

EXISTE-T-IL UNE PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AUX ADDICTIONS ?

E. CASTERMANS (1), S. GAILLEZ (2), V. BOURS (3)

RÉSUMÉ : Le libre arbitre existe-t-il face à la drogue, à l'alcool ou aux jeux? Notre comportement pourrait-il être influencé par des variations génétiques interindividuelles qui faciliteraient ou, au contraire, préviendraient le développement de dépendances ? La prédisposition aux addictions constitue un trait génétique complexe, résultant de variations de nombreux gènes de susceptibilité, et, bien sûr, de conditions environnementales. On estime l'héritabilité de ce trait à 50% : génétique et environnement contribueraient à part égale dans le développement d'une addiction. Certains gènes impliqués dans les circuits cérébraux dopaminergiques (circuits de la récompense), ainsi que des gènes propres à la métabolisation de différentes drogues, ont été significativement associés au développement d'addictions. *In fine*, de nouvelles alternatives de traitements sont envisageables à la lumière de ces connaissances émergentes.

MOTS-CLÉS : Addictions - Héritabilité - Génétique

ARE WE GENETICALLY PREDISPOSED TO ADDICTIONS?

SUMMARY : Is free will the rule in front of drugs, alcohol or gambling? Would interindividual genetic variations influence our behaviour to such a point that addiction susceptibility would be enhanced or decreased? Addiction predisposition is a complex trait, involving numerous predisposition genes and also environment. Heritability of this trait is 50%, meaning a similar contribution of genes and environment in the setting of this trait. Some genes of the dopaminergic system and some others specific for various drugs metabolism have been associated to addictions. The growth of those findings into promising pilot treatments seems a good future coming in.

KEYWORDS : Addictions - Heritability - Genetics

INTRODUCTION

Tous les individus susceptibles d'expérimenter une drogue ne deviennent pas pour autant dépendants... Quels facteurs contribuent à la variabilité interindividuelle dans le cadre des addictions ? Jusqu'à quel point nos gènes peuvent-ils influencer notre comportement face aux assuétudes?

Cette revue aborde : la prédisposition aux addictions en tant que trait complexe (1); la notion d'héritabilité (2); le degré d'héritabilité des prédispositions aux addictions (3); la nature des gènes prédisposant aux addictions, par approche «gène candidat» (4) ou GWAS (Genome Wide Association Studies) (5); le concept d'héritabilité manquante (6).

UN TRAIT COMPLEXE

La prédisposition aux addictions fait partie de la grande famille des traits génétiques complexes (voir à ce sujet notre précédent article dans la RMLg) (1). On les différencie des traits mendéliens, dont la transmission est plus sys-

tématique (autosomale dominante, autosomale récessive, liée à l'X).

Les traits mendéliens ne concernent qu'un seul gène, ils sont dits monogéniques. De l'altération de ce seul gène découle le phénotype (p. ex : mutation de FGFR3 et achondroplasie). La prévalence des pathologies mendéliennes dans la population générale est relativement faible (<5%). Ces caractéristiques représentent le «cas d'école» de la transmission mendélienne : en pratique, l'expression du phénotype et la corrélation avec le génotype n'obéissent pas à des règles simples.

Les traits complexes concernent plusieurs gènes dits de susceptibilité. Chacun d'eux n'est ni indispensable, ni suffisant pour causer à lui seul la pathologie. La susceptibilité d'un individu à développer la pathologie résulte d'effets additifs ou multiplicatifs d'un grand nombre de gènes (1). La variabilité génétique interindividuelle peut soit augmenter, soit diminuer le seuil de susceptibilité de ces maladies.

La recherche de gènes de susceptibilité peut être menée par différentes approches, dont (1) :

Approche «gène candidat» : cette approche consiste à supposer l'implication d'un gène dans un effet physiologique *a priori*, et à confirmer cette implication dans une étude *a posteriori*.

«Etude d'association du génome entier (GWAS)» : génotypage de centaines de milliers de marqueurs de type SNP (Single Nucleotide Polymorphisms, variations génétiques interindividuelles, le plus souvent non pathogènes)

(1) Assistant Hospitalier Scientifique, (2) Génétique Clinique, (3) Chef de Service, Centre de Génétique, CHU de Liège.

dans des cohortes très importantes (plusieurs milliers de patients et de contrôles sains). Association des SNP avec le statut sain ou atteint (*vide infra*).

L'HERITABILITÉ

L'héritabilité (h^2) est initialement définie comme la fraction de la variance phénotypique d'un trait quantitatif qui peut être attribuée à des différences génétiques. Par extension, l'héritabilité peut donc être considérée comme une estimation statistique de la contribution héréditaire à un trait phénotypique (2). Le calcul de l'héritabilité repose sur des études de jumeaux monozygotes, qui partagent 100% de leur génome, et de jumeaux dizygotes, qui ne partagent que 50% de leurs gènes en moyenne (fig. 1).

Les valeurs d'héritabilité sont cependant à considérer avec précaution. Elles sont basées sur une estimation de variance au sein de populations normales, populations dont elles dépendent donc forcément (difficultés d'extrapolation à une autre population, un autre groupe social, ethnique, etc.). De plus, dans un esprit de simplification du calcul, on ne tient pas compte du fait qu'en plus de partager leurs gènes, des jumeaux MZ (monozygotes) ou DZ (dizygotes) élevés dans une même famille partagent aussi leur environnement, qui peut lui-même influencer la valeur d' h^2 . La concordance phénotypique observée peut être faussée par un tel paramètre, particulièrement dans les situations complexes telles que l'héritabilité de profils de personnalité ou de QI (2).

ADDICTIONS ET HERITABILITÉ : EXISTE-T-IL UNE PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AUX ADDICTIONS ?

Les études de la contribution du patrimoine génétique dans les assuétudes n'échappent pas à la règle. On retrouve ainsi des valeurs de h^2 comprises entre (3) :

- 33-71% pour la dépendance à la nicotine;
- 48-66% pour la dépendance à l'alcool;
- 51-59% pour le cannabis;
- 42-79% pour la cocaïne;
- 23-54% pour les opiacés;
- 49% pour l'addiction au jeu selon les études considérées.

Malgré ce manque de reproductibilité entre études, on peut considérer que l'héritabilité de la prédisposition aux addictions avoisine 50%.

$$h^2 = (\text{Variance DZ} - \text{Variance MZ}) / \text{Variance DZ}$$

$h^2=0$: les gènes ne contribuent pas à la variance du phénotype

$h^2=1$: les gènes sont totalement responsables de la variance du phénotype

NB: $h^2 > 1$: effets cumulatifs (influence génétique et environnement partagé)

Trait	h^2
QI	+ 0.7
BMI	0.7-0.8
Taille	0.8
Pathologie Mendélienne autosomale dominante	1

Figure 1. Héritabilité. A travers l'étude de jumeaux, la contribution héréditaire à un phénotype peut être évaluée. L'héritabilité des traits quantitatifs, dont les valeurs se répartissent selon un continuum, a été étudiée en premier (BMI, taille, production laitière...). L'héritabilité des traits complexes (addictions, athérosclérose...) fait l'objet de modélisations mathématiques plus avancées. DZ: jumeaux dizygotes. MZ: jumeaux monozygotes.

La variabilité de l'héritabilité rencontrée dans ces différentes études peut être attribuée (3) :

AU STADE DÉVELOPPEMENTAL (ÂGE)

Chez l'adolescent, les facteurs environnementaux sont critiques dans l'entreprise d'une consommation d'alcool, de nicotine ou de cannabis (4). L'importance de ces facteurs environnementaux décline chez le jeune adulte. A l'opposé, les facteurs génétiques n'ont que peu/pas d'influence sur la consommation du jeune adolescent et leur contribution augmente graduellement avec l'âge (3).

Chez le jeune adulte, l'influence de l'environnement reste importante. En revanche, chez l'adulte plus âgé, l'influence génétique est prépondérante concernant la quantité et/ou la régularité d'utilisation (p.ex nombre de verres/jour) (4).

AU STADE DE L'ADDICTION

Le cours naturel du développement d'une addiction consiste en 3 phases : initiation, usage chronique, addiction. L'influence des prédispositions génétiques semble fluctuer en fonction du stade considéré (NB : il existe, par conséquent, un biais entre stade développemental et stade de l'addiction).

Logiquement, l'initiation (typique à l'adolescence) est plutôt fonction du milieu que de facteurs prédisposants. Au contraire, l'influence des facteurs génétiques est plus conséquente

aux stades avancés (addiction) (5). Enfin, une proportion significative de facteurs génétiques impliqués dans l'usage problématique de substances peut aussi influencer les stades précoces (5).

Dans les paragraphes suivants sont recensés les principaux gènes décrits comme prédisposant aux addictions.

GÈNES IMPLIQUÉS ET MÉCANISMES D'ACTION

CIRCUITS DE LA RÉCOMPENSE ET VOIE DOPAMINERGIQUE

De nombreuses études, menées tant chez l'animal que chez l'être humain, ont démontré le rôle central de la dopamine dans les addictions. Les polymorphismes génétiques des récepteurs et des transporteurs de dopamine ont également été explorés. Certains d'entre eux potentialisent le développement d'une dépendance à travers différents comportements, tels que l'impulsivité ou la perte de la capacité à faire un choix lié à une satisfaction moindre, d'apparition plus tardive.

Dans le système nerveux central, la dopamine joue un rôle complexe et intervient dans diverses fonctions importantes, telles que le comportement, la cognition, les fonctions motrices, la motivation, les récompenses, le sommeil ou la mémorisation. La dopamine est

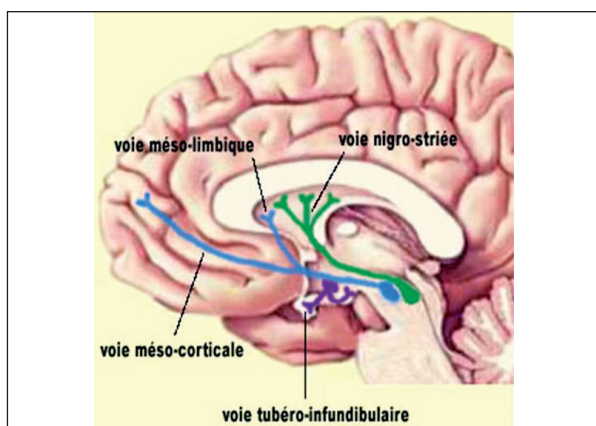


Figure 2. Le système dopaminergique est constitué de deux voies impliquées dans le fonctionnement du cerveau et du système nerveux : 1) la voie nigrostriée. Les neurones situés au niveau de la substance noire se projettent vers le striatum. Cette voie est impliquée dans l'initiation des mouvements volontaires. Son dysfonctionnement explique les symptômes de la maladie de Parkinson. 2) La voie mésocorticolimbique. Les neurones partent de l'aire tegmentale ventrale et se dirigent vers le système limbique et le cortex frontal. Cette voie est impliquée dans les mécanismes de récompense. Site de l'Université Mc Gill, <http://www.mcgill.ca/fr>, «Le circuit de la récompense», en ligne : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_03/a_03_cl/a_03_cl_que/a_03_cl_que.html, consulté le 24 mars 2013.

principalement synthétisée et libérée par des populations de neurones très restreintes situées dans la substance noire et dans l'aire tegmentale ventrale qui ont pour cible majeure diverses structures cérébrales appartenant au système des noyaux de la base (striatum, globus pallidus, noyau sous-thalamique). La figure 2 schématise le système dopaminergique.

On connaît actuellement cinq types de récepteurs à la dopamine, codés par cinq gènes différents. Les récepteurs D1, D2 et D4 sont impliqués dans les phénomènes de dépendance. Le métabolisme dopaminergique est explicité dans la figure 3. La perte de récepteurs D2 (DRD2), par exemple, est associée à une consommation chronique de cocaïne. Il n'est cependant pas possible de déterminer si cette perte de récepteurs est consécutive à la consommation chronique de cocaïne ou si elle représente une vulnérabilité à développer une dépendance.

Le gène DRD1, localisé en 5q35.1, code pour le récepteur D1. Celui-ci est le plus abondant au niveau du système nerveux central. Plusieurs polymorphismes sont associés à une

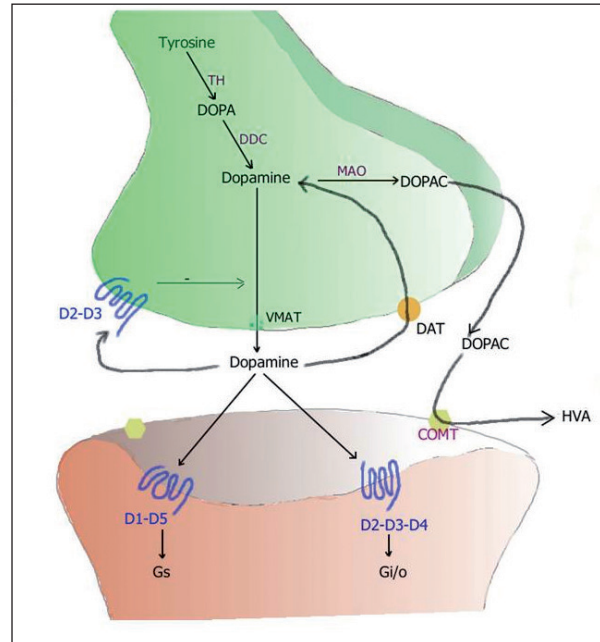


Figure 3. Le métabolisme dopaminergique. La dopamine (DOPA) est synthétisée dans les neurones à partir de la tyrosine par la tyrosine hydroxylase et la DOPA-décarboxylase. La dopamine est chargée dans des vésicules synaptiques et libérée par exocytose. La dopamine libérée est captée en partie par la cellule postsynaptique et transmet le signal neuronal par transduction. Cependant, 80% de la dopamine libérée est recaptée par les neurones dopaminergiques présynaptiques. La dopamine est dégradée soit par la catécholamine-o-méthyltransférase (COMT) dans la fente synaptique, soit par les monoamine-oxydases A et B (MAO) à l'intérieur du neurone. Site wikimedia, <http://wikimediafoundation.org/wiki/Home>, «Synapse dopaminergique», en ligne : http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/64/Synapse_dopaminergique.png, consulté le 24 mars 2013.

dépendance. Par exemple, le SNP rs5326 est associé, de manière significative, à une addiction à l'héroïne. La consommation de nicotine est associée aux polymorphismes A48G et T1403C. Aucune étude n'a été menée sur l'implication de ce gène sur la consommation de cocaïne.

Le gène DRD2 est localisé en 11q23. Une méta-analyse portant sur 40 études comparant la fréquence de l'allèle A1 (comprenant le SNP 1800497) chez les sujets éthyliques (5305) et chez les cas contrôles (3934) a démontré un excès significatif de fréquence de cet allèle chez les patients dépendants à l'alcool (OR = 1,31; $p = 4,58 \times 10^{-8}$). En ce qui concerne la dépendance à la nicotine, une méta-analyse sur 8.873 fumeurs et 10.942 non-fumeurs a permis de détecter une prévalence légère, mais significative, de l'allèle A1 chez les fumeurs (OR = 0,92; $p = 0,04$). La fréquence de l'allèle A1 est également significativement augmentée chez les personnes dépendantes aux opiacés (OR = 1,09; $p = 2,2 \times 10^{-5}$). Par contre, il n'existe pas de lien significatif entre la présence de l'allèle A1 et la consommation de cocaïne, d'amphétamine ou de métamphétamine.

Le gène DRD3 est localisé en 3q13.3. Il s'exprime au niveau de la région limbique du striatum. Plus de 508 SNPs ont été décrits, dont le plus étudié est rs6280. Aucune étude n'a permis d'établir un corollaire entre un polymorphisme de DRD3 et une dépendance à l'alcool. Par contre, ce gène joue un rôle significatif dans la dépendance nicotinique. Un lien avec l'addiction aux opiacés et aux psychostimulants a été suspecté dans une étude, mais infirmé par la suite. De même, il n'existe aucun lien entre un polymorphisme de DRD3 et l'addiction au jeu.

Le gène DRD4 est localisé en 11p15.5. Il est principalement exprimé au niveau du lobe frontal. Le variant le plus étudié est constitué d'une séquence répétée de 48 pb, allant de 2 à 11 copies au niveau de l'exon 3. Ce variant a été initialement associé à une dépendance à l'alcool, mais des études ultérieures ont infirmé cette hypothèse. Par contre, son lien avec la dépendance à la nicotine ne fait aucun doute. Il est également un facteur de risque potentiel pour la dépendance à l'héroïne. Le gène DRD4 est un des gènes de susceptibilité les plus étudiés dans l'ADHD (déficit de l'attention et hyperactivité). En effet, les enfants souffrant d'ADHD sont plus susceptibles de développer une addiction à la nicotine, à l'alcool, à la marijuana, à la cocaïne et à d'autres substances psychotropes.

Le gène DRD5 est localisé en 4p16.1. Il s'exprime principalement au niveau de l'hippocampe et des thalami. Il n'existe aucun lien entre un polymorphisme de ce gène et le tabagisme, l'addiction à l'héroïne ou au jeu.

GÈNES SPÉCIFIQUES

Malgré de nombreuses études déjà menées, le manque de reproductibilité des résultats engendre qu'il existe actuellement très peu de gènes dont on peut affirmer avec certitude qu'ils sont associés à la prédisposition à une ou plusieurs addictions.

Les gènes les plus informatifs sont repris dans le tableau I.

L'alcool

Les variants ADH1B et ALDH2 ont fait l'objet de nombreuses études. ADH1B potentialise la métabolisation de l'alcool en acétaldéhyde et augmente donc légèrement la concentration de cette molécule, induisant un effet dissuasif face à la consommation d'alcool et au développement d'une dépendance. Fréquemment rencontré dans les populations asiatiques, ALDH2 diminue la métabolisation d'acétaldéhyde en acétate, et conduit à des concentrations élevées d'acétaldéhyde, responsable de la réaction de «flush» et ayant également un effet dissuasif.

La nicotine

Des études portant sur les variants de groupes de gènes codant pour les sous-unités des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine, à savoir CHRNA5/ CHRNA3/ CHRNB4, se sont avérées reproductibles face à l'addiction à la nicotine. Ces gènes entraînent une sensibilisation ou une désensibilisation de ces récepteurs, et sont incriminés dans le nombre de cigarettes consommées quotidiennement.

Le cannabis

Une association entre les variants du gène CNR1 (Cannabinoid Receptor 1), du gène FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) et les symptômes de dépendance au cannabis a été évoquée, mais reste sujette à caution.

La cocaïne

De nombreux gènes sont incriminés dans plusieurs voies de dépendance à la cocaïne. En particulier, le SNP rs16969968 du cluster CHRNA5/A3/B4 a été associé à une dépendance à la cocaïne dans deux études indépendantes. Paradoxalement, le variant allélique de

TABLEAU I. DES ÉTUDES GÈNES CANDIDATS ONT DÉMONTRÉ L'ASSOCIATION ENTRE CERTAINS POLYMORPHISMES (SNPs) AU NIVEAU DE GÈNES ASSOCIÉS À LA PHYSIOLOGIE DE LA SUBSTANCE CIBLE ET À LA PRÉDISPOSITION À UNE DÉPENDANCE

Accoutumance	Gène	Conséquence
Alcool	ALDH2 Glu504Lys (rs671)	diminution de la métabolisation de l'acétaldéhyde en acétate
	ADH1B Arg48His (rs1229984)	augmentation du métabolisme de l'éthanol en acétaldéhyde
	GABRA2 (rs279858, rs279826,rs279871)	association fréquente avec l'alcoolisme et avec un comportement impulsif
	DRD2/ANKK1 (Taq1A, rs1800497)	facteur de risque pour l'apparition de l'alcoolisme
	ALDH1C (rs1693482, rs698)	effet protecteur face à la consommation d'alcool
	SLC6A4	rarement associé à la consommation d'alcool
	Nicotine	CHRNA5/A3/B4 (rs16969968/rs1051780)
CHRN3-CHRNA6 (rs6474412)		association suspectée avec la consommation de nicotine, mais inconstamment reproductible
CYP2A6 (rs1801272)		diminution du métabolisme de la nicotine en cotinine
CHRNA4		influence sur différents mécanismes d'addiction à la nicotine
DRD2/ANKK1 (Taq1A)		association avec l'initiation et la consommation de nicotine, mais sans relation avec le nombre de cigarettes consommées quotidiennement
Cannabis		CNR1
	FAAH	association avec l'apparition de la dépendance
	GABRA2	association avec l'apparition de la dépendance (peu de preuves)
	Cocaïne	DRD2/ANKK1
NCAM1		impliqué dans différents aspects de la dépendance à la cocaïne
TTC12		impliqué dans différents aspects de la dépendance à la cocaïne
CALCYON		impliqué dans différents aspects de la dépendance à la cocaïne
DBH		impliqué dans différents aspects de la dépendance à la cocaïne
COMT		impliqué dans différents aspects de la dépendance à la cocaïne
POMC		impliqué dans différents aspects de la dépendance à la cocaïne
CNR1		impliqué dans différents aspects de la dépendance à la cocaïne
CLOCK		impliqué dans différents aspects de la dépendance à la cocaïne
PER1		impliqué dans différents aspects de la dépendance à la cocaïne
PER2		impliqué dans différents aspects de la dépendance à la cocaïne
TPH2		impliqué dans différents aspects de la dépendance à la cocaïne
MANEA		impliqué dans différents aspects de la dépendance à la cocaïne
CHRNA5/A3/B4 (rs16969968)		association avec la dépendance à la cocaïne
Opiacés		OPRM1
	PDYN	suspicion de liaison avec l'addiction aux opiacés, mais résultats non reproductibles
	PENK	suspicion de liaison avec l'addiction aux opiacés, mais résultats non reproductibles
	OPRK1	suspicion de liaison avec l'addiction aux opiacés, mais résultats non reproductibles
	OPRD1	suspicion de liaison avec l'addiction aux opiacés, mais résultats non reproductibles
Jeux	DRD1	suspicion de liaison avec l'addiction aux jeux de hasard

ce marqueur conférant un risque de dépendance à la nicotine a un rôle protecteur par rapport à la dépendance à la cocaïne.

Les opiacés

Le gène codant pour le récepteur μ aux opiacés (gène OPRM1) est impliqué dans les effets analgésiques et la sensation d'intense satisfaction secondaire à la consommation d'héroïne et d'autres opiacés. C'est le gène candidat le plus largement étudié.

La dépendance aux jeux de hasard

Ce sujet est encore peu étudié en génétique, puisque seules dix études portant sur des gènes candidats ont été menées. Ces études semblent actuellement non reproductibles.

GÈNES IMPLIQUÉS : APPROCHE GWAS

L'approche GWAS (Genome Wide Association Study ou étude d'association pangénomique) est fréquemment utilisée dans l'étude des addictions. En effet, le défi posé par les recherches non reproductibles ciblées sur des gènes candidats, le souhait d'identifier de nouveaux variants liés aux addictions, la diminution du coût couplée à l'augmentation de l'efficacité du séquençage à haut débit ont rendu l'approche GWAS prépondérante. Elle consiste à étudier, dans un large groupe d'individus, des variations génétiques afin de les corrélés à des traits phénotypiques particuliers.

Une étude GWAS ayant pour sujet la dépendance à l'alcool a permis de démontrer le rôle du gène GABRA2 codant pour la sous-unité 2 du récepteur au GABA, mais n'a pas permis d'identifier une association significative avec un polymorphisme au niveau d'un gène codant pour un des récepteurs dopaminergiques. Les études GWAS pour l'addiction à l'héroïne et à d'autres psychotropes, dont principalement la cocaïne, n'ont, de même, pas permis d'identifier un lien avec les gènes DRD.

L'absence d'association de polymorphismes au niveau des gènes codant pour les récepteurs dopaminergiques et les différentes addictions par les études GWAS reflète les limites de cette approche. Ces études peuvent avoir été biaisées par la grande hétérogénéité de la population recrutée, par le type d'addiction évalué et/ou par le faible impact des gènes codants pour les récepteurs dopaminergiques sur les addictions.

L'HÉRITABILITÉ MANQUANTE

La recherche de variants communs prédisposants (modèle CDCV, common disease /common variant) a prévalu lors des études GWAS initiales. Dans le modèle CDCV, des variants communs, d'effet individuel très faible, expliqueraient une partie de l'héritabilité du trait (modèle infinitésimal) (8). Cependant, l'augmentation du risque de susceptibilité aux addictions associée à l'ensemble de ces gènes reste faible, et leurs effets cumulés ne justifient pas une héritabilité de 50% : de l'héritabilité non expliquée par ces gènes est né le concept d'«héritabilité manquante».

L'hypothèse des variants rares (modèle CDRV, Common Disease/Rare Variants) (9) a été mise en avant dans le but d'expliquer cette héritabilité manquante. Elle prône une «sélection naturelle» des variants délétères associés à une pathologie donnée (assimilée ici au comportement addictif). Ainsi, par définition, les variants de susceptibilité aux maladies complexes ne devraient pas être communs. Cette hypothèse pourrait partiellement expliquer le manque de résultats probants des études GWAS à l'heure actuelle : les puces de génotypage utilisées ne permettent pas d'interroger la variabilité due à des variants rares. Le séquençage complet de génomes de patients et de contrôles sains pourrait contribuer à une avancée dans ce domaine (1).

Par ailleurs, une série d'autres phénomènes génétiques, actuellement à l'étude, pourraient également prendre part à l'héritabilité manquante : citons parmi eux les CNV (Copy Number Variations) et les régulateurs géniques (micro-RNAs).

CONCLUSION

On pourrait argumenter que les variations génétiques, pour peu qu'elles soient mises en évidence chez un patient, n'interviennent chacune que de façon anecdotique dans le développement d'une dépendance; que les facteurs environnementaux sont plus aisés à mettre en évidence et à modifier, et que leur suppression a une influence plus importante sur l'évolution de l'addiction. Ces arguments vont à l'encontre des enjeux de la recherche génétique (3) : 1) procurer des traitements alternatifs ou complémentaires à des patients qui, malgré une augmentation de l'austérité de leur environnement (taxation, diminution de la disponibilité de la drogue, voire même traitement), ne sont pas toujours capables de freiner leur consommation; 2) proposer des traitements alternatifs ou complémentaires pour certaines comorbidités associées aux addictions (troubles mentaux tels

qu'autisme, troubles bipolaires). L'accumulation des découvertes dans le champ de la génétique des addictions pourrait avoir un impact majeur sur la santé publique, compte tenu de la fréquence des comportements addictifs, et de la morbidité et mortalité associées (3).

BIBLIOGRAPHIE

1. Libioulle C, Bours V.— Les maladies complexes : l'importance de la génétique. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 220-225.
2. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF.— *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*, Septième édition, Elsevier, Philadelphia, 2007, 153.
3. Agrawal A, Verweij KJ, Gillespie NA, et al.— The genetics of addiction—a translational perspective. *Transl Psychiatry*, 2012, **2**, 140.
4. Kendler KS, Schmitt E, Aggen SH, et al.— Genetic and environmental influences on alcohol, caffeine, cannabis, and nicotine use from early adolescence to middle adulthood. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, **65**, 674-682.
5. Agrawal A, Neale MC, Jacobson KC, et al.— Illicit drug use and abuse/dependence : modeling of two-stage variables using the CCC. *Approach*, 2005, **30**, 1043-1048.
6. Gorwood P, Le Strat Y, Ramoz N, et al.— Genetics of dopamine receptors and drug addiction. *Hum Genet*, 2012, **131**, 803-822.
7. Enoch MA.— The influence of gene-environment interactions on the development of alcoholism and drug dependence. *Curr Psychiatry Rep*, 2012, **14**, 150-158.
8. Gibson G.— Rare and common variants: twenty arguments. *Nat Rev Genet*, 2012, **13**, 135-145.
9. Pritchard JK, Cox NJ.— The allelic architecture of human disease genes : common disease-common variant or not? *Hum Mol Genet*, 2002, **11**, 2417-2423.
10. Bloch PJ, Nall AH, Weller AE, et al.— Association analysis between polymorphisms in the dopamine D3 receptor (DRD3) gene and cocaine dependence. *Psychiatr Genet*, 2009, **19**, 275-276.
11. Huang W, Ma JZ, Payne TJ, et al.— Significant association of DRD1 with nicotine dependence. *Hum Genet*, 2008, **123**, 133-140.
12. Le Foll B, Gallo A, Le Strat Y, et al.— Genetics of dopamine receptors and drug addiction : a comprehensive review. *Behav Pharmacol*, 2009, **20**, 1-17.
13. Nielsen DA, Ji F, Yuferov V, Ho A, et al.— Genome-wide association study identifies genes that may contribute to risk for developing heroin addiction. *Psychiatr Genet*, 2010, **20**, 207-214.
14. Wang KS, Liu X, Zhang Q, et al.— A meta-analysis of two genome-wide association studies identifies 3 new loci for alcohol dependence. *J Psychiatr Res*, 2011, **45**, 1419-1425.
15. Neurosciences.— <http://www.neur-one.fr> – Consultation du 15 février 2013.
16. International journal of biological sciences.— <http://www.biolsci.org> – Consultation du 16 février 2013.

Les demandes de tirés à part sont à adresser à Mme E. Castermans, Service de Génétique, CHU de Liège, Belgique.
Email : Emilie.Castermans@chu.ulg.ac.be