

Le bonheur en héritage

Dans la fructueuse course aux gènes qui s'accomplit actuellement, les chercheurs, parce qu'ils les estiment peu scientifiques, sont généralement réticents à explorer ces hypothétiques caractères génétiques qui sous-tendraient notre comportement, nos humeurs, nos états d'âme. Et les travaux dans ce domaine sont parfois passés sous silence. Ainsi avons-nous délibérément écarté deux études pourtant sérieuses et concordantes sur le rôle du récepteur à la dopamine D4 dans le profil psychologique des individus, publiées au début de cette année [1, 2]. La parution d'une nouvelle publication sur le caractère héréditaire du sentiment de bien-être ou de mal-être intérieur nous amène à relâcher notre autocensure.

Rappelons tout d'abord qu'un certain nombre de tests permettent de classer les individus selon leur profil psychologique. Le questionnaire multidimensionnel de personnalité (*multidimensional personality questionnaire*) demande aux participants de se situer par rapport à des assertions telles que : « Je suis toujours en pleine forme » ou bien « je sens que mon avenir sera formidable » et permet d'établir une échelle de cotation du sentiment de bien-être intérieur [3]. L'inventaire de personnalité NEO (névrotique, extraverti, ouvert) de Costa et McCrae [4] repose sur un modèle à cinq facteurs indépendants permettant d'établir des catégories de tempéraments différents. Dans l'échelle « Extraverti à émotions positives », on trouve des éléments tels que « Parfois, j'explose de bonheur ». Dans le test tridimensionnel de personnalité de Cloninger, on admet qu'il existe trois composantes distinctes qui sous-tendent la personnalité, et que chacune d'elles est sous la dépendance de caractères génétiques et de régulations neurochimiques dif-

férents [5]. Ce test permettrait de classer les individus en quatre groupes selon la tendance principale de leur personnalité : (1) recherche de la nouveauté ; (2) dépendance à la récompense ; (3) fuite devant les problèmes et (4) propension à persévérer. Il existerait des analogies entre les groupes ainsi définis par les différents tests. Entre « l'extraverti à émotions positives » et celui qui a un score élevé dans « la recherche de la nouveauté », on trouve une concordance d'environ 70 %. L'un comme l'autre ont une sensation de bien-être intérieur plus élevée que les sujets des autres groupes. Or, cette impression subjective de bien-être – la plupart des résultats concordent sur ce point –, reste à peu près constante chez un même sujet au cours du temps, quels que soient sa réussite professionnelle, son statut social ou sa situation familiale [6, 7]. Les événements heureux ou malheureux qui lui adviennent n'ont que peu d'effet sur cette sensation de bien-être, à tel point que la meilleure façon de savoir si quelqu'un sera heureux plus tard est de le tester dès à présent pour savoir où il se situe dans cette échelle de bien-être.

S'il s'agit effectivement d'une prédisposition personnelle, on peut s'interroger à propos d'une éventuelle transmission génétique. C'est ce que cherche à montrer une récente publication américaine [3]. Dans une étude longitudinale effectuée sur des jumeaux adultes (nés entre 1936 et 1955), portant sur plus de 1 300 paires de jumeaux élevés ensemble, le coefficient de corrélation dans ce que nous pouvons définir approximativement comme les « échelles de bien-être » est de 0,44 pour les jumeaux monozygotes (MZ) et de 0,08 pour les jumeaux dizygotes (DZ). Dans le petit groupe de

jumeaux élevés séparément, le coefficient de corrélation pour les jumeaux MZ est encore plus élevé (0,5). Cela porterait à supposer que ni l'éducation, ni l'influence des parents ou de l'environnement ne pourraient influencer cette aptitude au bonheur qui serait en grande partie congénitale. Les deux psychologues ayant conduit cette étude sont allés plus loin. En réutilisant le même questionnaire 5 à 10 ans plus tard sur une partie des jumeaux testés initialement, ils obtiennent des résultats similaires, ce qui renforce l'impression de prédisposition génétique devant le caractère permanent du degré de bien-être intérieur.

En admettant l'existence d'une composante génétique, combien de locus pourraient intervenir et quelles méthodes choisir pour les cartographier ? Bien que le « comportement émotionnel » de la souris soit sous la dépendance de trois locus seulement [8], il serait hasardeux de vouloir en fixer le nombre chez l'homme et d'essayer d'entreprendre des analyses de ségrégation : on a calculé qu'il faudrait plusieurs dizaines de milliers de germains pour tenter de cartographier un gène qui serait responsable d'une variation de 5 % dans l'échelle du bien-être [9]. Dans un domaine aussi évasif, la recherche par gènes candidats semble l'approche la meilleure. Le premier agent chimique du plaisir qui vient à l'esprit est sans conteste la dopamine. Elle augmente chez l'animal les réactions émotionnelles. Chez le sujet parkinsonien, les troubles du comportement sont corrélés à une diminution de la dopamine. Ses agonistes (amphétamines, alcool, cocaïne) font augmenter les scores dans les échelles de bien-être, alors qu'un antagoniste comme l'halopéridol l'abaisse [10].

Parmi les gènes impliqués dans son métabolisme, et en particulier parmi les récepteurs dopaminergiques [11], le récepteur D4 semblait *a priori* un bon candidat: il est exprimé dans le système limbique, siège des émotions et de la conscience, alors que les autres récepteurs du même groupe D2 et D3 prédominent dans d'autres régions cérébrales; il pourrait, en outre, être le site d'action d'un neuroleptique particulier, la clozapine [12, 13].

Or, il se trouve que, parmi les sept exons que comporte le gène *D4DR*, l'exon 3 contient une séquence répétée polymorphe avec des allèles courts (2 à 5 répétitions) et des allèles longs (6 à 8 répétitions). Elle est située dans la partie codante correspondant à la troisième boucle cytoplasmique et l'affinité pour D4 dépendrait de la longueur des allèles [14, 15].

Une équipe israélienne a donc déterminé les allèles de l'exon polymorphe de *D4DR* chez 124 sujets normaux des deux sexes, qui remplirent par ailleurs le questionnaire tridimensionnel de personnalité [2]. La répartition des allèles dans cette population était analogue à celle observée dans d'autres populations, les plus fréquents étant les allèles 4 et 7 et les génotypes 4,4 et 4,7 étant les plus souvent rencontrés. Les sujets porteurs de l'allèle 7 avaient des scores plus élevés pour la « recherche de la nouveauté ». En

revanche, il n'existait aucune corrélation entre la taille des allèles et les autres scores du test tridimensionnel. Ces résultats, statistiquement significatifs, sont corroborés par une étude américaine sur 315 sujets vivant aux États-Unis, surtout des adultes de sexe masculin et d'origine européenne pour la plupart [3]. Le test de personnalité utilisé ici fut l'inventaire de personnalité NEO qui, nous l'avons dit, comporte aussi une évaluation du sentiment de bien-être intérieur.

De ces trois études, nous nous gardons bien de tirer des conclusions. Ces recherches ne sont effectuées que par un petit nombre d'équipes. Les tests permettant d'établir des profils psychologiques, surtout lorsqu'ils procèdent de questionnaires individuels, sont sous la dépendance de critères difficiles à analyser scientifiquement. Pour l'instant, il est encore temps de suivre le conseil du poète: « *le bonheur est dans le pré, cours-y vite, cours-y vite* ». Mais si ces travaux se confirmaient, nous saurions qu'il est inutile de courir: la chasse au bonheur ne serait plus qu'une chimère.

S.G.

1. Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, *et al*. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking. *Nature Genet* 1996; 12: 78-80.

2. Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. *Nature Genet* 1996; 12: 81-4.

3. Lykken D, Tellegen A. *Psychol Sci* 1996; 7: 186-9.

4. Costa PTJ, McCrae RR. In: *revised NEO personality Inventory (NEO PI-R) and NEO five inventory (NEO-FFI) professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment resources, 1992.

5. Cloninger CRA. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psych* 1987; 44: 573-88.

6. McCrae RR, Costa PTJ. In: *Personality in adulthood*. New York: Guilford, 1990.

7. Heath AC, Cloninger CR, Martin NG. Testing a model for the genetic structure of personality: a comparison of the personality systems of Cloninger and Eysenck. *J Pers Soc Psychol* 1994; 66: 762-75.

8. Flint J, Corley R, De Fries JC, Fulker DW, Gray JA, Miller S, Collins AC. A simple genetic basis for a complex psychological trait in laboratory mice. *Science* 1995; 269: 1432-5.

9. Hamer DH. The heritability of happiness. *Nature Genet* 1996; 14: 125-6.

10. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TRA. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psych* 1993; 50: 975-90.

11. Sokoloff P, Martres MP, Schwartz JC. La famille des récepteurs de la dopamine. *Med Sci* 1993; 9: 12-20.

12. Van Tol HHM, Bunzow JR, Guan HC, *et al*. Cloning a gene of a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 1991; 350: 610-4.

13. Schwartz JC. La neuropharmacologie au présent et au futur. *Med Sci* 1995; 11: 375-81.

14. Van Tol HHM, *et al*. Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature* 1992; 358: 149-52.

15. Asghari V, Schoots O, van Kats S, Ohara K, Jovanovic V, Guan HC, Bunzow JR, Petronis A, Van Tol HH. Dopamine D4 receptor repeat: analysis of different native and mutant forms in the human, and rat genes. *Mol Pharmacol* 1994; 46: 364-73.

Proposition d'accueil d'équipes de recherche dans le domaine biomédical

La Faculté de Médecine de Créteil et l'Institut Mondor de Médecine Moléculaire (IM3) proposent des locaux de recherche pour 320 m² (extensibles à 650 m² dans les 3 ans) pour accueillir une ou deux équipes de qualité, sur le site de l'Hôpital Henri-Mondor, avec accès à tous les services communs de l'Institut, et possibilité éventuelle de soutien à l'installation.

Les candidatures s'adressent à :

- de jeunes équipes en voie de structuration
- des équipes soutenues par un organisme de recherche
- de jeunes équipes à vocation hospitalo-universitaire

Les dossiers de candidature sont à adresser au Secrétariat du Doyen

Faculté de Médecine de Créteil

8, rue du Général-Sarrail, 94010 Créteil, France – Tél: 01.49.81.36.12 – Fax: 01.49.81.36.81