

---

# 15

## Données génétiques sur la dépendance et la vulnérabilité

L'idée que la dépendance à l'alcool peut avoir une origine génétique est ancienne. En 1972, Schuckit et coll. (1972) ont montré que les enfants de malades dépendants présentaient la même dépendance que leurs parents, qu'ils aient été élevés dans leur famille biologique ou non.

La dépendance à l'alcool est une pathologie multifactorielle, influencée par des facteurs génétiques et environnementaux. Son expression est souvent associée à la consommation d'autres substances et/ou à d'autres désordres psychiatriques. L'environnement individuel peut être manipulé pour modifier les modalités de la consommation. Cependant, les tentatives de prévention et de thérapeutique de la dépendance à l'alcool présentent une efficacité modeste comme l'attestent les rechutes successives. La connaissance des facteurs génétiques impliqués dans la genèse de la dépendance et/ou dans la vulnérabilité individuelle est indispensable au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées.

La connaissance de la neurobiologie de l'addiction et des comportements associés, y compris l'anxiété et l'impulsivité, a permis d'identifier des circuits neuronaux dont les variations génétiques peuvent être impliquées dans les processus de vulnérabilité individuelle. Les gènes candidats qui régulent ces voies de neurotransmission ont été étudiés et les variations fonctionnelles de leurs mutations identifiées (Thomasson et coll., 1991). Les variations individuelles du métabolisme de l'alcool sont imputables, sans conteste, à des mutations géniques de l'alcool déshydrogénase (ADH) et de l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) mais les connaissances évoluent moins nettement et plus lentement pour les variants des gènes régulant les comportements. La complexité de la pathologie et le polymorphisme de son expression et de son étiologie sont autant de paramètres qui rendent difficile l'évaluation de la participation relative de chaque gène parmi tous les gènes concernés. La biologie moléculaire et l'étude résolutive des résultats d'association sont devenues performantes mais les études génétiques ne peuvent être informatives, chez l'homme, que dans le cadre d'une définition fine du phénotype clinique.

## Héritabilité de la dépendance

La consommation pathologique d'alcool, *alcoholism* des Anglo-Saxons, est familiale (Kendler et coll., 1997). Avoir un parent dépendant augmente le risque de dépendance (Midanik, 1983). Les études familiales menées de par le monde ont montré en effet qu'il existe une ressemblance à propos des problèmes liés à l'alcool entre les apparentés de différents degrés. D'après les données récentes de la *Collaborative study on the genetics of alcoholism* (COGA), la prévalence d'abus ou de dépendance à une substance psychoactive chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré de sujets dépendants à l'alcool est de 44 % et parmi ceux-ci 80 % présentent abus ou dépendance à l'alcool. Le risque de dépendance à l'alcool chez les apparentés est plus important lorsque le proposant est lui-même dépendant à l'alcool plutôt qu'à une autre substance. La fréquence de l'alcoolisme dans la population générale est estimée à 5 % alors qu'elle se situe entre 10 % et 50 % dans la fratrie d'un malade alcoolique.

Les études de jumeaux consistent à comparer le degré de ressemblance entre des jumeaux monozygotes (MZ) et des jumeaux dizygotes (DZ) pour l'abus et la dépendance à l'alcool. Les nombreuses études d'origine géographique différente montrent une concordance supérieure pour les jumeaux monozygotes par rapport aux jumeaux dizygotes pour l'abus et la dépendance à l'alcool. L'influence génétique semblait dans les premières études plus importante avec les jumeaux dépendants à l'alcool de sexe masculin.

**Tableau 15.1 : Étude de jumeaux et alcoolisme (d'après Gorwood, 2000)**

Auteurs	Année	Sexe	Nombre de paires	Concordance	
				Monozygote (%)	Dizygote (%)
Kaij	1960	H	174	53	28
Hrubec	1981	H	712	26	12
Gurling	1981	H + F	69	29	33
Pickens	1991	H	114	76	61
		F	55	36	25
Caldwell	1991	H	54	68	46
		F	20	47	42
McGue	1992	H	177	77	54
		F	87	39	42
Kendler	1992	F	160	32	24
Pickens	1995	H + F	120	19	21

Les études d'épidémiologie génétique de l'abus d'alcool et de la dépendance alcoolique chez des échantillons d'individus adoptés sont moins nombreuses et moins solides. Il se dégage des travaux l'existence d'un lien entre les

caractéristiques de dépendance du père biologique et celle de son fils adopté par d'autres parents. Ces résultats sont en faveur de l'hypothèse d'une transmission de facteurs génétiques du père au fils. Les résultats des études chez les femmes sont plus divergentes. Pour les hommes adoptés, il existe un lien à la fois avec l'abus d'alcool du père biologique et avec celui de la mère biologique.

**Tableau 15.II : Études d'adoption et alcoolisme (d'après Gorwood, 2000)**

Auteurs	Année	Sexe	Nombre	Parents biologiques	
				atteints (%)	Sains (%)
Roé	1944	H + F	54	70	54
Goodwin	1974	H	125	18	5
Goodwin	1977	F	97	4	4
Cadoret	1978	H	84	33	1
Bohman	1978	H	154	36	13
		F	628	10	3
Cadoret	1985	H	155	62	24
		F	111	33	5

Ainsi l'ensemble des études, familiales, de jumeaux et d'adoption tendent à montrer que l'alcoolisme, étiologiquement complexe, est bien en partie héréditaire. Cette hérédité est estimée entre 40 % et 60 % chez les hommes.

Les études réalisées chez des jumeaux adoptés montrent que la dépendance chez les parents biologiques est un facteur prédictif chez leurs enfants, même quand ils ont été élevés par des parents adoptifs (Heath et Martin, 1988). D'après Cloninger (1987) ce n'est pas l'alcoolisme seul qui est hérité mais un type de consommation (début précoce et abus sévère) ainsi que des facteurs associés (sexe masculin et conduite antisociale). Les dépendances les plus sévères semblent être les plus susceptibles d'être héritées (Pickens et coll., 1991 et 1995).

Des progrès restent à faire pour analyser la part des déterminants génétiques et environnementaux pour la consommation d'alcool. Les études de jumeaux qui se sont intéressés à la prise d'alcool (lesquels) vont globalement presque toutes dans le même sens : les monozygotes se ressemblent plus, pris deux à deux que les dizygotes en ce qui concerne leur consommation d'alcool. La convergence des résultats plaide en faveur d'une influence génétique de la prise d'alcool. Même si la cohabitation diminue la part de la variance génétique elle ne l'annule pas.

Certaines études réalisées sur des jumeaux adolescents et leurs parents ont permis de déterminer les parts respectives du patrimoine génétique et de l'environnement pour la consommation d'alcool. Les études de cohortes de jumeaux monozygotes ont aidé à la compréhension de la part génétique dans

l'apparition de la maladie. En 1988, une étude australienne rétrospective (Goodwin, 1979 ; Heath et Martin, 1988) réalisée chez des jumeaux montre clairement l'influence de l'environnement familial dans l'usage de l'alcool chez les adolescents. D'autres études américaines (Prescott et coll., 1994) ont également montré l'influence familiale sur la consommation d'alcool. Les facteurs environnementaux interviendraient même jusqu'à 40 % de la variabilité inter-individuelle au sein des paires de jumeaux pour l'usage de l'alcool. Les études comparant les jumeaux monozygotes ou dizygotes montrent aussi que le facteur génétique est en fait un facteur additif aux autres facteurs (environnement familial, habitudes alimentaires, pathologies associées...).

Une étude néerlandaise réalisée chez des jumeaux adolescents montre que la sensibilité à l'environnement varie en fonction de l'âge. Les adolescents de 16 ans sont sensibles à l'environnement familial pour la transmission culturelle de la consommation d'alcool. Mais cette influence parentale est réduite à zéro chez les adolescents plus âgés ; les déterminants génétiques prennent alors le pas sur les paramètres environnementaux (Koopmans et Boomsma, 1996). L'héritabilité est la même chez l'homme et chez la femme (Prescott et coll., 1994).

### **Comorbidité de la dépendance à l'alcool et d'autres pathologies : possibilité de gènes partagés**

La dépendance à l'alcool s'exprime souvent avec d'autres désordres psychiatriques dont la consommation d'autres substances, la dépression, l'anxiété, la personnalité antisociale ou des troubles du comportement alimentaire (Kessler et coll., 1997). L'alcoolisme sévère, le suicide et l'impulsivité semblent coexister aussi, essentiellement chez l'homme. Chez la femme, la dépendance à l'alcool est surtout associée à l'anxiété et à des désordres affectifs (Kessler et coll., 1997). Cependant, l'étude de Kendler (1995) basée sur un grand nombre de femmes jumelles a montré que les facteurs génétiques déterminant les troubles phobiques anxieux et thymiques étaient différents des facteurs génétiques impliqués dans l'alcoolisme.

On connaît par ailleurs la co-occurrence des consommations d'alcool, de tabac et d'opiacés. Ainsi, 70 % des dépendants à l'alcool sont aussi des fumeurs. Deux grandes études réalisées aux États-Unis ont montré que les transmissions de la dépendance à la cocaïne, du cannabis et de l'alcool étaient largement indépendantes (Merikangas et coll., 1998). En revanche, une vulnérabilité commune à l'addiction pour le tabac et l'alcool est montrée sans

## Hétérogénéité génétique de la dépendance à l'alcool

Les études cliniques décrivent parfaitement les variations individuelles dans l'étiologie de la maladie et, bien évidemment, les études de ségrégation (Reich et coll., 1988) montrent qu'il n'existe pas de prédominance d'un seul gène. Il s'agit d'une maladie au déterminisme complexe où vraisemblablement plusieurs gènes participent à une ou des sous-populations de malades alcooliques. Le caractère polygénique de la maladie ne fait donc aucun doute. Cette caractéristique illustre les efforts d'identification de typologie de la maladie. La recherche des facteurs génétiques de prédisposition est alors devenue un enjeu, d'une part pour la compréhension de l'étiologie de la maladie, et d'autre part pour l'identification des différentes expressions de la dépendance.

Le phénotypage de la dépendance repose sur des critères de classification définis aujourd'hui dans le DSM-IV. Il est en effet très important, dans les études génétiques d'homogénéiser les groupes d'individus et donc de posséder des outils aussi objectifs que possible pour l'identification du phénotype de la maladie.

Quoiqu'il en soit, la définition des phénotypes prend en compte le polymorphisme de l'expression, l'âge du début de la maladie, la sévérité de la dépendance, les comorbidités associées, la sévérité du sevrage... qui sont autant d'expressions de différents gènes impliqués. Cependant, il ressort de différents travaux que des phénotypes électrophysiologiques et la sensibilité à l'alcool peuvent être identifiés, objectivés et repérés.

### Phénotypes électrophysiologiques

Les réponses à des événements auditifs, visuels ou sensoriels peuvent être repérées en mesurant l'activité électrique corticale. Une onde particulière de l'activité électrique corticale, l'onde P300, est définie par son amplitude et son moment d'apparition qui sont caractéristiques et spécifiques à chaque individu. Le profil de cette onde est héritable et il a été montré que son amplitude est faible chez les malades dépendants et leurs descendants (Porjesz et coll., 2002). Ce profil de l'onde P300 est aussi retrouvé chez les malades impulsifs et pourrait être un marqueur des malades alcoolodépendants impulsifs. De même, l'onde  $\alpha$  de faible amplitude sur le tracé électroencéphalographique est surtout présente chez les malades alcooliques présentant des troubles anxieux (Begleiter et coll., 1998). Les caractéristiques des tracés électroencéphalographiques des malades alcooliques semblent être de bons outils de repérage de la dépendance. Leur spécificité est d'autant plus importante que les travaux récents ont montré que la fréquence des ondes corticales était associée à la présence de l'unité  $\alpha_2$  du récepteur GABA<sub>A</sub> (Porjesz et coll., 2002). Cette activité rythmique des ondes corticales associée à l'expression du gène de la sous-unité  $\alpha_2$  reflète une activation du système nerveux central dans laquelle les récepteurs GABA<sub>A</sub> joueraient un rôle de *pacemaker*. L'identification

phénotypique de ces ondes correspond au repérage d'un locus génétique. Or, les nombreux travaux de Begleiter et coll. (1998) ont montré que l'amplitude de l'onde P300, héritable, était un bon outil de repérage du risque de dépendance chez des enfants de malades dépendants. Pour la première fois, on peut, à la lumière de ces études, associer un outil de repérage de la dépendance à l'expression d'un gène.

### **Sensibilité à l'alcool**

La réponse au premier contact avec l'alcool peut aussi être prédictif de la réponse ultérieure et de la consommation. Des travaux cliniques ont clairement montré que les réponses comportementale et physiologique à l'alcool étaient moins intenses chez les enfants de malades dépendants que dans la population témoin. La sensibilité à l'alcool est souvent associée à l'intensité de la consommation et des études réalisées sur différentes souches de rongeurs l'ont montré : les animaux qui boivent le plus d'alcool sont ceux qui présentent la moindre sensibilité initiale à ses effets pharmacologiques (Thiele, 1998 ; Naassila et coll., 2002). Ces résultats pourraient signifier que la réponse à l'alcool est un outil pronostic du risque de dépendance.

### **Bases génétiques de la vulnérabilité à l'alcool**

La compréhension des processus de récompense sous-tendant la dépendance a permis d'identifier les systèmes de neurotransmission sensibles aux substances psychoactives et impliqués dans l'acquisition et la maintenance de la dépendance. Ceci a permis d'orienter la recherche de gènes candidats susceptibles d'intervenir dans l'étiologie de la dépendance à l'alcool.

Les principaux médiateurs (Koob, 1992) impliqués dans la dépendance sont la dopamine, les opiacés, la sérotonine et le GABA. Cette liste n'est certes pas exhaustive mais a permis d'ouvrir des pistes dans la recherche de gènes candidats.

Le gène du récepteur D2 de la dopamine, localisé sur le chromosome 11, a reçu une attention toute particulière depuis le premier article de Blum et coll. (1990). L'implication du système dopaminergique dans la régulation des systèmes de récompense justifie ces recherches. De nombreuses études réalisées sur des malades dépendants, inclus selon le DSM-IV, ont donné des résultats divergents quant à l'association entre la présence de l'allèle A1 du récepteur D2 de la dopamine et la dépendance à l'alcool (Blum et coll., 1997 ; Edenberg et coll., 1998a ; Schork et Schork, 1998). Plusieurs raisons expliquent cette grande disparité dans les résultats. Tout d'abord, le polymorphisme étudié n'est pas fonctionnel, ce qui rend l'implication de l'allèle muté dans la dépendance moins pertinente. Ensuite, la fréquence de l'allèle A1 varie énormément en fonction des populations étudiées (variations ethniques par

exemple), mais aussi au sein d'une même population (Feighner et coll. 1972). Enfin, les associations mêmes modestes n'ont pas été répliquées par Windemuth et coll. (1999). Si le phénotype n'avait pas été bien défini dans les premiers travaux où la dépendance était en fait un « *severe alcoholism* », les études COGA ont inclus des malades en combinant les critères du DSM-IV et le test de Feighner. Ces études ont été réalisées dans des familles complètes comprenant plusieurs individus dépendants. Après l'étude de deux polymorphismes du gène du récepteur D2 (recherche de l'allèle A1) et l'analyse d'une répétition en tandem dans l'intron 2, les résultats sont formels : il n'y a pas d'association entre les deux polymorphismes du gène du récepteur D2 étudiés et la dépendance à l'alcool.

D'autres systèmes ont été étudiés afin de savoir s'ils représentaient des facteurs de risques et/ou de repérage de la dépendance.

Les gènes du transporteur de la sérotonine (5-HTT) et du récepteur 5-HT1B ont été aussi pressentis comme gènes candidats. Le polymorphisme du gène du 5-HTT localisé dans le promoteur est fonctionnel et la présence de l'allèle court est associée à une faible capture de 5-HT (Edenberg et coll., 1998b). Une étude allemande, incluant 319 malades dépendants, a montré une fréquence significativement élevée de la présence de l'allèle court chez les malades relativement au groupe contrôle (Sander et coll., 1997). En revanche, les malades de l'étude COGA ne diffèrent pas significativement du groupe contrôle.

Le système opioïdérique endogène est aussi impliqué dans les propriétés toxicomanogènes de l'alcool. Des équipes américaine et allemandes (Kranzler et coll., 1998 ; Sander et coll., 1998 ; Gscheidel et coll., 2000) ont étudié la présence de l'allèle muté du récepteur aux opiacés de type  $\mu$  (OPRM). L'équipe américaine a rapporté une association modeste entre la dépendance et la présence de l'allèle muté uniquement dans la population blanche. Les travaux de deux équipes allemandes, qui ont porté sur 994 malades dépendants, n'ont pas retrouvé d'association.

Enfin, le rôle incontesté du système GABAergique dans la sensibilité à l'alcool mais aussi dans le sevrage a justifié les études génétiques chez des malades dépendants. Quatorze gènes codant pour les différentes sous-unités du récepteur GABA<sub>A</sub> ont été identifiés ainsi que leur localisation chromosomique. Les gènes des sous-unités  $\alpha_1$ ,  $\alpha_3$ ,  $\alpha_6$ ,  $\beta_2$ ,  $\gamma_2$  sont polymorphes. Les sous-unités  $\alpha_1$ ,  $\alpha_6$ ,  $\beta_2$ ,  $\gamma_2$  sont impliquées dans la régulation de la tolérance à l'alcool. Une relation entre la présence des allèles mutés et la dépendance à l'alcool a été recherchée (Finckh et coll., 1996 ; Noble et coll., 1998 ; Sander et coll., 1999). Les résultats sont modestes et ne concernent que des sous-populations de malades (à personnalité antisociale) et le gène de la sous-unité  $\alpha_6$ . En revanche, une étude écossaise a montré une association significative entre la présence des allèles mutés des sous-unités  $\alpha_6$ ,  $\beta_2$ , et  $\gamma_2$ , mais essentiellement chez des malades présentant un syndrome de Korsakoff (Loh et coll., 1999).

Si la recherche de mutations génétiques spécifiques de la dépendance à l'alcool est importante dans la mise en place d'outils de repérage, il ne faut pas oublier que le manque de spécificité révélé par les études peut également traduire l'existence d'une communauté étiologique entre toutes les dépendances d'une part et entre la dépendance à l'alcool et d'autres troubles du comportement. La comorbidité entre la dépendance à l'alcool et d'autres désordres psychiatriques pourrait refléter le partage d'un même héritage génétique.

Si l'hétérogénéité génétique de la dépendance à l'alcool ressort des différentes études, l'origine génétique du métabolisme de l'alcool est lui sans ambiguïté. Deux systèmes contrôlent le métabolisme de l'alcool : l'alcool déshydrogénase (ADH) qui métabolise l'alcool en acétaldéhyde et l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) qui convertit l'acétaldéhyde, intermédiaire toxique, en acétate.

Environ la moitié de la population asiatique présente des polymorphismes fonctionnels des gènes *ADH2*, *ADH3* et *ALDH2*. L'allèle mutant *ALDH2\*2* diminue l'activité de l'enzyme ALDH2 hépatique, causant des troubles somatiques tels que des nausées, des palpitations, des *flushes* faciaux lors de la consommation d'alcool. La fréquence élevée d'individus homozygotes *ALDH2\*1* dans les populations d'Asiatiques dépendants pourrait signifier que l'allèle *ALDH2\*2* protégerait contre la dépendance. Cependant, cet allèle est rare chez les non-Asiatiques (Caucasiens). Différentes études réalisées dans des populations spécifiques laissent penser que la présence d'allèles mutés pourrait constituer une protection de type évitement comportemental aux effets aversifs de l'acétaldéhyde. Ainsi, les porteurs des allèles mutés, évitant l'alcool, auraient moins de risque de développer une dépendance.

**En conclusion**, ces résultats, s'ils semblent décevants par rapport aux attentes, confirment que la dépendance à l'alcool est une pathologie complexe et multifactorielle. Il n'est pas envisageable d'associer le fonctionnement d'un seul gène et/ou d'un seul système au phénotype de dépendance. L'étiologie génétique de la dépendance semble reposer plutôt sur les modalités d'expression des gènes (peut-être une sensibilité) que sur la présence ou non d'allèles mutés. Le facteur génétique ne devient alors qu'un facteur de risque parmi d'autres.

## BIBLIOGRAPHIE

- BEGLEITER H, PORJESZ B, REICH T, EDENBERG HJ, GOATE A et coll. Quantitative trait loci analysis of human event-related brain potentials : P3 voltage. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998, **108** : 244-250
- BLUM K, NOBLE EP, SHERIDAN PJ, MONTGOMERY A, RITCHIE T et coll. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *Jama* 1990, **263** : 2055-2060

BLUM K, BRAVERMAN ER, WU S, CULL JG, CHEN TJ and coll. Association of polymorphisms of dopamine D2 receptor (DRD2), and dopamine transporter (DAT1) genes with schizoid/avoidant behaviors (SAB). *Mol Psychiatry* 1997, **3** : 239-246

BOHMAN M. Some genetic aspects of alcoholism and criminality : a population of adoptees. *Arch Gen Psychiatry* 1978, **35** : 269-276

CADORET R, GATH A. Inheritance of alcoholism in adoptees. *Br J Psychiatry* 1978, **132** : 252-258

CADORET RJ, O'GORMAN TW, TROUGHTON E. Alcoholism and antisocial personality : interrelationships, genetic and environmental factors. *Arch Gen Psychiatry* 1985, **42** : 161-167

CALDWELL CB, GOTTESMAN II. Sex differences in the risk for alcoholism : a twin study. *Behav Genetics* 1991, **21** : 563

CLONINGER CR. Recent advances in family studies of alcoholism *In* : Genetics and alcoholism. GOEDE HW, AGARWAL DP eds, New York 1987 : 47-60

EDENBERG HJ, FOROUD T, KOLLER DL, GOATE A, RICE J et coll. A family-based analysis of the association of the dopamine D2 receptor (DRD2) with alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1998a, **22** : 505-512

EDENBERG HJ, REYNOLDS J, KOLLER DL, BEGLEITER H, BUCHOLZ KK et coll. A family-based analysis of whether the functional promoter alleles of the serotonin transporter gene HTT affect the risk for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1998b, **22** : 1080-1085

FEIGHNER JP, ROBINS E, GUZE SB, WOODRUFF RA JR, WINOKUR G et coll. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 1972, **26** : 57-63

FINCKH U, VON WIDDERN O, GIRALDO-VELASQUEZ M, PODSCHUS J, DUFEU P et coll. No association of the structural dopamine D2 receptor (DRD2) variant 311Cys with alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 528-532

GOODWIN DW. Alcoholism and heredity. A review and hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1979, **36** : 57-61

GOODWIN DW, SCHULSINGER F, MOLLER N. Drinking problems in adopted and non-adopted sons of alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1974, **31** : 164-169

GOODWIN DW, SCHULSINGER F, KNOPJ, MEDNICKS, GUZE SB. Alcoholism and depression in adopted-out daughters of alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1977, **34** : 751-755

GORWOOD P. Apport de la génétique dans le concept de terrain à risque pour l'alcool dépendance. *J Soc Biol* 2000, **194** : 43-49

GSCHEIDEL N, SANDER T, WENDEL B, HEERE P, SCHMIDT LG et coll. Five exon 1 variants of mu opioid receptor and vulnerability to alcohol dependence. *Pol J Pharmacol* 2000, **52** : 27-31

GURLING HM, OPPENHEIM BE, MURRAY RM. Depression, criminality and psychopathology associated with alcoholism : evidence from a twin study. *Acta Genet Med Gemellol* 1984, **33** : 333-339

HEATH AC, MARTIN NG. Teenage alcohol use in the Australian twin register : genetic and social determinants of starting to drink. *Alcohol Clin Exp Res* 1988, **12** : 735-741

HRUBEC Z, OMENN G. Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis : twin concordances for alcoholism and its biological end points by zygosity among male veterans. *Alcohol Clin Exp Res* 1981, **5** : 207-215

KENDLER KS, WALTERS E, NEALE M, KESSLER RC, HEATH AC et coll. The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52** : 374-383

KENDLER KS, DAVIS CG, KESSLER RC. The familial aggregation of common psychiatric and substance use disorders in the National comorbidity survey : a family history study. *Br J Psychiatry* 1997, **170** : 541-548

KESSLER RC, CRUM RM, WARNER LA, NELSON CB, SCHULENBERG J et coll. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 313-321

KOOB GF. Neural mechanisms of drug reinforcement. *Ann N Y Acad Sci* 1992, **654** : 171-191

KOOPMANS JR, BOOMSMA DI. Familial resemblances in alcohol use : genetic or cultural transmission ? *J Stud Alcohol* 1996, **57** : 19-28

KRANZLER HR, GELERNTER J, O'MALLEY S, HERNANDEZ-AVILA CA, KAUFMAN D. Association of alcohol or other drug dependence with alleles of the mu opioid receptor gene (OPRM1). *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 1359-1362

LOH EW, SMITH I, MURRAY R, MCLAUGHLIN M, MCNULTY S et coll. Association between variants at the GABAAbeta2, GABAAalpha6 and GABAAgamma2 gene cluster and alcohol dependence in a Scottish population. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 539-544

MCGUE M, PICKENS RW, SVIKIS DS. Sex and age effects on the inheritance of alcohol problem : a twin study. *J Abnorm Psychol* 1992, **101** : 3-17

MADDEN PAF, BUCHOLZ KK, MARTIN NG, HEATH AC. Smoking and the genetic contribution to alcohol-dependence risk. *Alcohol Res Health* 2000, **24** : 209-241

MERIKANGAS KR, STOLAR M, STEVENS D, GOULET J, PREISIG MA et coll. Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 973-979

MIDANIK L. Familial alcoholism and problem drinking in a national drinking practices survey. *Addict Behav* 1983, **8** : 133-141

NAASSILA M, LEDENT C, DAOUST M. Low ethanol sensitivity and increased ethanol consumption in mice lacking adenosine A2A receptors. *J Neurosci* 2002, **1** : 443-487

NOBLE EP, ZHANG X, RITCHIE T, LAWFORDE BR, GROSSER SC et coll. D2 dopamine receptor and GABA(A) receptor beta3 subunit genes and alcoholism. *Psychiatry Res* 1998, **168** : 133-147

PICKENS R, SVIKIS D, MCGUE M, LYKKEN DT, HESTON LL Heterogeneity of inheritance of alcoholism : a study of male and female twins. *Arch Gen Psychiatry* 1991, **48** : 19-28

PICKENS R, SVIKIS D, MCGUE M, LABUDA M Common genetic mechanisms in alcohol drug and mental disorder comorbidity. *Drug Alcohol Depend* 1995, **39** : 129-138

PORJESZ B, ALMASY L, EDENBERG HJ, WANG K, CHORLIAN DB et coll. Linkage disequilibrium between the beta frequency of the human EEG and a GABA receptor gene locus. *Proc Nat Acad Sci USA* 2002, **99** : 3729-3733

- PRESCOTT CA, HEWITT JK, TRUETT KR, HEATH AC, NEALE MC et coll. Genetic and environmental influences on lifetime alcohol-related problems in a volunteer sample of older twins. *J Stud Alcohol* 1994, **55** : 184-202
- REICH T, CLONINGER R, VAN EERRDEWEGH P, RICE J, MULLANEY J. Secular trends in the familial transmission of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1988, **12** : 458-464
- ROE A. The adult adjustment of children of alcoholic parents in foster homes. *QJ Stud Alcohol* 1944, **5** : 378-383
- SANDER T, HARMS H, LESCH KP, DUFEU P, KUHN S, et coll. Association analysis of a regulatory variation of the serotonin transporter gene with severe alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 1356-1359
- SANDER T, GSCHEIDEL N, WENDEL B, SAMOCHOWIEC J, SMOLKA M, et coll. Human mu-opioid receptor variation and alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 2108-2110
- SANDER T, BALL D, MURRAY R, PATEL J, SAMOCHOWIEC J et coll. Association analysis of sequence variants of GABA(A) alpha6, beta2, and gamma2 gene cluster and alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 427-431
- SCHORK NJ, SCHORK CM. Issues and strategies in the genetic analysis of alcoholism and related addictive behaviors. *Alcohol* 1998, **16** : 71-83
- SCHUCKIT MA, GOODWIN DA, WINOKUR G. A study of alcoholism in half siblings. *Am J Psychiatry* 1972, **128** : 1132-1136
- THIELE TE, MARSH DJ, STE MARIE L, BERNSTEIN IL, PALMITER RD. Ethanol consumption and resistance are inversely related to neuropeptide Y levels. *Nature* 1998, **396** : 366-369
- THOMASSON HR, EDENBERG HJ, CRABB DW, MAI XL, JEROME RE et coll. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and alcoholism in Chinese men. *Am J Hum Genet* 1991, **48** : 677-681
- WINDEMUTH C, HAHN A, STRAUCH K, BAUR MP, WIENKER TF. Linkage analysis in alcohol dependence. *Genet Epidemiol* 1999, **17** : S403-S407