

« L'alcoolisme, c'est héréditaire. »

*Une autre honte l'accablait, le remords de cette ivresse
sauvage, du genièvre bu dans le grand froid, l'estomac vide,
et qui l'avait jeté sur Chaval, armé d'un couteau.
Cela remuait en lui tout un inconnu d'épouvante,
le mal héréditaire, la longue hérédité de soulerie, ne tolérant
plus une goutte d'alcool sans tomber à la fureur homicide.*

Émile Zola, *Germinal*, 1885

L'alcoolisme est une maladie très complexe et la part génétique représente environ 50 % des facteurs à l'origine de cette pathologie (Schuckit, 2009).

Différents types d'études ont aidé à la compréhension des phénomènes génétiques impliqués dans cette maladie. Il s'agit d'études d'adoption, familiales, et d'études portant sur des jumeaux homozygotes (développés à partir d'un seul œuf) ou hétérozygotes (deux œufs). Les études d'adoption s'intéressent à des sujets adoptés dont les parents biologiques ont, ou non, un trouble lié à la consommation d'alcool. Certains travaux ont montré que le risque de devenir alcoolodépendant était trois à quatre fois plus élevé chez les enfants de parents biologiques alcoolodépendants, qu'ils soient élevés par des parents adoptifs alcoolodépendants ou non (Cadoret, Yates *et al.*, 1995). Les études familiales consistent à recruter des sujets souffrant de dépendance et à évaluer la fréquence d'un phénotype (ce que l'on appelle le « trait observable ») chez leurs apparentés. Par exemple, la prévalence de la dépendance chez les apparentés est comparée à une autre population de référence

comme des apparentés de sujets sains. Enfin, les études de jumeaux montrent que le taux moyen de concordance pour la dépendance à l'alcool est plus élevé chez les jumeaux monozygotes (ils partagent le même capital génétique) et plus faible chez les jumeaux dizygotes (ils n'ont en commun que la moitié de leur capital génétique). De plus, ces travaux confirment les données des études familiales, en insistant sur la relative spécificité des facteurs génétiques impliqués dans la dépendance à l'alcool (Kendler, Myers *et al.*, 2007).

La maladie alcoolique n'est, en aucun cas, uniquement une maladie familiale héréditaire où la transmission à ses enfants se fera de manière obligatoire et sera d'intensité variable.

Les études récentes d'épidémiologie génétique montrent que certaines variantes génétiques sont plus fréquentes chez les sujets souffrant d'une dépendance à l'alcool que chez des sujets sains. Mais il n'existe pas un gène spécifique de l'alcoolisme. D'autre part, il faut prendre en compte des interactions entre facteurs génétiques d'une part et facteurs environnementaux d'autre part, celle des effets modificateurs de l'environnement sur le gène et les interactions entre gènes (Gorwood, Wohl *et al.*, 2007). Au même titre que le diabète, l'hypertension artérielle, l'infarctus du myocarde, ou même la dépression, l'alcoolisme est un trouble très hétérogène, multifactoriel, interagissant avec l'environnement.

En génétique, le phénotype est la structure apparente d'un sujet, commandée par le génotype. Les endophénotypes sont des traits cliniques ou biologiques associés à l'expression de facteurs de vulnérabilité génétique d'une maladie. Ils sont les témoins de la susceptibilité de développer la maladie. Au moins quatre endophénotypes ont été identifiés dans le

trouble lié à l'usage d'alcool, comme la rougeur faciale (*flush* cutané) lors d'une consommation d'alcool, un taux faible de réponse à l'alcool, des éléments antisociaux ou psychopathiques (« désinhibition », impulsivité, recherche de sensation, troubles du comportement) et enfin certains troubles psychiatriques (Schuckit, 2009).

Premier endophénotype, une mutation du gène de l'aldéhyde déshydrogénase 2 (ALDH2), impliqué dans le métabolisme de l'alcool, est à l'origine d'une diminution de l'efficacité de cette enzyme. Elle est retrouvée chez 40 à 50 % des sujets asiatiques, avec environ 10 % d'hommes et femmes homozygotes. La consommation d'alcool entraîne alors une accumulation d'acétaldéhyde à l'origine de nausées, de vomissements, d'un *flush* facial et de malaises. Ce phénomène génétique les protège de l'installation d'un trouble addictif. Trente à 40 % sont hétérozygotes pour cette mutation, et la consommation d'alcool entraîne chez eux un *flush* facial et des réactions plus prononcées aux effets éthyliques – qui ne sont d'ailleurs pas forcément déplaisantes. Le risque de développer une addiction est alors faible mais possible (Schuckit, 2009).

Il ne faut pas méconnaître également que l'impact de ces variations génétiques sur le risque de trouble lié à l'usage d'alcool puisse être influencé par le niveau de consommation d'alcool de la société dans laquelle vivent ces sujets.

Il existe des liens entre un faible niveau de réponse à l'alcool (second endophénotype) et un risque élevé de développer un trouble dû à l'usage d'alcool. Cliniquement, on retrouve une augmentation importante des consommations pour obtenir des effets désirés, ce qui peut conduire à divers types de complications. Différents gènes sont impliqués dans ce trouble, où l'héritabilité est élevée.

Le troisième type d'endophénotype, lié à la fois aux antécédents familiaux de troubles liés à l'usage d'alcool et aux antécédents addictologiques personnels, reflète les éléments antisociaux retrouvés chez les patients dépendants. Cependant, les caractéristiques liées à des variations génétiques se développent dans un contexte différent des deux précédents endophénotypes sus-cités (Schuckit, 2009).

Les facteurs génétiques impliqués dans la vulnérabilité à développer certains types de troubles psychiatriques comme la maladie bipolaire (anciennement maladie maniaco-dépressive), la dépression, la schizophrénie et les troubles anxieux préexistants (phobie sociale, trouble panique, état de stress post-traumatique), jouent également un rôle dans l'augmentation du risque de développer une dépendance à l'alcool.

Les endophénotypes et les gènes associés interagissent avec l'environnement et les habitudes culturelles, en augmentant ou diminuant le risque de développer une addiction à l'alcool (Schuckit, 2009). L'hérédité n'explique donc pas tout dans les consommations problématiques d'alcool.