT6) Val35Leu; (8) (8-5-HT7) Thr92Lys; (9) (9-5-HT6) Leu47Pro; (10) (10-5-HT2B) Leu113Trp; (11) (11-5-HT1B) Phe124Cys; (12) (12-5-HT2B) Phe173Leu; (13) (13-5-HT1B) Phe219Leu; (14) (14-5-HT1A) Arg219Val; (15) (15-5-HT1E) Pro267His; (16) (16-5-HT2B) Ala248Pro; (17) (17-5-HT7) Pro279Leu; (18) (18-5-HT1A) Gly272Asp; (19) (19-5-HT1E) Ser262Pro; (20) (20-5-HT1E) Pro267His; (21) (21-5-HT1B) Ile367Val; (22) (22-5-HT1B) Glu374Lys; (23) (23-5-HT2B) Arg388Trp; (24) (24-5-HT6) Pro375Thr; (25) (25-5-HT2A) Ala447Val; (26) (26-5-HT2A) His452Tyr (d'après [39]).

SUMMARY

Alcohol dependence and polymorphisms of serotonin-related genes

Genetic factors have a non-specific but significant impact on the risk of alcohol-dependence. Molecular genetic analyses are now less devoted to the genes involved in the metabolism of ethanol, focusing on core concepts of addiction, such as arousal, pleasure, reward, craving, and impulsivity. Indeed, the neuro-cognitive functions, temperament traits and psycho-behavioral specificities of patients with alcohol abuse or dependence led to select new sets of candidate genes. One of them are related to serotonin transmission, as serotonin modulates dopaminergic pathways, and is also stimulated by many addictive substances. The genetic analyses of serotonin in alcohol-dependence are mainly focused on the serotonin transporter gene (5-HTT), as one polymorphism within the promoter has a functional impact. From the 16 case-control association studies yet performed, many are positive, and one family-based study showed a large excess of transmission of the short allele. We performed a meta-analysis of the case-control studies showing that the S allele could be a risk factor for a phenotype related to alcohol-dependence (OR=1.31), with still unknown boundaries. Other genes coding for serotonin receptors were analysed with mainly negative results, for example the 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{5A} and 5-HT₇ receptors. The 5-HT_{1B} could be more interesting as being located in a locus linked to alcohol preference in rodents, and associated with anti-social alcoholism in two human studies. Genetics may thus provide new insights about the different mechanisms which explain why some subjects are more at risk for the development of alcohol abuse or dependence. Genes involved in the transmission, reuptake and metabolism of serotonin constitute a set of candidate genes that could be involved in core aspects of alcoholism, such as the tendency to prefer immediate reward, despite negative consequences. ♦

REMERCIEMENTS

Cet article a bénéficié du soutien de l'IRESB (Institut de Recherches Scientifiques sur les Boissons).

RÉFÉRENCES

- Laakso A, Mohn AR, Gainetdinov RR, Caron MG. Experimental genetic approaches to addiction. *Neuron* 2002; 36: 213-28.
- Gorwood P. Facteurs génétiques de l'alcoolisme. In: Adès J, Lejoyeux M, eds. *Alcoolisme et psychiatrie*. Collection *Médecine et psychothérapie*. Paris: Masson, 1997: 25-40.
- Gorwood P. Genetic association studies in behavioral neuroscience. In: Cruzio W, Gerlai R, eds. *Handbook of molecular genetic techniques for brain and behavior research*. Amsterdam: Elsevier, 1999: 113-21.
- Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 5274-8.
- Hamon M, Gozlan H. Les récepteurs centraux de la sérotonine. *Med Sci (Paris)* 1993; 9: 21-30.
- Heils A, Teufel A, Petri S, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996; 66: 2621-4.
- Ritz M, Conoe E, Kuhar MJ. Cocaine inhibition of ligand binding at dopamine, norepinephrine and serotonin transporters: a structure-activity study. *Life Sci* 1990; 46: 635-45.
- Sora I, Hall F, Andrews A, et al. Molecular mechanisms of cocaine reward: combined dopamine and serotonin transporter knockouts eliminate cocaine place preference. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 5300-5.
- Nevo I, Hamon M. Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms involved in alcohol abuse and alcoholism. *Neurochem Int* 1995; 26: 305-36.
- Sander T, Harms H, Lesch KP, et al. Association analysis of a regulatory variation of the serotonin transporter gene with severe alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 1356-9.
- Patkar AA, Berrettini WH, Hoehe M, et al. Serotonin transporter (5-HTT) gene polymorphisms and susceptibility to cocaine dependence among African-American individuals. *Addict Biol* 2001; 6: 337-45.
- Preuss UW, Soyka M, Bahlmann M, et al. Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism (5-HTTLPR), [³H]paroxetine binding in healthy control subjects and alcohol-dependent patients and their relationships to impulsivity. *Psychiatr Res* 2000; 96: 51-61.
- Gorwood P, Batel P, Ades J, et al. Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behavior. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 259-64.
- Schuckit MA, Mazzanti C, Smith TL, et al. Selective genotyping for the role of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, and GABA alpha 6 receptors and the serotonin transporter in the level of response to alcohol: a pilot study. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 647-51.
- Hirschhorn JN, Lohmueller K, Byrne E, Hirschhorn K. A comprehensive review of genetic association studies. *Genet Med* 2002; 4: 45-61.
- Lichtermann D, Hranilovic D, Trixler M, et al. Support for allelic association of a polymorphic site in the promoter region of the serotonin transporter gene with risk for alcohol dependence. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 2045-7.
- Hwu HG, Chen CH. Association of 5HT_{2A} receptor gene polymorphism and alcohol abuse with behaviour problems. *Am J Med Genet* 2000; 96: 797-800.
- Nakamura T, Matsushita S, Nishiguchi N, et al. Association of a polymorphism of the 5HT_{2A} receptor gene promoter region with alcohol dependence. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 85-8.
- Belknap JK, Atkins AL. The replicability of QTLs for murine alcohol preference drinking behavior across eight independent studies. *Mamm Genome* 2001; 12: 893-9.
- Lappalainen J, Long J, Eggert M, et al. Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT_{1B} receptor gene in 2 populations. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 989-94.
- Duan J, Sanders AR, Molen JE, et al. Polymorphisms in the 5'-untranslated region of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene affect gene expression. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 901-10.
- Hasegawa Y, Higuchi S, Matsushita S, Miyaoka H. Association of a polymorphism of the serotonin 1B receptor gene and alcohol dependence with inactive aldehyde dehydrogenase-2. *J Neural Transm* 2002; 109: 513-21.
- Gelernter J, Kranzler H, Cubells JF. Serotonin transporter protein (SLC6A4) allele and haplotype frequencies and linkage disequilibria in African- and European-American and Japanese populations and in alcohol-dependent subjects. *Hum Genet* 1997; 101: 243-6.
- Sander T, Harms H, Dufeu P, et al. Serotonin transporter gene variants in alcohol-dependent subjects with dissocial personality disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 908-12.
- Turker T, Sodmann R, Goebel U, et al. High ethanol tolerance in young adults is associated with the low-activity variant of the promoter of the human serotonin transporter gene. *Neurosci Lett* 1998; 248: 147-50.
- Hammoumi S, Payen A, Favre JD, et al. Does the short variant of the serotonin transporter linked polymorphic region constitute a marker of alcohol dependence? *Alcohol* 1999; 17: 107-12.

27. Hallikainen T, Saito T, Lachman HM, *et al.* Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 385-8.
28. Ishiguro H, Saito T, Akazawa S, *et al.* Association between drinking-related antisocial behavior and a polymorphism in the serotonin transporter gene in a Japanese population. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 1281-4.
29. Gorwood P, Batel P, Ades J, *et al.* Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behavior. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 259-64.
30. Thompson MD, Gonzalez N, Nguyen T, *et al.* Serotonin transporter gene polymorphisms in alcohol dependence. *Alcohol* 2000; 22: 61-7.
31. Pastorelli R, Bardazzi G, Saieva C, *et al.* Genetic determinants of alcohol addiction and metabolism: a survey in Italy. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 221-7.
32. Matsushita S, Yoshino A, Murayama M, *et al.* Association study of serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and alcoholism. *Am J Med Genet* 2001; 105: 446-50.
33. Preuss UW, Koller G, Soyka M, Bondy B. Association between suicide attempts and 5-HTTLPR-S-allele in alcohol-dependent and control subjects: further evidence from a German alcohol-dependent inpatient sample. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 636-9.
34. Kranzler H, Lappalainen J, Nellissery M, Gelernter J. Association study of alcoholism subtypes with a functional promoter polymorphism in the serotonin transporter protein gene. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 1330-5.
35. Stoltenberg SF, Twitchell GR, Hanna GL, *et al.* Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function, and personality measures in families with alcoholism. *Am J Med Genet* 2002; 114: 230-4.
36. Nellissery M, Feinn RS, Covault J, *et al.* Alleles of a functional serotonin transporter promoter polymorphism are associated with major depression in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 1402-8.
37. Johann M, Bobbe G, Putzhammer A, Wodarz N. Comorbidity of alcohol dependence with attention-deficit hyperactivity disorder: Differences in phenotype with increased severity of the substance disorder, but not in genotype (serotonin transporter and 5-hydroxytryptamine-2c receptor). *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 1527-34.
38. Heils A, Mossner R, Lesch KP. The human serotonin transporter gene polymorphism: basic research and clinical implications. *J Neural Transm* 1997; 104: 1005-14.
39. Cravchik A, Goldman D. Neurochemical individuality: genetic diversity among human dopamine and serotonin receptors and transporters. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 1105-14.

TIRÉS À PART

P. Gorwood