



Les approches fondées sur le séquençage d'ADN à très haut débit continuent à progresser dans les différents secteurs de la génétique médicale, y compris dans celui de l'étude du comportement. Un récent article paru dans *Nature* [1] illustre bien cette démarche, ainsi que les dérives auxquelles elle peut donner lieu. Il s'agit ici de la recherche d'allèles de gènes impliqués dans les comportements impulsifs, et la double originalité de ce travail est de reposer sur un séquençage approfondi (*deep sequencing*, multiplicité de 80 environ) de nombreux gènes et sur l'étude d'une population bien particulière, celle de la Finlande qui descend d'un petit nombre de fondateurs et est restée très isolée jusqu'à récemment.

Deep sequencing d'individus « hyper-impulsifs » : la mutation Q20*

Selon les auteurs, l'impulsivité, malgré sa définition assez floue, pourrait être une composante commune à plusieurs maladies psychiatriques et comportements déviants, et justifie de ce fait une telle analyse : on pourrait peut-être accéder ainsi à un mécanisme qui sous-tend différents troubles et éclairer leur étiologie. Ils ont donc choisi d'analyser une série de gènes chez des individus hyper-impulsifs et des témoins normaux au sein de la population finlandaise. Celle-ci descend principalement de deux vagues d'immigration, l'une, il y a 4 000 ans, en provenance de l'Oural oriental et la deuxième, il y a 2 000 ans, d'origine indo-européenne. Pour différentes maladies héréditaires, on constate que seuls quelques-uns des allèles pathogènes connus – parfois un seul – sont présents en Finlande : l'hétérogénéité génétique est faible dans cette population, ce qui en fait naturellement un terrain de choix pour l'étude d'affections complexes. Les auteurs ont sélectionné 228 individus considérés comme violents et impulsifs sur la base de leur casier judiciaire et d'exames psychiatriques réalisés à l'université d'Helsinki. Ils les ont comparés à un groupe de 295 témoins et ont séquencé les exons de 14 gènes impliqués dans le métabolisme



Marseille-Nice Génopole,
case 901,
Parc scientifique de Luminy,
13288 Marseille Cedex 9, France.
brjordan@club-internet.fr

de la dopamine et/ou de la sérotonine¹. Ils ont ainsi détecté quatre allèles surreprésentés chez les impulsifs et entraînant une perte de fonction de la protéine correspondante. En fait l'un de ces allèles est dominant et rend compte à lui seul de l'essentiel de l'association : c'est donc lui qui fait l'objet de la suite de l'étude. Il s'agit d'une mutation, baptisée Q20*, introduisant un codon de terminaison dans la séquence du gène *HTR2B* (*5-hydroxytryptamine [serotonin] receptor 2B*), qui code pour un type de récepteur de la sérotonine dans le cerveau². La fonction précise de ce récepteur est inconnue, mais il semble impliqué dans une voie de sécrétion de la sérotonine ; les auteurs montrent que le codon stop induit la dégradation de la protéine incomplète et donc une forte réduction de la quantité de récepteurs *HTR2B* chez les porteurs (hétérozygotes) de la mutation. Celle-ci est trois fois plus fréquente chez les individus impulsifs que chez les témoins et semble ségréger avec les troubles du comportement chez quelques familles analysées ; enfin l'étude de souris *knock-out* présentant, à l'état homozygote, une inactivation du gène *Htr2b* montre un accroissement des comportements impulsifs et exploratoires (*novelty seeking*) chez ces animaux. La boucle est ainsi bouclée : sommes-nous donc en présence de la découverte d'un gène de l'impulsivité (*A gene for impulsivity*) comme l'annonce un *News*

¹ Gènes liés à la dopamine : DRD1, DRD2, SLC6A3 et PPP1R1B ; gènes liés au métabolisme de la sérotonine : TPH2 et MAOA et à la signalisation pré- et post-synaptique : récepteurs au 5-HT HTR1A, HTR1B, HTR2A, HTR2B, HTR2C, HTR3A, HTR3B, SLC6A4, 14 gènes en tout.

² Ce codon de terminaison correspond à la position 20 de la protéine (normalement une glutamine [Q]).

& Views qui paraît dans le même numéro de *Nature* [2] et est répercuté en termes similaires par de nombreuses revues ?

Pas si vite...

En réalité, un examen un peu attentif de l'article de Bevilacqua *et al.* [1] révèle quelques faiblesses et incite, à tout le moins, à modérer des affirmations aussi catégoriques. La mutation Q20* est bien trois fois plus fréquente chez les impulsifs que chez les témoins, mais cette formulation masque la réalité des chiffres. En fait, 17 (sur 228) des impulsifs portent Q20*, *versus* 7 témoins sur 295. En d'autres termes, la très grande majorité (93 %) des impulsifs ne présentent pas la mutation, qui par ailleurs n'est pas totalement absente des témoins. De plus, les auteurs mentionnent brièvement un individu homozygote Q20*/Q20* et indiquent que ce dernier aurait tendance à un comportement violent sous l'influence de l'alcool, - phénotype caractéristique s'il en est ! Pourtant, l'effet de la mutation à l'état homozygote (absence totale du récepteur 5-HT2B) devrait être beaucoup plus marqué chez cette personne que chez les hétérozygotes... Enfin, les pedigrees censés montrer la transmission du phénotype (Figure 1) ne sont guère convaincants, même si, pris dans leur ensemble, ils atteignent une certaine validité statistique. Encore peut-on s'interroger sur la fiabilité du diagnostic d'affections comme l'*antisocial personality disorder* (ASPD), l'AUD (*alcohol use disorder*), l'*anxiety disorder*, le *mood disorder* ou encore sur la catégorie *other personality disorder*, une véritable orgie de classifications dont on peut se demander comment elle arrive à épargner quelques individus ! Au total, les auteurs ont certes identifié une mutation qui peut jouer un certain rôle dans la tendance à l'impulsivité, mais il me semble que les données rapportées dans cet article ne méritaient pas un

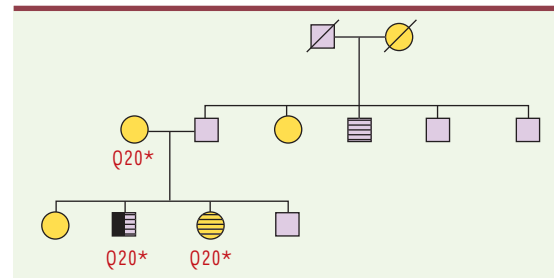


Figure 1. Une famille impulsive ? Q20* signale les individus porteurs (hétérozygotes) de la mutation, les hachures horizontales indiquent une personne présentant des troubles liés à l'alcool (AUD, *alcohol use disorder*), la couleur noire une personne considérée comme atteinte d'ASPD (*antisocial personality disorder*). On remarquera que, dans cette famille, une personne atteinte ne porte pas la mutation et qu'une autre personne qui, elle, porte la mutation n'est pas atteinte. Cette famille est représentative de l'échantillon présenté dans la figure 1 de [1] (extrait de la figure 1 de [1]).

full paper dans *Nature*, et qu'elles auraient gagné à être plus solidement étayées. Leur retentissement potentiel dans les médias a-t-il joué en faveur de leur publication ?

Une exploitation journalistique irresponsable

De fait, l'écho (*A gene for impulsivity*) donné à cette étude dans la partie *News & Views* de *Nature* rappelle de mauvais souvenirs : gène de l'homosexualité, de la criminalité [3] ou même « gène de Dieu » [4] selon l'incorrigible Dean Hamer. On aurait pu espérer que ce type de raccourci abusif n'ait plus cours à notre époque *post-GWAS* où, de faibles risques relatifs en héritabilité a pris conscience des difficultés que pose le passage du génotype au phénotype. Apparemment, l'attrait d'un titre accrocheur reste suffisant pour justifier de telles approximations. Le sous-titre du *News & Views* enfonce le clou en annonçant « un gène muté dans une population de criminels violents finlandais » (*A gene mutated in a population of violent Finnish criminal offenders*), alors que, rappelons-le, la mutation n'a été trouvée que dans 17 des 228 « criminels violents ». Comme à l'époque du gène de l'homosexualité³, le décalage entre ce rapport de deux pages [2] et l'article original publié dans le même numéro de la revue [1] est marquant. Une

³ La publication scientifique de Dean Hamer avait pour titre *A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation* alors que l'écho paru dans le même numéro de *Science* s'intitulait *Evidence for homosexuality gene...*



The Impulsivity Gene

Written by [Sergiu Vidican](#) on December 23rd 2010
Posted in: [Health](#)
no comments

Being impulsive once in a while is not bad, but it can become a problem if your personality is impulsive. The behavior dictated by it might lead to consequences in the future, as the people who are excessively [impulsive](#) might become violent, and might even have a criminal activity.

The scientists have reached to the conclusion that there is a gene in the body which dictates the level of impulsiveness.

Figure 2. Un exemple d'interprétation de ces résultats trouvés sur Internet. Les scientifiques sont arrivés à la conclusion qu'il existe un gène qui dicte le niveau d'impulsivité.

rapide recherche sur Internet déniche d'innombrables échos sur ce thème (Figure 2) dont le point commun est d'insister sur le déterminisme génétique de l'impulsivité et de renforcer l'actuelle tendance au « tout génétique », déjà nourrie par les progrès indéniables des techniques de séquençage ultra-rapide et la publicité mensongère autour des tests génétiques en libre accès (DTC, *direct to consumer*) qui prétendent dévoiler votre destin médical alors qu'ils se bornent à indiquer des probabilités plus que contestables [6, 7]. Décidément, les imposteurs de la génétique [3] sont toujours parmi nous... ♦

Publishing impulsivity...

CONFLIT D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Bevilacqua L, Doly S, Kaprio J, et al. A population-specific HTR2B stop codon predisposes to severe impulsivity. *Nature* 2010 ; 468 : 1061-6.
2. Kelsoe JR. A gene for impulsivity. *Nature* 2010 ; 468 : 1049-50.
3. Jordan B. *Les imposteurs de la génétique*. Paris : Seuil, 2000 : 170 p.
4. Hamer DH. *The God gene: how faith is hardwired into our genes*. New York : Anchor Books, 2005 : 256 p.
5. Jordan B. À la recherche de l'héritabilité perdue. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 541-3.
6. Ducournau P, Gourraud PA, Rial-Sebbag E, et al. Tests génétiques en accès libre sur Internet : stratégies commerciales et enjeux éthiques et sociétaux. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 95-102.
7. Jordan B. Les tests génétiques grand public en « caméra cachée ». *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 103-6.

TIRÉS À PART

B. Jordan

“Plus on est nombreux, plus on a de chance de sauver des malades. C'est mathématique, mais surtout, c'est vital. Rejoignez-nous.”
Sarah, 21 ans

Don de moelle osseuse, engagez-vous pour la vie.
Pour s'inscrire : dondemoelleosseuse.fr

Les Veilleurs de vie

En collaboration avec l'Établissement Français du Sang, les centres hospitaliers et avec le soutien des associations

Agence de la Biomédecine
Agence nationale de sécurité sanitaire de la santé





Journées Francophones de Nutrition

REIMS
7 - 9 décembre 2011

www.lesjfn.fr

LES DATES IMPORTANTES :
Programme prévisionnel et soumission
des résumés pour communications Mai 2011
Date limite de soumission des résumés
pour communications 16 septembre 2011
Date limite d'inscription au tarif préférentiel 7 novembre 2011



Secrétariat des Journées : JFN 2011 / MCI 24 rue Chauchat - 75009 Paris
Tél : +33 (0) 1 53 85 82 64 - Fax : +33 (0) 1 53 85 82 83 - Email : info@lesjfn.fr