

## Pourquoi les souris, et les hommes, aiment-ils l'alcool ?

On admet communément l'existence d'une part génétique dans la tendance à l'alcoolisme, particulièrement difficile à évaluer; si on a pu démontrer dans des populations asiatiques un polymorphisme de l'aldéhyde déshydrogénase 2 (ALDH2), d'autres allèles restent inconnus, d'autant plus difficiles à identifier que des facteurs liés à l'environnement interfèrent avec une détermination polygénique et une pénétrance incomplète. Une recherche effectuée chez des souris par une équipe américaine (Princeton, NJ, USA) a mis en évidence l'existence de déterminants, récessifs tous deux, dont l'action est spécifique d'un sexe [1]. Le protocole utilisé a été la préférence des animaux pour une boisson

alcoolisée (éthanol à 10 %) en présence d'une quantité non limitante d'eau et de nourriture. On sait, en effet, que ce choix est reproductible et très spécifique des différentes souches de souris; la proportion observée de souris amateurs d'alcool, en moyenne de 0,15 à 0,25, est très supérieure (0,75 ou plus) chez la souris C57BL/6 (B6) et au contraire basse (0,07 ou moins) chez la souris DBA/2 (D). Chez les hybrides de première génération F1 (B6 x DBA) les taux sont intermédiaires, avec de plus une distribution anormalement étalée vers les valeurs extrêmes. Chez les animaux B6 on observe aussi une différence significative selon le sexe. Pour mettre en évidence l'effet spécifique que pourrait avoir l'origine

parentale de chacun des chromosomes, les hybrides F1 ont été croisés à des animaux de la souche parentale B6 et les souris de la génération N2 examinées individuellement (figure 1). La distribution des animaux selon la préférence alcoolique est asymétrique, montrant une prédominance des mâles chez ceux qui en boivent peu et des femelles chez les amateurs. En comparant des marqueurs microsatellites à l'expression phénotypique ainsi mesurée, on a pu déterminer deux sites de préférence alcoolique, récessifs et d'expression dépendante du sexe. *Alcp1*, sur le chromosome 2, s'exerce sur tous les mâles, et n'a pas d'effet sur les femelles: les hétérozygotes B/D (ou D/B) consomment significativement

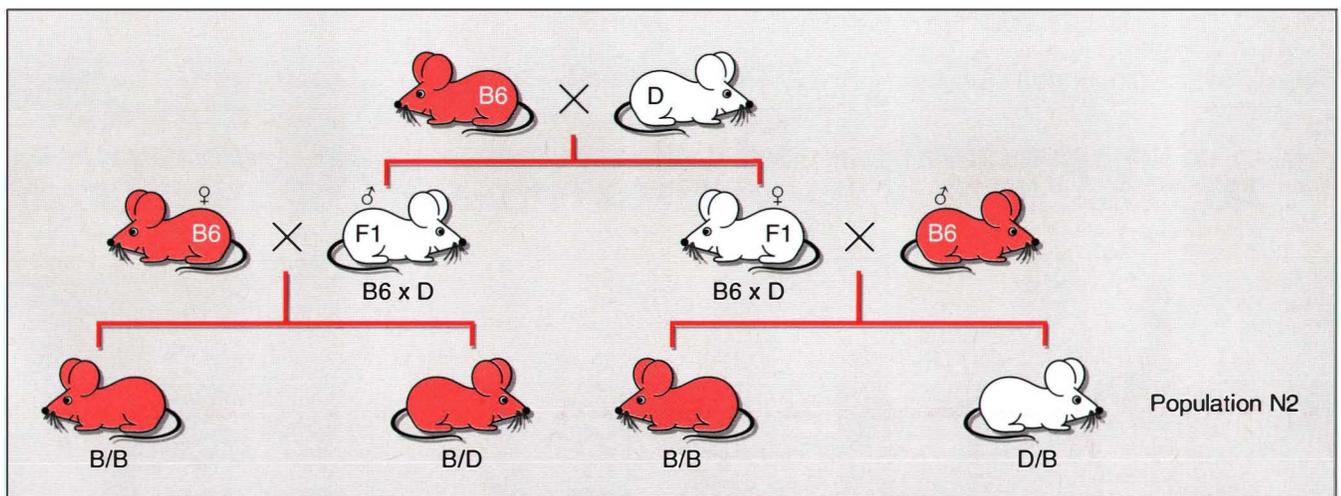


Figure 1. Propension à l'alcoolisme dans trois générations successives de souris. A la génération parentale, on a croisé une souris B6, amateur d'alcool, et une souris DBA qui n'en boit presque pas. La génération F1 est une génération hybride B6 x DBA, qui a été croisée avec les souches pures B6 de la génération précédente. On distingue ici les hybrides souris mâle et femelle. Dans la troisième génération, trois souris sur quatre possèdent un allèle *Alcp2/B6* d'origine maternelle (les homozygotes B/B et les hétérozygotes B/D dont le père est B6/D). *Alcp2/B6* n'a pas d'action chez les mâles, et les femelles sont amateurs d'alcool. Seules les souris femelles hétérozygotes D/B, dont la mère est B6 x D, et qui ont donc hérité leur allèle *Alcp2/B6* de leur père, consomment significativement moins d'alcool.

moins d'alcool que les homozygotes B/B. En revanche, les femelles homozygotes et hétérozygotes sont également amateurs, quel que soit le croisement. *Alcp2*, sur le chromosome 11, au contraire, n'a d'effet que chez les femelles et semble inactif chez celles ayant hérité leur allèle *Alcp2/B6* de leur père. Par conséquent, les femelles D/B issues d'un croisement – (B6/B6) × U (B6/D), qui ne peuvent donc avoir hérité l'allèle *Alcp2* que de leur père, ont une consommation d'alcool faible car cet allèle semble alors inactif. Dans les deux cas les taux de variance impliquent l'existence d'autres déterminants non identifiés. On peut rapprocher ces données de la transmission patrilinéaire ou matrilinéaire

souvent observée chez l'homme. L'effet parental observé pour le locus *Alcp2*, pourrait évoquer deux explications. Un déterminant éventuel situé sur le chromosome X n'a pas été retrouvé. Une hypothèse séduisante serait que le site *Alcp2* soit soumis à l'empreinte génétique, la seule copie fonctionnelle étant celle qui est héritée de la mère ; dans cette zone sont retrouvés d'autres loci soumis à l'empreinte (*m/s n° 1, vol. 8, p. 65*). La recherche de gènes candidats a fait évoquer un gène codant pour un canal sodium pour *Alcp1*, et de façon encore plus suggestive le gène *Htt*, codant pour le transporteur de sérotonine, situé au milieu de la zone *Alcp2*. En effet, on peut rapprocher la nature du gène candidat de la corré-

lation inverse entre sérotonine et consommation d'alcool observée chez l'animal et l'homme. Cette coïncidence mérite sûrement la poursuite des explorations, même si l'extrapolation à l'homme d'observations faites chez la souris reste aléatoire.

**D.L.**

1. Melo JA, et al. Identification of sex-specific quantitative trait loci controlling alcohol preference in C57BL/6 mice. *Nature Genet* 1996; 13: 147-53.
2. Babinet C. L'empreinte génomique parentale. *médecine/sciences* 1992; 8: 65-70.