



# Vulnérabilité génétique aux addictions : quelle prévention ?

**Identifier les vulnérabilités génétiques aux addictions permet d'éclairer les mécanismes présents dans les dépendances.**

*Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 51.*

**Philip Gorwood**  
Clinique des maladies mentales  
et de l'encéphale, Hôpital Sainte Anne

La recherche des antécédents familiaux fait partie (ou devrait faire partie) des différentes informations à recueillir lors de l'entretien clinique d'un nouveau patient souffrant d'addiction. Il est important de prendre en compte trois facteurs relativement indépendants lors d'un tel recueil.

Tout d'abord, la différence entre milieu familial *éducatif* et/ou *génétique*. Typiquement il est important de connaître les consommations d'un beau-père, mais cette information ne peut pas renseigner sur la vulnérabilité d'origine génétique du sujet pris en charge. Les facteurs éducatifs (environnement familial commun à la fratrie) sont aussi une source de facteurs de risque pour les addictions, mais ceux-ci ne font pas partie du conseil de type génétique.

Le deuxième facteur important est la notion de *proximité* génétique. Les parents ont 50 % de leurs gènes en commun avec le patient, comme ses frères et sœurs, ainsi que ses propres enfants (un degré de proximité familial). Grands-parents, oncles et tantes, neveux et nièces sont déjà moins informatifs génétiquement (25 % de gènes en commun, deux degrés de parenté). Les autres membres de la famille, les cousins germains par exemple, ont une forte distance génétique avec le sujet et ont donc une informativité limitée (12,5 % de gènes en commun, trois degrés de parenté). On recommande en général de dessiner un arbre généalogique au cours de cet entretien, aidant le patient à se représenter qui a un trouble, et de s'arrêter à 2, parfois 3 degrés de parenté, et clairement pas au-delà (pour l'informativité génétique).

Le troisième facteur essentiel est le *phénotype*

(ce que j'observe) distinguant « expérience » avec le ou les substances ou comportements addictifs (déjà pris au moins une fois), la « consommation régulière » (dont on note la fréquence et l'âge de début, et de fin si c'est le cas), le « maximum consommé en 24 heures » (si on arrive à avoir cette information, elle est très informative), et bien sûr l'existence de « symptômes » de trouble de l'usage et de dépendance.

## **Antécédents familiaux et nosographie des addictions**

La présence (formalisée) d'antécédents familiaux permet d'affiner le diagnostic du trouble. Cloninger [18] par exemple a distingué deux groupes de sujets souffrant d'alcoolodépendance, un groupe avec antécédents familiaux, plutôt paternel, ces patients étant plutôt masculins, de début précoce, de tempérament impulsif, ayant des comportements psychopathiques. Il les oppose au type 2 sans antécédents familiaux. Ce deuxième groupe est plus féminin, dépressif, de début tardif, et sensible à la récompense. D'autres études ont noté les spécificités des pathologies avec une diathèse familiale, en général marquée par la précocité et la sévérité accrue. Il est important de prendre en considération la forte spécificité de l'addiction chez la mère, et notamment s'il y a eu consommation pendant la grossesse (risque de retard mental et de syndrome d'alcoolisation foetal (SAF), sevrage d'héroïne à la naissance du nouveau-né...) et pendant la petite enfance (carences éducatives précoces possibles).

L'autre utilisation complémentaire de la recherche de la vulnérabilité génétique

est la rencontre avec un sujet n'ayant pas (encore) de problèmes addictifs mais que l'on rencontre justement parce qu'il est à risque. Cela peut être expliqué par une inquiétude de l'entourage aux détours des premières expériences avec des substances addictives, ou en conséquence de séances psycho-éducatives avec la famille des sujets pris en charge. Dans ce registre-là, il est intéressant de maîtriser un minimum le calcul du risque, voire parfois de le partager avec les patients, bien sûr dans un cadre psycho-éducatif, c'est-à-dire afin d'éclairer et d'armer les sujets face à la réalité de leur risque, et non les effrayer. Cette approche possède un cadre formel qu'est le conseil génétique.

### Conseil génétique

Le conseil génétique des pathologies addictives ne rend pas compte des lois de l'hérédité Mendélienne (maladie autosomique ou liée aux chromosomes sexuels, récessifs ou dominants) car il s'agit, avec peu de doutes, de pathologies complexes et polyfactorielles. On utilise donc en général des probabilités Bayésiennes, qui se basent sur l'information disponible (atteint *versus* non atteint) de chacun des membres de la famille, et bien sûr plutôt à partir des études d'agrégation familiale (fréquence moyenne d'atteinte d'un enfant de sujet atteint) plutôt que la probabilité de transmission d'une mutation spécifique.

Une analyse de ce type a été réalisée pour les addictions [40], ce qui permet de proposer un tableau simple de calcul de l'augmentation du risque d'un sujet particulier en fonction du niveau d'atteinte d'un ou de plusieurs de ses apparentés. Ainsi, le fait d'avoir un père dépendant du tabac est associé à un risque accru de 52 % (*odds ratio* = 1,52) pour ses enfants de souffrir aussi d'une dépendance au tabac (tableau 1).

Notons que ces analyses doivent être utilisées avec prudence, notamment quand

elles sont exposées aux patients. Tout d'abord, « association n'est pas explication », le facteur génétique n'intervenant que pour une part dans cette transmission du risque, puisque les études d'agrégation familiale ne distinguent pas « éducation » (facteurs familiaux partagés) et « génétique ». Ensuite, les *odds ratio* sont sensibles aux fréquences des troubles (puisque c'est un rapport de risque), et donc une faible atteinte dans la population générale va artificiellement augmenter l'*odds ratio* (par exemple la multiplication du risque par 23 de la dépendance aux drogues lorsque la mère est atteinte, s'explique en bonne part du fait que seule 1 % des mères des sujets contrôles sont atteintes, pour 23 % des mères de sujets atteints). Enfin, la présence d'un trouble chez les femmes (moins souvent atteintes) est en général associée à un risque accru pour la descendance.

### Recherche de mutations

Il n'existe pas à l'heure actuelle de variant génétique suffisamment explicatif du trouble pour pouvoir être utilisé dans le dépistage du risque addictif. Néanmoins, deux exceptions peuvent être proposées. Tout d'abord un variant d'un segment chromosomique (bloc haplotypique), qui inclut les gènes codant pour des boucles ( $\alpha 5$ ,  $\alpha 3$  et  $\beta 4$ ) de récepteurs nicotinergiques, s'est révélé fortement associé à la dépendance au tabac, expliquant à lui seul 17 % du risque de dépendance au tabac. De fait, aucune étude sur les troubles psychiatriques et addictifs n'a mis en évidence un gène avec un tel poids. Aux États-Unis, ce variant génétique est d'ailleurs couramment testé afin d'aider à la sensibilisation de sujets à risque... L'autre exemple rare concerne un des variants du gène codant pour l'enzyme principale qui dégrade l'éthanol, l'ALDH. La forme (isozyme) mutée (ALDH2/2) possède une cinétique lente (on le retrouve surtout chez les Asiatiques) qui ralentit la dégradation de l'aldéhyde, son accumulation amenant à des

effets nocebo majeurs lors de toute consommation d'alcool. Il s'agit donc d'un gène de protection contre l'alcoolodépendance.

### En conclusion


La recherche des antécédents familiaux fait partie de la bonne pratique clinique lors de la prise en charge de patients avec addiction. L'une des étapes essentielles dans la prise en charge de ces patients est l'aspect psycho-éducatif. Dessiner un arbre généalogique avec son patient se révèle souvent fort riche au niveau clinique comme anamnestique. Mais le repérage des antécédents familiaux fournit aussi une information scientifique qui reflète (sans l'expliquer) un niveau de risque qu'on peut estimer important à restituer au patient. Les patients sont souvent inquiets pour leur entourage familial, et notamment pour leur descendance. Restituer de manière brutale leur risque peut être contre-productif, mais le dénie du clinicien (« on peut rien dire car c'est compliqué ») est probablement tout aussi négatif, renforçant le sujet dans des inquiétudes souvent fantasmatiques. Expliquer le concept de facteurs de risque en le différenciant du déterminisme est en fait aidant. Connaître un risque c'est aussi favoriser un environnement plus protecteur. Enfin, prendre en considération ses vulnérabilités peut aider à faciliter le repérage précoce, meilleur garant d'une prise en charge efficace. 

tableau 1

#### Odds ratio du risque d'un sujet particulier en fonction du niveau d'atteinte d'un ou de plusieurs de ses apparentés

	Père	Mère	Frère	Sœur
Tabac	1,52	2,82	2,56	2,07
Alcool	9,33	1,99	1,35	1,29
Cannabis	1,66	6,80	1,54	2,62
Cocaïne	4,96	10,20	-	2,59
Drogue	3,47	23,00	1,57	2,09