

Gènes et Dépendance au Tabac

Claudine JUNIEN

L'aboutissement du Programme Génome avec l'identification de la quasi totalité de nos 30 000 gènes et de millions de polymorphismes, ainsi que l'apparition de nouvelles approches pour l'étude des mécanismes permettant au génome d'exploiter l'information qu'il contient - les fameux « omics », transcriptomique, protéomique, épigénomique, métabolomique, et l'étude des interactions gène-gène ou gène-environnement etc.- ouvre d'immenses perspectives mais aussi de nouveaux défis face à la complexité des systèmes en jeu pour les affections communes multifactorielles, l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires, les affections mentales, l'addiction aux drogues et les cancers.

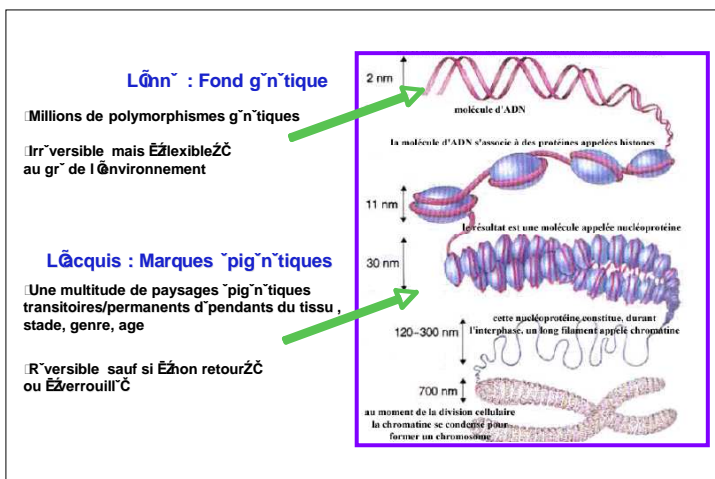
I - Les deux supports de la variabilité interindividuelle

Dans l'état actuel de nos connaissances il existe au moins deux supports de la variabilité à une susceptibilité ou résistance entre individus : Le fond (ou patrimoine) génétique, d'une part, et les marques épigénétiques qui modulent l'expression des gènes, d'autre part.

- Le fond génétique – les polymorphismes

Le fond ou patrimoine génétique est représenté par la séquence d'ADN portée par 3 milliards de lettres. L'interprétation du message repose sur le code génétique - un alphabet à 4 lettres, les 4 nucléotides différents CTAG - qui permet de traduire en protéines nos 30 000 gènes. La séquence est spécifique de l'espèce mais il existe tout les 300 à 1000 nucléotides environ un changement de séquence, un polymorphisme. Tous nos gènes fonctionnent de manière analogue chez la majorité des individus mais pour certains sujets, en proportions variables selon les ethnies, ces polymorphismes peuvent se trouver à l'intérieur d'un de nos trente mille gènes, avec, pour certains individus des génotypes de susceptibilité ou des génotypes protecteurs.

La séquence peut varier de différentes façons : le simple remplacement (substitution) d'un nucléotide par un autre ou bien la délétion ou l'insertion d'un nombre variable de nucléotides. Il existe trois types de polymorphismes selon l'impact de la variation de séquence au niveau du gène lui-même ou de ses séquences

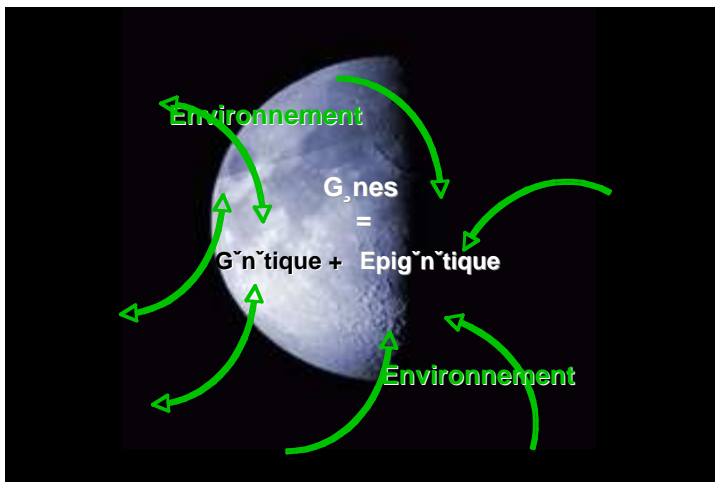


régulatrices : 1) - *Un polymorphisme de fonction* : Une mutation dans un gène peut altérer la quantité de protéine produite à partir de ce gène ou bien en affecter les fonctions, ce qui rend les enzymes, les récepteurs codés par les gènes ainsi mutés trop ou pas assez actifs ou bien encore leur procure une fonction différente, une affinité différente pour un substrat, etc...2) - *Un polymorphisme du nombre de copies du gène* : chez d'autres sujets, en proportions variables selon l'origine ethnique, ce polymorphisme entraîne une diminution ou une augmentation de l'activité proportionnelle au nombre de copies fonctionnelles du gène ; 3) - *Un polymorphisme de l'inductibilité* : certaines enzymes inductibles le sont plus ou moins selon les individus. Un polymorphisme au niveau du promoteur du gène peut en être la cause.

Ces changements de séquence sont irréversibles mais « flexibles » puisque l'environnement peut interagir et en moduler l'effet.

- Les marques épigénétiques – les épimutations

Le deuxième niveau de variabilité provient de la façon dont l'expression des gènes est modulée par l'environnement et au cours du temps. Les différences entre les tissus/organes/cellules ne sont pas dues à des différences de séquence au niveau de l'ADN mais à des différences dans l'état d'activation des gènes (phénotype) : Tous nos tissus contiennent les mêmes 30 000 gènes et pourtant, dans un tissu donné et à un stade donné, tous ne s'expriment pas : un "code épigénétique" (méthylation de l'ADN, modifications post-traductionnelles des histones, conformation de la chromatine), mis en place au cours du développement, permet à certains gènes d'être actifs (plus ou moins), alors que d'autres restent silencieux, de manière transitoire ou permanente tout au long de la vie.



Le code épigénétique comprend plusieurs strates interconnectées et interdépendantes : le code de la méthylation de l'ADN, le code des histones (acétylation, méthylation, phosphorylation etc..) et celui des co-activateurs et co-répresseurs. Ces codes sont mis en place et interprétés par une machinerie complexe d'enzymes et de co-facteurs qui assurent un remodelage adéquat de la chromatine. Ces processus épigénétiques qui conditionnent l'expression des gènes sont modulés par l'environnement - principalement l'alimentation et le tabac - et jouent un rôle crucial au cours du développement et de l'évolution. On sait qu'une extinction globale de certains gènes peut se produire sous l'effet d'une restriction calorique ou d'un stress et, au contraire, que les fibres, l'acide valproïque et les butyrates – qui sont extraits des fibres alimentaires par les bactéries intestinales – favorisent l'expression de certains gènes.

L'extinction ou l'allumage des gènes qui se produit au cours du développement embryonnaire et fœtal résulte donc de mécanismes épigénétiques. C'est en effet grâce à la mise en place d'un programme épigénétique propre que vont se former les différents tissus et organes. Les modifications épigénétiques sont en principe réversibles contrairement aux mutations dans l'ADN qui sont irréversibles. Pourtant une malprogrammation fœtale aboutissant à une malfaçon irréversible de certains tissus ou organes est, elle, probablement irréversible. Cette situation de « non retour » peut jouer un rôle très important et contribuer au développement des maladies chroniques de l'adulte, en conférant une vulnérabilité ou une protection acquise qui vient s'ajouter à une vulnérabilité ou une protection innée.

En revanche, par leur réversibilité, les « épimutations » ont un caractère transitoire dans la vie courante, au gré des stimuli environnementaux (alimentation etc..) ; à moins qu'elles ne comportent un certain degré de « verrouillage ». En effet l'expression des gènes est modulée tout au long de la vie et des rythmes biologiques par des marques épigénétiques associant un remodelage de la chromatine qui entoure les gènes. Cela aboutit à une multitude de paysages épigénétiques transitoires/permanents dépendants du tissu, du stade, du genre, de l'âge et du statut physiopathologique.

Une désynchronisation de l'expression circadienne de gènes impliqués dans l'homéostasie énergétique, les alternances veille / sommeil, prise de nourriture / jeûne, activité / repos ou la thermogénèse peut s'accompagner de profils épigénétiques anormaux et persistants.

Enfin, au cours du vieillissement, on observe une modification des profils de méthylation au niveau des gènes, ainsi qu'au niveau des séquences répétées qui peut aussi perturber l'activité de certains gènes. Dans certains cas, la méthylation est tellement étendue que le gène finit par ne plus s'exprimer. C'est ce qui se produit dans le cancer du côlon ou dans l'athérosclérose. Dans l'athérogenèse, un certain nombre de gènes

sont régulés par méthylation. Des travaux chez des souris génétiquement prédisposées à l'athérosclérose ont mis en évidence des modifications épigénétiques au niveau de l'ADN des parois vasculaires avant même qu'apparaissent les lésions athéromateuses. Ces altérations épigénétiques vont être à l'origine de l'expression ou, au contraire, de l'extinction de certains gènes et, de ce fait, favoriser l'installation de la plaque athéromateuse.

Mais cette variabilité est également due à des modifications transitoires ou durables de l'expression de réseaux de gènes sous l'influence de facteurs environnementaux. Selon la période de la vie et le type d'activité du génome l'environnement peut se comporter à la fois comme un « agent » ou comme le « révélateur » d'une vulnérabilité / résistance.

L'étude de la variabilité de la réponse aux aliments, médicaments ou xénobiotiques en général, s'adresse à deux champs d'exploration distincts, selon que l'on s'adresse à l'espèce, avec les gènes qui lui sont propres, (nutrigénomique) ou à l'individu avec ses millions de variations de séquence (nutrigénétique).

La " **nutrigénomique** " correspond à l'étude des gènes impliqués dans le métabolisme et les mécanismes d'action des aliments, de la variation de leur expression sous l'influence de certains aliments, et de leurs fonctions respectives, de leurs mécanismes de régulation et des interactions avec d'autres gènes. La nutrigénomique permettra de comprendre la manière dont l'espèce (homme, souris, levure, plante, etc.) réagit en fonction de ses pratiques alimentaires, de son état de santé, de son âge, de son genre ou de son état hormonal, etc. et comment, grâce à l'étude des modifications épigénétiques, une cellule est capable de modifier de façon plus ou moins durable l'expression de ses gènes.

L' **épigénomique** nutritionnelle étudie les processus à l'origine des altérations épigénétiques responsables du remodelage de la chromatine - méthylation de l'ADN et modifications des histones - et leurs relations avec l'expression des gènes, au cours du développement, du cycle circadien, du vieillissement et de processus physiopathologiques, sous l'influence de facteurs environnementaux, dont les facteurs nutritionnels .

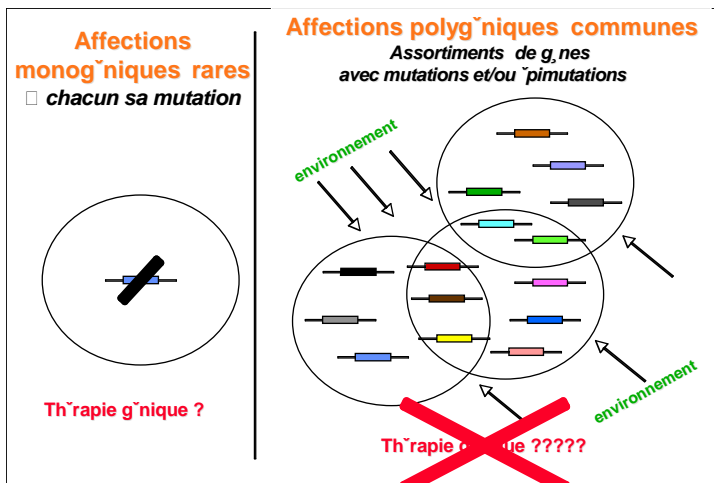
La " **nutrigénétique** " correspond à un champ d'action plus restreint. Il se limite à l'étude des bases héréditaires de la variabilité de réponse aux nutriments, d'un individu à l'autre au sein d'une même espèce. Il existe dans les gènes des mutations ou polymorphismes qui modifient légèrement ou de manière importante le fonctionnement de ces gènes. La nutrigénétique rend compte de la variabilité génétique individuelle dictée par les variations individuelles de séquence au niveau des gènes, les polymorphismes génétiques

Ce gigantesque flux de données et la transformation de la connaissance scientifique nouvelle sera-t-il transposable, dans un délai raisonnable, en applications pratiques pour le malade et en bénéfices tangibles en matière de santé, et comment ?

Affections monogéniques rares et maladies communes multifactorielles

Les affections monogéniques rares correspondent à l'atteinte d'un seul gène avec des mutations communes ou différentes pour les différents patients. En théorie ces affections pourraient faire l'objet d'une thérapie génique quand la technique aura été mise au point. En revanche pour les affections communes, ce sont plusieurs types de gènes avec des assortiments différents d'une ethnie à l'autre et d'un individu à l'autre. L'environnement interagit avec ces différents types de gènes et les impacts peuvent donc être très variables d'un sujet à l'autre. Il est donc impensable d'envisager une thérapie génique.

La plupart des cas d'addiction au tabac *stricto sensu* doivent correspondre à des affections multifactorielles, chaque individu ayant hérité, lors de sa conception, d'un terrain génétique constitué d'un lot particulier d'allèles de susceptibilité et d'allèles protecteurs d'une batterie de genes (le « génotype initial » avec des différences de séquence au niveau de l'ADN, et des différences de profils épigénétiques d'un individu à l'autre), qui révéleront leurs potentiels (protecteurs ou deletères) par une multitude d'interactions diverses avec des facteurs environnementaux et comportementaux (protecteurs ou deletères). Ces assortiments de gènes, avec leurs différentes mutations et épimutations interviennent dans la variabilité de susceptibilité à la maladie et de vulnérabilité à certains agents environnementaux, mais aussi dans la variabilité de réponse aux traitements.



Ainsi chacun d'entre nous possède un assortiment de gènes de susceptibilité et de gènes protecteurs en proportions variables, qui face à différents facteurs environnementaux (nutrition, comportement), lui confère un risque plus ou moins grand. Il est donc très difficile de classer les individus à priori puisque au gré de la rencontre avec certains facteurs environnementaux la résultante des interactions entre différents gènes au sein d'un assortiment donné ainsi que les interactions gène-environnement ne sont pas nécessairement prédictibles (antagonisme, synergie).

Dans l'immense majorité des cas, aucun variant de gène pris isolément ni même des mutations dans plusieurs gènes ne permettent de dire si et quand la maladie apparaîtra. La possibilité de prédiction est donc extrêmement faible.

En revanche, l'étude des particularités individuelles permettant de savoir pourquoi un individu réagit différemment à un régime, un traitement ou une activité physique en fonction de ses gènes pourra être très utile, mais la mise en pratique se heurte encore à beaucoup d'inconnues.

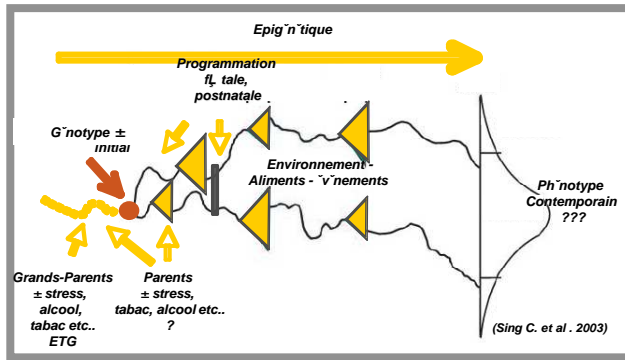
Pour un gène impliqué dans une forme polygénique, ayant donc un faible impact, il est, bien sûr, impensable de rechercher plusieurs dizaines voire centaines de mutations. On va donc devoir faire des choix orientés en tenant compte de ce qu'on sait de leur impact sur la fonction du gène ; on étudiera par exemple, 5 ou 6 modifications parce qu'elles sont les plus représentatives, parce qu'on sait que des combinaisons particulières de ces 5 ou 6 altérations ont un impact important pour un trait particulier. La difficulté est que ce n'est pas une altération dans un gène qui va être responsable d'un trait particulier mais plusieurs modifications et qui ne sont nécessairement pas les mêmes chez tous les individus.

La génétique propose, l'épigénétique dispose

De quoi dépend le phénotype contemporain d'un individu ? Tout d'abord de son génotype, vierge, au moment de sa conception de toute modification épigénétique. Puis, très rapidement, des modifications épigénétiques vont permettre d'éteindre ou d'allumer certains gènes selon un programme très précis au cours du temps et à travers l'espace afin d'assurer le développement embryonnaire puis le développement fœtal et postnatal.

A tout moment ces modifications épigénétiques sont modulées par des facteurs environnementaux et en particulier par les nutriments, mais aussi éventuellement par les produits du tabac. Les interactions entre le génotype d'un individu et les nutriments et, plus largement, l'ensemble de ses expériences environnementales déterminent l'historique de son phénotype multidimensionnel, qui démarre depuis la conception, progresse de manière déterminante au cours de sa vie fœtale, et continue tout au long de sa vie d'adulte. A tout moment, chaque génotype présente donc un large éventail de phénotypes possibles déterminés par l'éventail d'histoires environnementales possibles.

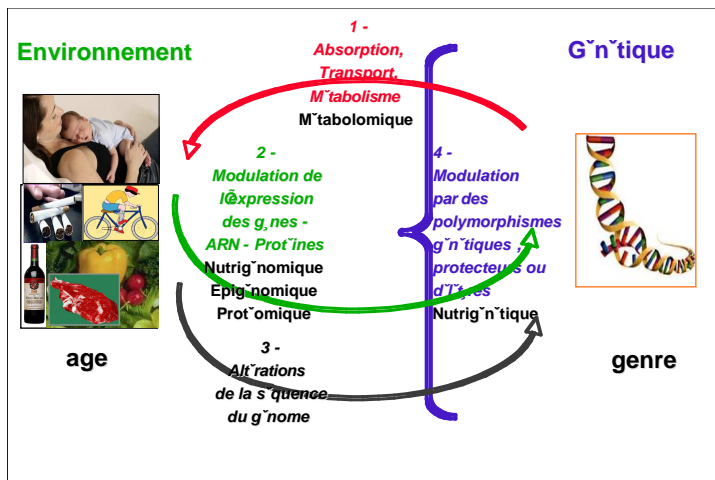
A un moment donné, le phénotype d'un individu placé dans un environnement particulier, sera influencé, d'une part, par le phénotype produit par les précédentes interactions génotype-environnement et, d'autre part, par le potentiel à réagir, qui change constamment au cours de l'existence depuis la conception jusqu'à la mort. Ce potentiel à réagir dépend de la combinaison génotype-phénotype face à l'environnement contemporain.



Ainsi certains sujets présentant à la naissance un génotype prédicteur d'un risque augmenté ne développeront pas la maladie en raison de leur exposition à des événements compensateurs. L'inverse est également vrai. Les individus ayant un génotype à faible risque pourront tout de même développer la maladie, en raison d'un environnement très délétère.

Interactions entre composés du tabac et gènes

Plusieurs mécanismes, non mutuellement exclusifs, se chevauchent et rendent compte des effets potentiellement addictifs et /ou cancérogènes (ou protecteurs) de certains composés du tabac :



1) les composés du tabac sont métabolisés et utilisés : grâce à de multiples catégories de gènes, les composés du tabac sont absorbés, transportés, métabolisés, utilisés comme carburants, intégrés et stockés sous forme de macromolécules ou utilisés comme constituants des membranes cellulaires ou bien encore éliminés ;

2) les composés du tabac modulent l'expression de réseaux de gènes par l'intermédiaire de la machinerie épigénétique (xénogénomique) et/ou en agissant sur les produits des gènes ; la modulation épigénétique survient la plupart du temps pour des apports faibles et entraîne des effets métaboliques physiologiques à l'échelle de l'organisme entier; les altérations des processus et des marques épigénétiques peuvent entraîner une instabilité chromosomique, une extinction de gènes impliqués dans la régulation par des hormones ou la réparation des lésions de l'ADN, et la réponse aux chimiothérapies, ou une activation de gènes (oncogènes) ; ces modifications épigénétiques sont en principe réversibles contrairement aux mutations dans l'ADN qui sont irréversibles ; elles ont donc un caractère transitoire dans la vie courante, au gré des stimuli environnementaux ;

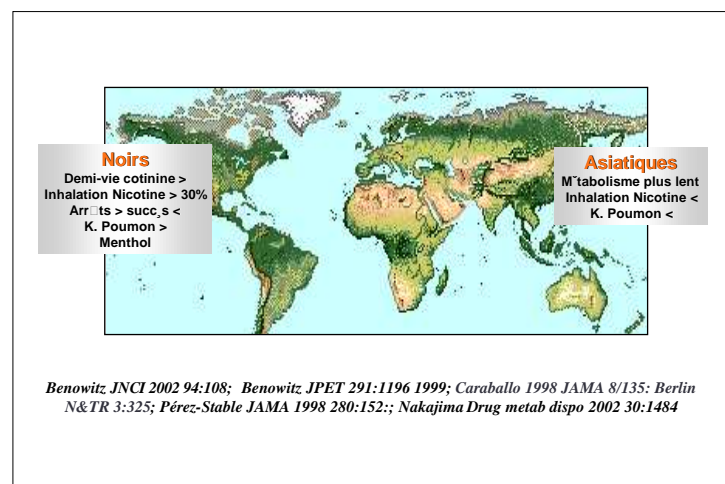
3) les composés du tabac peuvent induire des mutations somatiques souvent spécifiques (épidémiologie moléculaire), par formation d'adduits avec l'ADN, entraînant l'apparition de mutations ponctuelles ou de remaniements génomiques plus importants; ainsi certains composés cancérigènes dérivés du tabac en association avec l'alcool, ont un effet négatif sur l'intégrité de la séquence du génome ;

4) de surcroît, toutes les catégories de gènes impliqués ci-dessus peuvent présenter des polymorphismes génétiques (xénogénétique) affectant de manière quantitative ou qualitative les protéines codées. La variabilité de vulnérabilité et de réponse individuelle est donc la résultante non seulement des pratiques particulières de chacun (consommation régulière d'alcool et/ou tabagisme, stress, et activité physique etc.) par l'activation ou l'inhibition de gènes ou de leurs produits, mais aussi de milliers de polymorphismes qui modulent de manière variable et souvent synergique leur activité et leur spécificité.

Des variations interindividuelles et interethniques : fonds génétiques différents et/ou pratiques différentes?

L'addiction aux drogues est un processus complexe impliquant des effets combinés liés à la pharmacologie de drogues psychoactives, aux influences de la famille et des pairs, à la personnalité, à l'existence de troubles psychiatriques, au coût et à la disponibilité de la drogue, à l'influence de la publicité et à d'autres facteurs.

L'intervention de facteurs génétiques est documentée de façon variée selon le type de drogue. Comme pour toutes les autres drogues, les individus ne sont pas égaux face aux dangers du tabagisme. La sensibilité aux effets aversifs de la nicotine varie d'un sujet à l'autre. Lors de la première exposition au tabac, certains sujets peuvent être plus/moins réactifs aux effets toxiques de la nicotine et/ou peuvent être plus/moins sensibles aux effets renforçants et devenir plus/moins rapidement tolérants. Certains sujets arrivent à gérer une consommation ponctuelle, alors que d'autres deviennent rapidement des fumeurs réguliers. De plus, certains sujets dépendants de la nicotine peuvent s'arrêter et maintenir une abstinence, alors qu'il s'agit d'une tâche insurmontable pour d'autres.



Compte tenu du nombre de variants de gènes, les assortiments de variants de gènes impliqués dans le risque de maladie seront différents d'un individu à l'autre même s'ils présentent, apparemment, la même pathologie. Dans des groupes ethniques homogènes, des ressemblances dans les assortiments de variants de gènes peuvent être mises en évidence. Même si on trouve, chez un individu ou une population, un gène dont le fonctionnement est altéré, la raison pour laquelle ce gène fonctionne moins bien peut être différente d'un individu à l'autre ou d'une population à l'autre. Ainsi le même gène peut être impliqué mais les mutations impliquées peuvent être très différentes. En effet les mutations qui se sont accumulées au cours du temps dans un même gène ne sont pas forcément les mêmes d'une population à l'autre. Un même gène peut présenter plusieurs dizaines voire centaines de mutations ou polymorphismes dont la fréquence varie d'une population à l'autre.

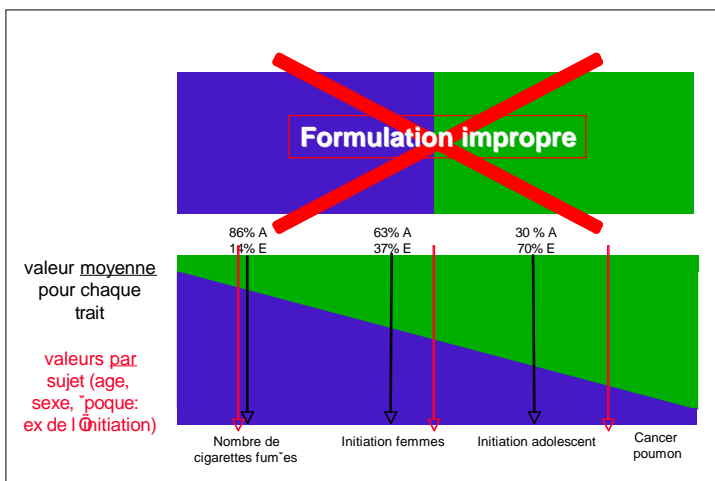
Les comportements vis-à-vis du tabac et les risques que confère le tabagisme diffèrent d'une population à l'autre. Ainsi il existe d'importantes différences bien répertoriées entre les noirs américains et les asiatiques.

Il existe de grandes différences entre les ethnies face au risque de cancer ou d'affections cardiovasculaires qui peuvent être dues à des différences de pratiques ou à des différences génétiques et, le plus souvent aux deux à la fois. Des fonds génétiques particuliers protègent ou augmentent la sensibilité aux substances potentiellement cancérigènes. Les différences culturelles peuvent aussi expliquer ces différences : les africains-américains ont une préférence pour la viande plus cuite et consomment 2-3 fois plus d'hydrocarbures cycliques aromatiques (HCA) que les Caucasiens, ce qui pourrait expliquer que le cancer de la prostate tue 2 fois plus d'africains-américains. Les africains-américains ont aussi une nette préférence pour les cigarettes au menthol.

Ces variations expliquent la non reproductibilité d'une grande majorité des études quand on passe d'une population à l'autre.

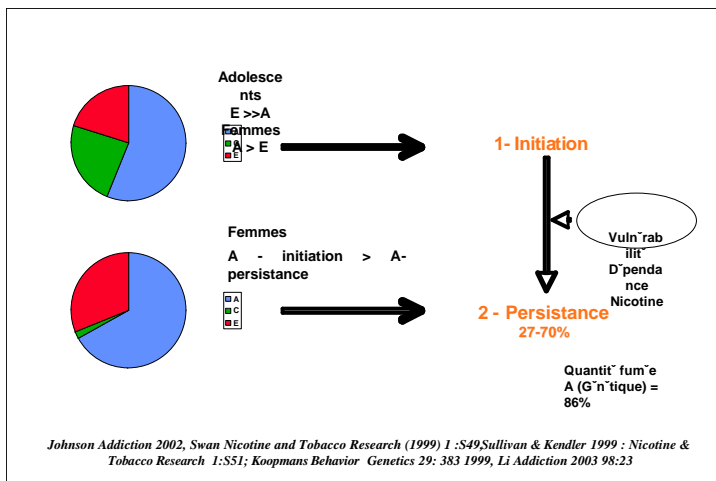
Le poids des gènes et le poids de l'environnement

Si, pour une très faible proportion d'individus, où l'atteinte d'un seul gène suffit (formes monogéniques), la très grande majorité des affections polygéniques et multifactorielles, sont dues pour une part à des facteurs génétiques et pour une autre part à des facteurs environnementaux qui ont laissé des marques épigénétiques sur leurs gènes cibles.



Selon le dogme bien enraciné selon lequel, on aurait, d'un côté les gènes, de l'autre, l'environnement, d'après l'OMS, l'alimentation est considérée comme responsable de 30 % des cancers. Cette façon de présenter est totalement impropre. En effet si certains types de cancer du poumon touche essentiellement des fumeurs, seul un fumeur sur 7 développera ces types de cancer. Il existe donc nécessairement une contribution génétique (protectrice ou aggravante) voire une composante environnementale autre que celle du tabac à proprement parler. Ainsi il est plus correct de dire que « la part » de responsabilité de l'environnement-alimentation est de l'ordre de 30%.

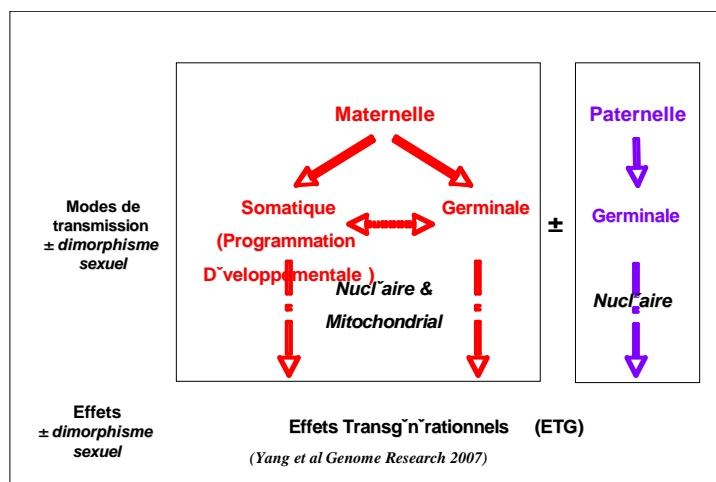
La comparaison entre la discordance pour un trait particulier entre des jumeaux monozygotes et la discordance entre des jumeaux dizygotes permet d'estimer le poids des facteurs génétiques par rapport aux facteurs environnementaux communs et non partagés. Pour chaque type de pathologie, on a pu évaluer sur de larges populations la part revenant à l'environnement et celle revenant au fond génétique. Il s'agit en fait d'une valeur moyenne pour chaque trait. Mais, en réalité, si on s'intéresse à différents sujets pris individuellement, à l'intérieur d'une population de cancer du sein par exemple, la part de la génétique sera > 80% pour un sujet donné – présentant par exemple une mutation du gène BRCA1 – alors que pour un autre sujet elle peut être de 50%, et pour un troisième de 20%. Il peut donc exister une grande variabilité d'un sujet à l'autre, pour un même trait. De nombreuses études ont permis de montrer que dans l'obésité par exemple, la part des facteurs génétique est importante (60 à 80 %). Pourtant si on considère une population de sujets obèses, la part des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux peut être très variable d'un sujet à l'autre.



Dans le cas de l'addiction au tabac, selon deux récentes méta-analyses tenant compte de 43 études de jumeaux, de familles et d'adoption, les rôles respectifs des facteurs génétiques et environnementaux dépendent de l'âge de la cohorte à différents stades de la dépendance : initiation, persistance, arrêt et abstinence et du genre, avec en moyenne : 61%/39% pour les hommes, 63%/37% pour les femmes, 30%/70% pour les adolescents mâles et concernant l'âge d'initiation. Ces études n'apportaient cependant aucune indication quant à la nature des facteurs génétiques impliqués.

- Effets transgénérationnels et adaptation

Chez l'animal, certaines altérations épigénétiques de séquences particulières (transposons) peuvent être transmises aux générations suivantes par des "effets transgénérationnels" et accentuées par une alimentation riche en donneurs de méthyle (fruits et légumes) au cours de la gestation. L'ovocyte subit, après la fécondation, une vague de déméthylation qui efface en principe la grande majorité des marques épigénétiques. Or on sait que 10% de la méthylation de l'ADN persiste avant l'implantation. À part quelques rares exemples, on ne connaît pas encore quelles sont les séquences impliquées et les caractères ainsi transmissibles ou ceux qui ne le sont pas. Cette transmission non mendélienne peut passer par la voie germinale grâce au non effaçage après la fécondation de marques épigénétiques apposées préalablement sur les gamètes parentaux.



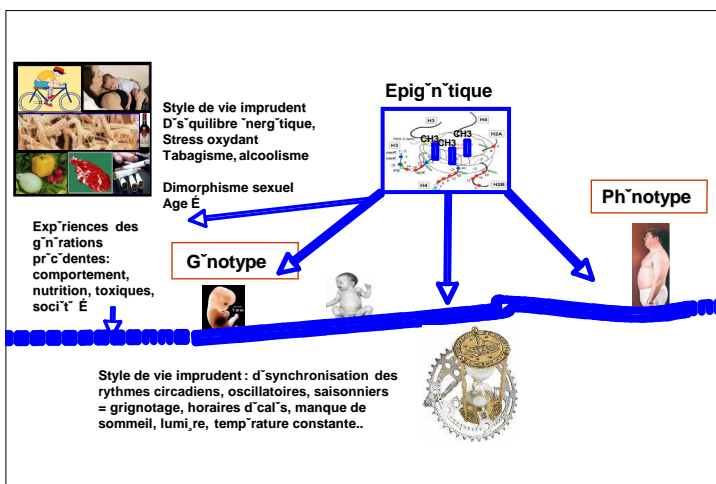
Une autre voie de transmission dépend de l'état nutritionnel et/ou physiopathologique de la mère qui peut altérer l'ADN mitochondrial et l'ADN nucléaire. Ces états interfèrent avec le développement du fœtus et les effets sont aussi dans certains cas transmissibles à la génération suivante par un cercle vicieux de transmission mère-fille. Ainsi la programmation par comportement maternel (mères plus ou moins attentionnées) limitée à la période postnatale mais persistant à l'âge adulte montre un effet transgénérationnel, puisqu'à leur tour les femelles ainsi bien maternées deviennent elles-mêmes de "bonnes" mères. Il peut également y avoir passage à la lignée germinale. Les mâles issus de rates gestantes traitées par

un pesticide à effet perturbateur endocrinien montrent une perturbation de la fertilité qu'ils peuvent transmettre par la lignée germinale à 3 générations successives de mâles. Dans ces cas, un certain nombre de séquences de gènes montrent une perturbation transgénérationnelle de la méthylation.

Chez l'homme, des données épidémiologiques vont dans le même sens. Des Suédois ont, par exemple, étudié l'influence de la qualité des récoltes sur le devenir des petits-enfants des individus qui les avaient consommées. Résultat : les petits-fils d'un grand-père trop bien nourri pendant sa période prépubertaire ont un risque de diabète multiplié par 4. Grâce à l'étude ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children) l'identification de 166 pères ayant commencé à fumer avant l'âge de 11 ans montre une association avec un indice de masse corporelle (IMC) augmenté chez les garçons à l'âge de neuf ans, pas chez les filles.

Origines innées et acquises d'une vulnérabilité

La démarcation entre inné et acquis est donc dépassée. Une vulnérabilité (ou protection) dépend à la fois de caractères innés et acquis, modulés tout au long de la vie par l'environnement. Cette vulnérabilité repose - au niveau des gènes - sur des modifications génétiques et épigénétiques et a des origines, à la fois, génétiques, développementales, stochastiques, et environnementales.



II - Facteurs génétiques de vulnérabilité à l'addiction au tabac

1) Programmation épigénétique au cours du développement foeto-placentaire et postnatal : des fenêtres obligatoires de programmation et de mémorisation.

Sur le plan de la santé publique, le nombre élevé de fumeuses (25%) pendant la grossesse justifie de se poser la question de l'impact de l'exposition in utero dans la constitution d'une dépendance ultérieure au tabac. Les travaux d'expérimentation animale sont peu nombreux, mais suggèrent que l'exposition prénatale à la nicotine pendant une période critique du développement pourrait constituer un facteur de vulnérabilité vis-à-vis de la dépendance ; de plus on sait que la nicotine, comme d'autres composants de la fumée, traverse la barrière placentaire, et le tabac pendant la grossesse a de nombreux effets sur le développement du fœtus, y compris le cerveau.


Ainsi pendant le développement fœtal, l'imprégnation nicotinique au cours de fenêtres critiques peut perturber la neurogénèse, au niveau de l'hippocampe en particulier, et en perturber l'organisation architecturale, avec pour conséquences une altération des processus de neurotransmission, et une modification de la plasticité synaptique. De même, l'effet antiestrogénique du tabac chez les femmes entraîne des taux de testostérone plus élevés pendant la grossesse chez les fumeuses et leurs foetus filles.

Les toxines du tabac exercent un effet direct sur la prolifération et la différenciation et l'angiogénèse placentaire ce qui peut expliquer les retards de croissance intrautérins et les avortements. Dans le placenta,

le tabac est associé à un épaississement de la membrane basale trophoblastique, une augmentation du contenu en collagène et une diminution de la vascularisation. Le tabac perturbe les paramètres biologiques du cerveau et du pancréas fœtaux et induit des anomalies chromosomiques.

Le développement du nourrisson est également perturbé : petit poids de naissance qui dépend de l'âge gestationnel, mort soudaine du nourrisson, troubles cognitifs, hyperactivité, avec difficultés scolaires et risque de dépendance future (10%?). Le risque de diabète de type 2 à l'âge adulte est multiplié par 4,5.

Ces différentes perturbations dépendent également du fond génétique de la mère, et/ou de celui de l'enfant. Les perturbations concernant la durée de la gestation sont associées à des polymorphismes des gènes suivants impliqués dans le métabolisme: CYP1A1, GSTT1 ; le retard de croissance intrautérin et le petit poids de naissance : CYP1A1, EPHX, GSTT1, NAT2 ; le risque d'asthme: NAT2*5, GSTM1 (+), (protecteur), et GSTT1. La propre exposition de la mère au cours de sa vie fœtale (grand-mère fumeuse) et la parité de la mère jouent également un rôle.

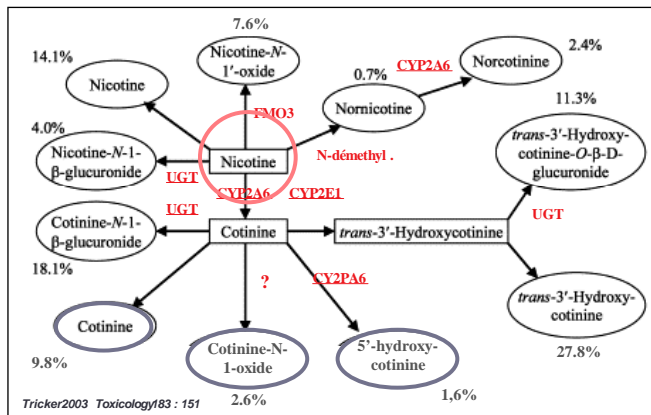


- Avant grossesse/conception
 - ++ **Hypofertilité (males et femelles)**
 - ++ Réduction chances FIV
- Avant/début grossesse
 - ++ Grossesse extra-utérine
 - + FC Spontanée (<22SA)
- Pendant grossesse (25% exposés)
 - +++ **Retard de croissance**
(poids, taille, PC)
 - ++ Complications
 - +? Malformations congénitales
 - ++ Morts fœtales
 - + Prématurité
 - ++ Grande prématurité
 - ++ **Cassures chromosomiques**
(12,1% / 3,5%)
- Après la naissance (50% exposés)
 - +++ **Mort subite du nourrisson**
 - ++ Ménopause précoce

Grâce à des études d'association pratiquées sur de nombreuses séries de différentes catégories de fumeurs et non fumeurs, avec différents gènes candidats, au moins trois grandes classes de facteurs génétiques de vulnérabilité à l'addiction au tabac sont maintenant reconnues. Les gènes associés au risque de dépendance, les gènes favorisant un risque cardio-vasculaire et ceux favorisant un risque de tumeur. Ces classes sont partiellement chevauchantes, regroupent des facteurs communs ou différents pour les différents stades, différents traits de personnalité, d'autres addictions ou troubles neuropsychiatriques (co-morbidités), et y contribuent avec un poids variable :

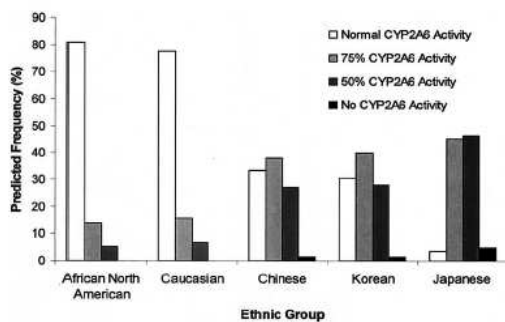
2) Métabolisme et biodisponibilité des substances addictives du tabac et de leurs métabolites (nicotine etc.):

D'un point de vue pharmacocinétique et pharmacogénétique il est reconnu que CYP2A6 est la voie principale (80%), d'oxydation de la nicotine, de la cotinine et d'autres métabolites. De nombreux polymorphismes dans ce gène sont responsables d'une métabolisation plus lente ou plus rapide de la nicotine. Les métaboliseurs lents fument moins, font moins de cancers du poumon, et s'arrêtent plus facilement de fumer.



Cependant, malgré plus de 50 articles et en raison d'importantes différences ethniques dans la fréquence des allèles délétères ou dupliqués (asiatiques >> caucasiens), le rôle protecteur du manque de CYP2A6 reste controversé. Des variants dans d'autres gènes peuvent aussi contribuer aux importantes variations interethniques et interindividuelles : CYP2E1, FMO3, CYP2D6 (ultrarapides seulement) et des UGTs non encore identifiés dans les populations noires.

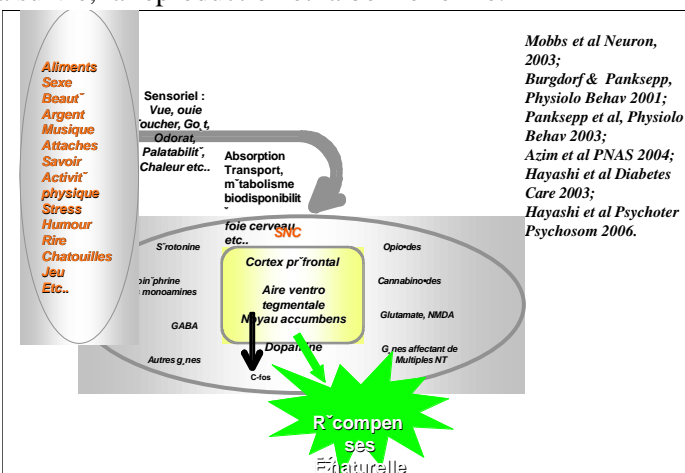
Des variants de gènes peuvent aussi prédire la réponse aux traitements substitutifs à la nicotine (TSN) ou à des antidépresseurs : CYP2A6 (TSN), SLC6A3 (TSN), CYP2B6 (bupropion, sevrage, femmes).



3) mécanismes d'action des substances addictives du tabac:

- Le système hédonique ou de récompense et système de contre-action

Certaines fonctions essentielles qui conditionnent la survie de l'espèce se sont pérennisées dans notre cerveau au cours de l'évolution. Chez les mammifères le système hédonique est très conservé au cours de l'évolution. Les émotions positives ou négatives correspondent à des états motivationnels - structurés par la sélection naturelle - qui permettent la modulation de réponses physiologiques et comportementales assurant la survie, la reproduction et la bonne forme.



Les émotions positives correspondent à des actions dirigées vers trois buts : 1) – rechercher des opportunités de reproduction, le sexe ; 2) - se procurer de la nourriture, de l'eau; 3) - rechercher un abri, la sécurité et à se défendre contre les prédateurs.

Les émotions négatives doivent engendrer des actions nécessaires pour: 1) - faire face à une menace; 2) - éviter le danger; 3) - déclencher des réactions défensives.

Ces fonctions sont étroitement liées aux processus d'apprentissage et de mémorisation, - grâce à la plasticité des terminaisons nerveuses - et permettent l'adaptation de l'individu à son environnement .

Les substances addictives peuvent agir sur les états émotionnels positifs et négatifs et induire des effets émotionnels subjectifs aigus ainsi que des processus de neuroadaptation au long terme, au coeur des systèmes motivationnels.

La mise en œuvre de ces comportements vitaux est associée à l'activation d'un système hédonique ou système de récompense. Il associe, deux systèmes : d'une part, 1) - une sensation de sédation, de bien-être, fournie par les enképhalines conduisant, dans des conditions extrêmes (par ex consommation d'héroïne) - à une euphorie qui isole le consommateur dans sa recherche compulsive de drogue – et, d'autre part, 2) - une augmentation de la vigilance assurée, par ex, par la cholecystokinine, dont le rôle est sans doute également de participer à la mémorisation de l'événement qui a déclenché l'effet hédonique - une stimulation trop intense de ce contre-système conduit à une sensation d'anxiété.

Les deux systèmes opposants règlent la libération de dopamine dans la voie hédonique mésolimbique, au niveau du noyau accumbens. C'est elle qui est censée engendrer les sensations de bien-être. Une altération (innée ou acquise) de l'équilibre entre ces deux systèmes pourrait être à l'origine de la vulnérabilité à la recherche compulsive de drogues, telles que l'héroïne, la cocaïne ou l'alcool. Les drogues exercent leur toxicité en usurpant les cibles moléculaires de molécules physiologiques endogènes.

De nombreux facteurs ou événements sont capables d'activer le circuit de récompense et d'aboutir à une augmentation de la dopamine. Le système de récompense définit à tout instant le bien-être physique et psychique, en apportant les récompenses « naturelles », que le système nerveux central est capable de mémoriser - grâce à l'action conjuguées des voies dopaminergique et glutamatergique.

Les différents stimulus acheminés par des circuits particuliers comme le cortex préfrontal et l'aire ventro tegmentale entraînent tous une sécrétion de dopamine au niveau du noyau accumbens. D'autres systèmes de neurotransmission sont également impliqués et en particulier les systèmes opioïdes, cannabinoïdes, glutamate, NMDA (N méthyl-D-aspartate, GABA (acide gamma amino butyrique), sérotonine, norépinéphrine et autres monoamines, gènes affectant de multiples neurotransmetteurs.

- Une grande variété de facteurs hédoniques pour activer le système mésolimbique

Le point commun à tous les facteurs hédoniques est de stimuler la sécrétion de dopamine au niveau mésolimbique. Il existe diverses méthodes pour démontrer l'activation du système mésolimbique. La stimulation de la région corticomésolimbique est analysée par imagerie du cerveau des sujets participant à l'expérience, par résonance magnétique fonctionnelle (fMRI). Les sujets sont soumis à différents type de stimuli : chatouilles, injection de substances dans des régions spécifiques (rat), présentation d'images d'enfants, de dessins humoristiques, lors de prises de décisions, de tâches cognitives etc.. On peut également se baser sur l'implication de variants de gènes impliqués dans les processus de neurotransmission (jeu pathologique), ou analyser dans des tissus appropriés la modulation de l'expression de milliers de gènes, par exemple, sous l'influence du rire dans les cellules sanguines. Enfin on peut examiner la morphologie de neurones dans des régions critiques après sensibilisation par des drogues. Les individus réagissent différemment, en fonction de leurs dimensions de personnalité.

Il existe également des différences en fonction du sexe. L'homme et la femme sont capables d'activer différentes structures limbiques après le même stimulus pharmacologique, ou face à l'humour.

La liste des facteurs générateurs de plaisir est longue et non exhaustive:

Les aliments, la beauté, l'argent, le sexe, les phéromones, les attaches affectives, l'amour, l'amour maternel, l'acquisition du savoir, les tâches cognitives;

Les activités artistiques, la danse, la musique, la peinture ;

Le sport, l'activité physique, le jeu, l'humour, les chatouilles induisent une récompense chez le rat qui manifeste son contentement par une vocalise de 50-kHz que l'on peut assimiler à un rire. Le rire est non seulement associé à un plaisir mais a aussi des effets métaboliques et immunitaires particulièrement

importants d'un point de vue préventif et thérapeutique. Dans le diabète de type 2 : le rire diminue l'augmentation du glucose postprandial, l'intolérance au glucose ; le rire module l'expression des gènes impliqués ds la sécrétion de l'insuline et du métabolisme; le rire modifie les paramètres du système rénine angiotensine. Le plaisir peut être source de résistance à certaines agressions. En ce qui concerne les aspects immunitaires, le rire de la mère préviendrait les allergies chez les enfants. Le résultat final à la suite d'expériences plaisantes peut aussi être une question de dose. Les expériences génératrices d'un plaisir modéré peuvent donc influencer la flexibilité biologique et la santé.

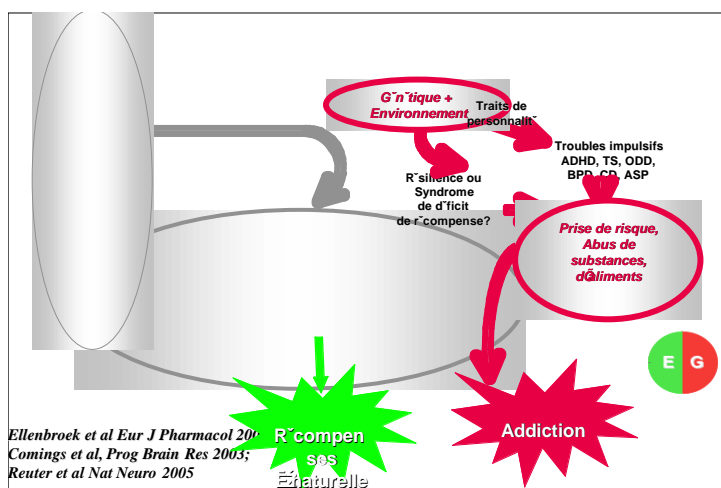
- Plusieurs niveaux de variabilité individuelle

Notre perception de ces différents stimuli et le niveau de récompense final dépendent de variations génétiques et acquises au niveau de différents systèmes de gènes. Ces nombreux gènes peuvent comporter des polymorphismes, des modifications épigénétiques, des modifications post-traductionnelles, ou bien des modifications ayant entraîné une restructuration neuronale. Il existe ainsi trois niveaux de variabilité dans la susceptibilité individuelle à percevoir et à réagir à ces stimuli :

- 1) - les sens : vue, ouïe, toucher, goût, odorat, palatabilité, chaleur etc..
- 2) - le devenir et la biodisponibilité des substances : absorption, transport, métabolisme, biodisponibilité, foie, cerveau etc..
- 3) - les systèmes de neurotransmission : anabolisme et catabolisme des neurotransmetteurs et leurs modes d'action au travers de récepteurs spécifiques.

- Le syndrome de déficit de récompense ?

Il est clairement établi en psychopathologie - selon le modèle des 3 événements - qu'un syndrome de déficit de récompense, une maladie psychiatrique, résulte d'interactions entre trois facteurs différents : 1) – des facteurs génétiques, 2) - des événements précoces ; 3) - des facteurs environnementaux tardifs : stress, environnement, événements graves etc..



- La résilience

La résilience correspond à une capacité chez certains sujets à réussir, à vivre, à se développer en dépit de l'adversité. Ils sont capables de changer le regard sur le malheur et, malgré la souffrance, à chercher la merveille. Boris Cyrulnik relate le cas d'enfants qui ont su triompher d'épreuves immenses et se faire une vie d'homme, malgré tout. Le malheur n'est jamais pur pas plus que le bonheur (Boris Cyrulnik, un merveilleux malheur, O Jacob)

- Prise de risque, abus de substance, d'aliments

L'abus de substance peut être considéré comme un trouble de l'appétit, avec un appétit excessif pour la boisson, la nourriture, le sexe, le tabac, le jeu et certaines drogues incluant l'héroïne, la cocaïne et le cannabis. Inversement, comme pour le jeu pathologique, l'abus de substance peut être lié à un défaut de réactivité du système mésolimbique.

L'action addictive du tabac opère à travers les récepteurs nicotiques/acétylcholine distribués le long des neurones dopaminergiques des régions du cerveau impliqués dans les processus d'autostimulation et le système de récompense. Des études d'association ont démontré l'implication de plusieurs gènes dans différents aspects de l'addiction au tabac: - *récepteurs cholinergiques nicotiques*: CHRNA2, CHRNA4 – *voie dopaminergique* : DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, SLC6A3/DAT1- – *voie sérotoninergique*: SLC6A4/5HTTLPR, 5-HT2C5-HT2A, TH, TPH - *voie adrenergique* : DBH, MAOA, MAOB, ACE, ADRA2C, ADRB2, - *récepteurs opioïdes, cannabinoïdes* : OPRM1, CNR1 - *autres* : CCK, BDNF, CD14R.

4) Autres systèmes et réseaux de gènes impliqués dans la dépendance

De nombreux autres réseaux de gènes peuvent être impliqués directement ou indirectement : ces réseaux s'étendent à de nombreux autres comme celui de la variabilité de réponse au stress : CRH1, DRD2 (alcool), CRH2 (dépression), ou aux goûts, aux odeurs, ou bien directement ou indirectement à la susceptibilité à l'obésité etc...: CCK (dépendance), DRD2, LEP, etc..

L'héritabilité du nombre de cigarettes fumées est importante (85%) et associée à certains variants : CYP2A6 lent (-), ADRB2 16Arg (+), ACE I/I (+), DBH G/G (-), MAOA T (+), DRD148A/A et 48GG (+), DRD2 A1 et B2 (+). Les variants de gènes impliqués dans l'initiation comprennent: CHRNA4, DRD2, DRD5 (-), SLC6A3 9 (-), TPH, MAOA (hommes), 5HTTLPR, et dans l'âge d'initiation: DRD2 A1 et B2 (+) et TPH AA (+). Mais à ce jour peu d'interactions gène-gène ont été décrites (DRD2 et SCL6A3, DRD2 et MAOB, DAT1, DBH et MAOA).

5) Pharmacogénétique de la réponse aux traitements du tabagisme

La pharmacogénétique /génomique qui étudie les variations de réponses aux médicaments a fait son apparition au milieu du XX siècle. Un grand nombre de gènes impliqués dans le métabolisme des médicaments et leurs mécanismes d'action ont été identifiés et des polymorphismes ont été mis en évidence et caractérisés. Malgré des avancées considérables l'application de la pharmacogénétique en médecine courante reste essentiellement limitée à certaines chimiothérapies. Pourtant alors que les preuves de concept sont solidement établies, les freins semblent être non seulement d'ordre économique et réglementaire mais pourraient surtout demander une formation à des concepts considérés comme difficiles, voire même se heurter à des tabous dès lors qu'il s'agit de génétique.

Pourtant le coût des tests génétiques n'a rien d'exorbitant par rapport à d'autres pratiques et le rapport coût bénéfique est nettement favorable.

Ainsi il est aujourd'hui reconnu que le traitement de patients atteints de cancer par l'azathioprine comporte des risques liés à leur équipement enzymatique en TPMT (thiopurine methyltransferase). Une mutation dans ce gène est responsable, chez les homozygotes, d'une myélotoxicité. De plus, 30% des hétérozygotes sont capables de développer aussi une myélotoxicité. Un génotypage préalable permet d'identifier ces individus, d'adapter le dosage de la chimiothérapie et ainsi d'éviter des accidents.

Les anticoagulants oraux anti-vitamine K (AVK) constituent la première cause d'agents iatrogènes en France en raison de l'étroit index thérapeutique et des risques de saignement. La grande variation interindividuelle dans la réponse aux AVK est en partie génétiquement déterminée. Le principal enzyme responsable du métabolisme des AVK est le cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) hépatique. Un autre enzyme la Vitamine K epoxide reductase complex subunit I (VKORC1), est l'enzyme clé dans le cycle de la vitamine K, cofacteur requis pour l'activation des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants, et est l'enzyme cible de l'inhibition par les AVK. Les variations génétiques affectant à la fois le CYP2C9 et VKORC1 sont associées à une variabilité dans la réponse aux drogues et peut expliquer les différences de doses nécessaires. Le génotypage des variants de CYP2C9 and VKORC1 avant l'initiation du traitement peut permettre aux cliniciens de développer des protocoles de dosage et d'identifier les sujets qui ont un risque plus élevé de saignement.

Si les principes de bases sont les mêmes, la pharmacogénomique et la nutrigenomique présentent de grandes différences : Les médicaments ne sont pas, comme les aliments des mélanges de substances dont les rapports

varient, par exemple pour les plantes en fonction de la variété ou des conditions climatiques. Les doses de médicaments sont beaucoup plus élevées que celles des nutriments et la durée du traitement peut être limitée dans le temps. Les doses faibles n'empruntent pas toujours les mêmes voies pour agir que les fortes doses. La génétique de la dépendance au tabac - avec les milliers de composés présents dans le tabac et transformés par la combustion et le mode d'ingestion - se trouve à l'interface entre la nutriginétique et le pharmacogénétique.

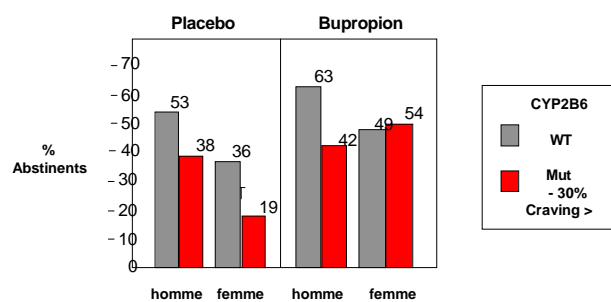
Les données concernant la réponse aux différents types de traitement du tabagisme devraient permettre d'envisager des traitements personnalisés plus efficaces. Quelques exemples illustrant différentes possibilités sont décrites ci-dessous

Les traitements par les substituts nicotiques pourraient bénéficier du génotypage de gènes comme DRD4 ou CYP2A6. Les fumeurs déprimés, homozygotes pour les allèles courts du gène du récepteur D4 de la dopamine (DRD4) sont meilleurs répondeurs aux traitements substitutifs à la nicotine que ceux possédant les allèles longs.

L'inhibition de CYP2A6 pourrait être utilisée pour réduire la consommation de tabac et l'apparition des substances cancérogènes dérivées du tabac. En effet, l'utilisation par voie orale d'inhibiteurs (traylcypromine, methoxysalen) réduit la consommation de tabac comme cela a été observé chez les sujets porteurs d'allèles défectifs. De plus, les sujets porteurs d'allèles dupliqués (métaboliseurs rapides) pourraient également bénéficier de cet effet inhibiteur.

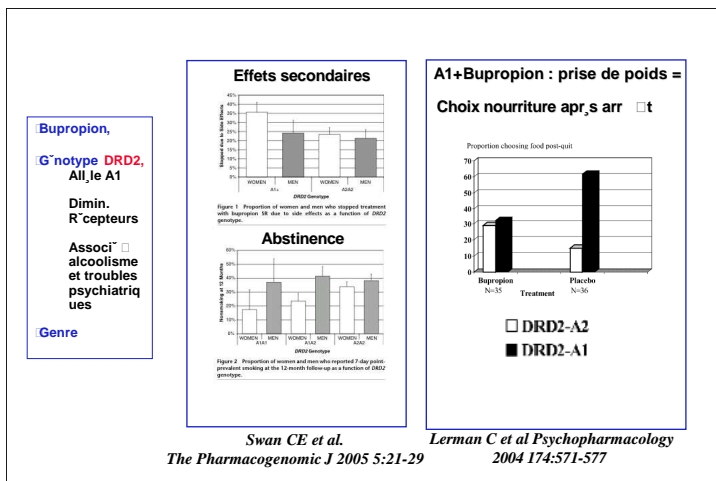
Le bupropion est un antidépresseur qui inhibe la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. Les traitements utilisant le bupropion ou d'autres antidépresseurs pourraient bénéficier du génotypage de gènes comme CYP2B6, DRD2, DAT1/SLC6A3-9, SLC6A3-9 + DRD2.

Le gène CYP2B6 a été impliqué à la fois dans la pharmacocinétique du Bupropion et dans le métabolisme de la nicotine. La nicotine, à fortes concentrations, est métabolisée par CYP2B6 dans le foie, induit CYP2B6 dans le cerveau de rat et est associée à des taux élevés de CYP2B6 dans le cerveau chez l'homme. L'allèle 1459T du polymorphisme C1459T associé à une activité diminuée est présent chez 30% des Caucasiens. Il est donc possible que des variations dans ce gène affectent la variabilité de réponse au Bupropion. Au cours d'une étude 426 sujets fumeurs d'origine caucasienne européenne consultant pour s'arrêter de fumer ont reçu du bupropion ou un placebo. Les fumeurs porteurs de l'allèle déficient présentaient des symptômes de craving plus accentués et montraient plus de rechutes (X 1,5 femmes). Ces effets étaient modifiés par une



(Lerman Pharmacogenetics 2002 12:627)

interaction genre x génotype x traitement, le bupropion atténuant les effets du craving liés au génotype plus accentués chez les femmes porteuses de l'allèle muté (19 sujets abstinentes avec placebo versus 54 avec bupropion). L'effet sur l'arrêt ne semble pas lié aux niveaux plasmatiques de l'hydroxybupropion.



Il existe également des interactions gène x environnement pour l'abstinence et les effets secondaires. Les proportions d'hommes et de femmes qui ont arrêté le traitement au bupropion en raison d'effets secondaires dépendent d'un polymorphisme dans le gène du récepteur à la dopamine D2 (DRD2). L'allèle A1 est associé à une diminution des taux de récepteurs, est associé à l'alcoolisme et à des troubles psychiatriques. Cet effet est surtout significatif chez les femmes. On retrouve aussi cet effet après sevrage sur la prise de nourriture et donc le risque de prise de poids.

Si ces travaux sont confirmés, le génotypage de CYP2B6 (et d'autres gènes comme SLC6A4, DAP1, SLC6A3) pourrait permettre un traitement plus adapté au terrain génétique de l'individu, en tenant compte aussi du genre.

Bilan des approches génétiques

Jusqu'à présent l'ensemble des études n'a porté que sur un petit nombre de gènes (1 à 3) et n'a exploré qu'une petite partie des gènes/voies candidats possibles. Il faut aussi désormais tenir compte des nouvelles connaissances sur le génome, de sa séquence et de son organisation et des quelques études récentes qui commencent à exploiter ces nouvelles données.

Afin de réconcilier les controverses et incohérences des études précédentes et de déterminer le rôle et l'impact respectif des différentes voies candidates et de leurs interactions avec des facteurs environnementaux/comportementaux, il faudra génotyper les sujets étudiés, non plus en se contentant d'étudier :

1. un seul polymorphisme (fonctionnel?) par gène, mais en étudiant des haplotypes (des combinaisons d'allèles au niveau d'un même gène) bien caractérisés et représentatifs du groupe ethnique considéré
2. un seul gène, mais en étudiant tous les gènes appartenant à cette même voie ex. : voie dopaminergique
3. une seule voie, mais en étudiant plusieurs gènes appartenant à différentes voies métaboliques, de neurotransmission ou de signalisation afin de détecter des interactions entre des gènes appartenant à différentes voies et par conséquent des interactions entre ces voies;
4. un seul genre/âge, mais en incluant les deux genres, à des âges différents puisque les gènes/voies impliqués peuvent être différents;
5. le risque relatif (RR ou OR), mais aussi la part de la variance génétique à la fois seule et en combinaison avec d'autres facteurs génétiques et en interaction avec des facteurs environnementaux et/ou des comportements délétères ou protecteurs
6. Pour la majorité des études, la fraction (r^2) de la variance ne dépassait pas 0,02 pour la plupart des gènes.

III – Prévention ou traitement personnalisés : pour une éthique de la prédiction

Idéalement les deux supports de la variabilité interindividuelle devront être pris en compte simultanément. Or si la séquence de l'ADN est facilement accessible, il n'en est pas de même pour les marques

épigénétiques très souvent tissu-spécifique. Les tests génétiques se pratiquent sur l'ADN et sont donc praticables à partir de cellules facilement accessibles – sang, frottis buccal, cheveux -. Pour les tests épigénétiques il ne sera pas toujours possible d'avoir accès aux tissu(s) pertinent(s) qui exprime(nt) l'anomalie recherchée.

A - Les tests génétiques basés sur la séquence de l'ADN

Contrairement aux maladies monogéniques rares, les traits ou maladies communes (ex la réponse aux nutriments) ne dépendent pas d'un seul gène mais d'assortiments variables de plusieurs gènes ayant chacun un faible impact. On ne sait pas encore si une pathologie est associée à un petit nombre de gènes délétères ayant un impact important ou d'un grand nombre de gènes à faible impact ou des deux à la fois selon l'individu.

Certains sujets sont simplement plus vulnérables que d'autres à certaines pratiques nutritionnelles / addictionnelles. D'autres, sont plutôt protégés.

L'identification des gènes impliqués dans la dépendance au tabac ouvre de nouvelles perspectives dans la prise en charge du tabagisme. Mais il faudra tenir compte non seulement des habitudes passées et actuelles de l'individu, qui influencent - de manière transitoire ou permanente - l'expression de ses gènes mais aussi des variations dans la séquence de ses gènes. On connaît aujourd'hui des centaines de polymorphismes de gènes associés à la variabilité de susceptibilité et de vulnérabilité à certains agents environnementaux, mais aussi à la variabilité de réponse à un aliment, aux régimes, aux traitements, à l'exercice physique etc.

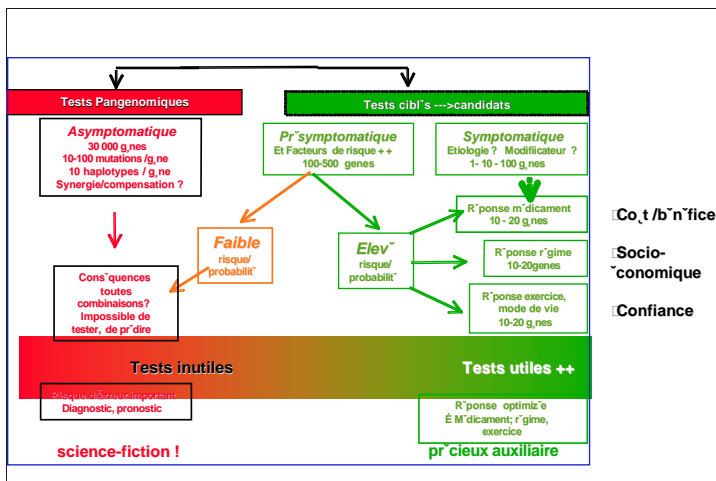
Des assortiments divers de variants de ces gènes, aggravants et protecteurs, représentent des facteurs de susceptibilité à la maladie et expliquent la variabilité de réponse des individus à différents types de traitements. Du fait de leur nombre et de la complexité des interactions avec l'environnement, des tests génétiques ne pourront pas, à eux seuls, servir d'outil de prévention mais ils devraient permettre de préciser le risque d'un sujet à risque et donc de compléter les éléments de l'histoire familiale. Ces tests devraient surtout être utiles pour proposer à chacun le traitement médicamenteux, ou tout autre type de prise en charge qui lui convient le mieux pour ralentir voire prévenir la dépendance chez les personnes à risque et pour traiter plus efficacement les patients.

De la science fiction à de précieux auxiliaires

- Des tests génétiques pangénomiques : la science fiction

En matière de tests génétiques, nous sommes encore au stade du défrichage. Nous « croyons connaître » une toute petite fraction de la partie émergée de l'iceberg. Bien que la séquence d'ADN complète d'un homme, celle du chercheur Craig Venter, un des grands pionniers du séquençage du génome humain, vienne d'être publiée dans la revue PloS Biology pour une poignée-de-millions-de- dollars, cela relève là encore de la science-fiction pour le commun des mortels.

Et d'ailleurs que ferait t-il de ce savoir ? Il n'est absolument pas réaliste de penser que « *bientôt chaque enfant aura à la naissance « sa carte à puce » contenant son profil ADN* ». A partir des 30.000 gènes pouvant posséder 10 à 100 mutations chacun, il est en effet impossible de tester et de prédire toutes les combinaisons possibles. Même si cette étude de la totalité du génome, étude pangénomique, était envisageable pour d'autres individus dans un avenir proche l'interprétation de toutes ces données resterait impossible. De tels tests sont d'ailleurs totalement inutiles en ce qui concerne une prédiction ou un pronostic : ils entraîneraient un risque phénoménal d'erreur, quasiment de 100%. Il faudrait de plus réaliser, chez tous les individus, des études fonctionnelles des gènes et assortiments de gènes en y intégrant les variations liées à l'environnement, aux comportements...



- Des tests génétiques - oui peut être mais bien ciblés

Du fait de leur nombre et de la complexité des interactions avec l'environnement, des tests génétiques ne pourront pas, à eux seuls, servir d'outil de prévention mais ils devraient permettre de préciser le risque d'un sujet à risque et donc de compléter les éléments de l'histoire familiale (agrégation familiale, tabagisme passif, haut niveau de sensibilité à un produit chimique dans le cas d'exposition professionnelle, etc.) et d'orienter de manière personnalisée vers un régime alimentaire ou une chimiothérapie plus efficaces en minimisant le risque d'effets indésirables.

Chez un patient qui n'a pas de parent obèse par exemple, il est exclu d'aller rechercher tous les gènes éventuellement impliqués dans l'obésité pour essayer de savoir si ce patient a un risque d'obésité ; en revanche, chez un patient dont les deux parents sont obèses et qui a 80 % de risque d'être lui-même obèse ou chez un patient dont un parent est obèse et qui a 40 % de risque d'être lui-même obèse, la génétique va probablement permettre d'affiner les données fournies par la clinique et la biologie. En revanche, des tests ciblés sur certains gènes apportent un espoir. Ils permettraient de savoir avec précision quelles sont par exemple les voies métaboliques ou les systèmes perturbés. Savoir quels sont les gènes défectueux dont a hérité le patient devrait permettre de mieux évaluer l'importance du risque pour ce patient et, s'il présente déjà des signes pathologiques, de le traiter plus efficacement. Mais nous ne sommes pas encore là !

- Des traitements et régimes adaptés au terrain génétique du patient

Chez un sujet à risque ou présentant déjà des symptômes, les données de tests génétiques ciblés comportant l'étude non pas de tous les gènes mais d'un certain nombre de gènes susceptibles d'être impliqués dans l'étiologie de sa maladie vont permettre de préciser les voies physiopathologiques impliquées. Les résultats de ces tests ciblés permettront alors de choisir des médicaments qui agiront plutôt sur une voie métabolique ou un système biologique que sur un autre et seront de ce fait plus efficaces.

L'étude de certains gènes pourra également permettre de savoir par exemple, pour un individu obèse donné, si un exercice intense est nécessaire ou bien si un exercice modéré est suffisant. Un certain nombre de variants de gènes associés à de plus ou moins bonnes réponses commencent à être connus. Chez certaines femmes possédant un variant particulier d'un gène (GNB3) ou une association de variants de gènes qui agissent dans le même sens, l'exercice et l'intensification de l'exercice vont être efficaces ; ils ne le seront pas chez les autres, il ne sera donc pas nécessaire de les inciter à faire plus d'exercice.

De plus des polymorphismes génétiques peuvent modifier l'effet du tabac ou de l'alcool, rendant ainsi certaines personnes plus susceptibles que d'autres (tabagisme passif).

En testant des patients pour un petit assortiment de gènes, on pourra déterminer quels sujets devraient répondre à un régime plutôt pauvre en graisses saturées, alors que pour d'autres patients, c'est la quantité totale de graisses qui sera importante.

Sur tous ces paramètres, médicaments, régimes, exercice physique, la génétique pourra donc donner des indications très utiles et conduire à prescrire (ou proscrire) des traitements, des régimes mieux adaptés, plus personnalisés.

- Perspectives

Il devrait alors être possible, grâce à la définition de jeux appropriés des marqueurs génétiques à étudier de :

1. détecter les enfants à haut risque de devenir dépendants au vu d'un contexte familial suggérant une vulnérabilité génétique; cet aspect reste très hypothétique. Mais on peut espérer que des profils multigéniques expliquant, ensemble, une fraction plus substantielle de la variance offriront la possibilité de classer les patients en différents sous-types qui dépendront de l'étiologie moléculaire de leur comportement vis à vis du tabac.
2. mieux planifier l'arrêt et une abstinence durable ;
3. proposer des stratégies plus efficaces pour soulager les patients des symptômes du sevrage ;
4. prescrire en première intention la meilleure approche thérapeutique et/ou psychologique pour aider les patients fumeurs présentant une co-morbidité (Walton, 2001);
5. concevoir des stratégies de communication plus personnalisées destinées à améliorer et à mieux cibler les messages sur les dangers du tabac pour des sous-types reconnus de fumeurs (fonds génétiques, stades, age, genre, groupe ethnique traits de personnalité, troubles cognitifs) etc.. et de proposer des stratégies adaptées de remplacement pour compenser un défaut métabolique ou la dépendance à la récompense etc.. (sports etc..)

Mais nous ne sommes pas encore là !

Pour une utilisation raisonnée et raisonnable des tests

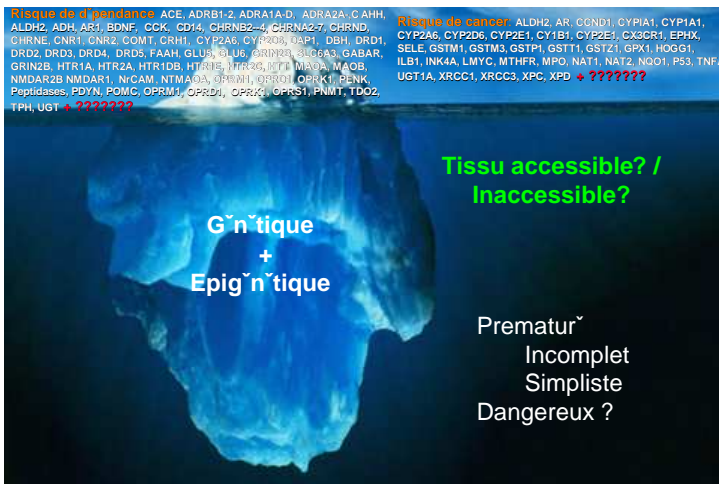
Bien que les exemples de discrimination basée sur la connaissance d'un risque dans le cas d'une maladie monogénique soient vraiment rarissimes, la crainte des tests génétiques perdure. Pourtant les risques de discrimination basée sur la connaissance de ces assortiments de variations génétiques dans les affections polygéniques n'ont rien à voir avec la situation des maladies monogéniques. Chaque variant génétique ne contribue que pour une faible part à l'héritabilité (1 % à 5 %) ; le nombre de variants de gènes nécessaires peut varier ; un effet synergique ou antagoniste peut exister ; ces variants communs sont aussi présents chez des sujets non atteints ; enfin certains facteurs environnementaux sont nécessaires à l'expression de l'effet délétère.

Mais ce n'est pas parce qu'une personne possède des variants de gènes qui confèrent une certaine vulnérabilité vis-à-vis de l'obésité ou du diabète que cette personne développera la maladie ; elle possède des gènes de susceptibilité mais aussi des gènes protecteurs en nombre et de poids variables qui ne sont pas forcément décelés parce qu'on ne peut pas tester tous les gènes. Et inversement ce n'est pas parce qu'elle n'a pas les « mauvais » variants de gènes qu'elle ne développera pas la maladie. Mais il ne faut pas pour autant se priver d'outils qui pourront être utiles pour personnaliser et améliorer la prise en charge des patients.

La génétique n'est donc pas une épée de Damoclès, c'est plutôt un espoir puisqu'avec l'identification de certains variants de gènes ou de profils épigénétiques particuliers on pourra envisager l'utilisation de substances ou une alimentation plus adaptée qui agissent sur ces gènes et qui en modifient le fonctionnement. On pourra aussi essayer d'inciter les patients à changer les comportements qui interfèrent de manière plus délétère avec le fonctionnement de ces gènes ?

- Des tests incomplets et prématurés

Mais nous ne sommes pas encore là !



Encore faudrait-il que l'on ne propose pas de manière totalement prématurée, de tester les polymorphismes des quelques gènes connus, à ce jour, pour être impliqués mais qui ne sont malheureusement que la partie émergée de l'iceberg.

Pour des raisons commerciales évidentes, on voit en effet apparaître des propositions de tests basés, individuellement, sur des publications scientifiques ...hors de tout soupçon bien sûr !. Il sera difficile pour des patients non avertis de pressentir l'arnaque dans ce « scientifiquement prouvé ». Il y a là un véritable travail d'information honnête destiné au grand public et aux personnels sociaux et de santé concernés reste à mettre en oeuvre.

La partie émergée de l'iceberg : quelques gènes candidats pour la dépendance au tabac

- Enzymes/récepteurs du métabolisme des xénobiotiques (drogues, médicaments, nicotine, alcool, etc..) exprimés dans le cerveau et/ou métabolisant des substances importantes pour le métabolisme et la neurotransmission comme la nicotine, la methoxytryptamine, les stéroïdes ABCC1, ALDH2, ADH, CY1A1, CY1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A5, FMO3, UGT1A1 etc..

- Facteurs de transcription, enzymes (synthèse, dégradation), récepteurs et transporteurs pour les voies suivantes :

Nicotinique cholinergique : CHRNB2, CHRNA4, CHRNA 6, CHRNA 7, CHRM2 etc..

Dopaminergique: NURR1, NURR77, Pt3x, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, SLC3A3/DAT1, AADC, COMT, TH, MAOA, MAOB, ACE, VMAT1 et VMAT2, OCT1-OCT3 etc .. *Adrénurgique et autres monoamines* ADRA1A-D, ADRA2A-C, ADRB1, ADRB2, ADRB3, DBH, PNMT, NET, COMT, (MAOA, MAOB, DBH) etc ..

GABAergique : GABRA1, GABRA 3, GABRA 5, GABRB1, GABRB 3, GABRB 5, GAD2 etc..

Serotoninergique : Mash-1, Phox-2, HTR1DB, HTR1E, HTR1A, HTR2A, HTR2C, TDO2, HTT/SLC3A4, TPH1, TPH2 etc ..

Glutamatergique, NMDA : Glutaminase, Gln Synthétase, Asp-Amino Transférase, GDH, GABA-Amino Transférase, NMDA (NR1, 2A-2D) NMDAR2B (GRIN2B), NMDAR1, GLU5, GLU6 mGluR1-R8, AMPA (GluR1-R4) EAAT1-EAAT5, hXT1, hXT2, VG2, VG3, Kaïnate (GluR5-R7, KA1, KA2) etc ..

Opioides : PENK, POMC, PDYN, OPRM1, OPRD1, OPRK1, OPRS1, MME etc ..

Cannabinoïdes : CNR1, CNR2, FAAH etc ..

Neuropeptides : CCK, IFNG, CD14 , CRH1 etc ..

Neurotrophines : BDNF, GDNF, NPY etc ..

Gènes affectant divers neurotransmetteurs/hormones : AR1, NOS, ADOA2A, CYP19, ESR1, INS

-Autres gènes :

ACP1, PNMT, PDYN, PSAP, AMPEP, NEP (MME), NAT1, NAT2, CPE etc ..

- Un exemple à ne pas suivre : les régimes type « groupes sanguins » !

L'appartenance à un groupe sanguin est codée par des gènes. Chaque groupe sanguin dépend des antigènes présents à la surface des cellules sanguines, codés par ces gènes. Certains composés chimiques présents dans les aliments pourraient réagir avec ces antigènes, causant des dommages à l'organisme. Ainsi, à chaque groupe sanguin pourrait correspondre une alimentation appropriée et différente.

Ces régimes reposent sur l'idée que les groupes sanguins se sont différenciés au fil des millénaires de manière parallèle à l'évolution des pratiques alimentaires. Sommairement, selon cette hypothèse, les gens du groupe O - le seul groupe sanguin présent du temps des hommes chasseurs-cueilleurs - toléreraient mal les produits laitiers et céréaliers et devraient consommer beaucoup de protéines animales (la chasse !). Le groupe sanguin A, qui est apparu au moment de la découverte de l'agriculture, appellerait une alimentation végétarienne. Les hommes et les femmes du groupe B – trouvé d'abord chez les peuples nomades - pourraient consommer une plus grande variété d'aliments, de même que ceux du groupe AB.

Les bases scientifiques, très simplistes, de ces régimes ne sont absolument pas établies. Et même si elles étaient amenées à l'être, il serait impératif que les différents régimes soient testés et validés sur des populations différentes avec un nombre significatif d'individus, car certains interdits arbitraires peuvent s'avérer dangereux pour la santé.

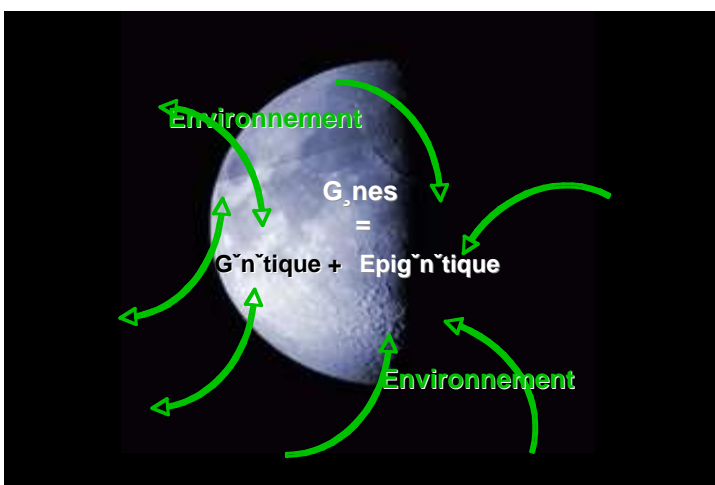
Quoiqu'il en soit, il serait bien étonnant que nous soyons répartis en 4 types de mangeur seulement à travers le monde ? Compte tenu de l'évolution des groupes humains depuis des millénaires d'autres variants de gènes sont nécessairement apparus pour étoffer cette rudimentaire diversité.

B – Des test basés sur l'expression des gènes

Mais les tests génétiques basés sur la seule séquence de l'ADN ne nous renseignent que partiellement sur le statut de vulnérabilité ou de protection d'un individu. L'état de sa chromatine au niveau de certains gènes et de certains tissus peut aussi le protéger ou le rendre vulnérable c'est à dire renforcer ou contrecarrer la prédisposition génétique. Les deux supports de la variabilité interindividuelle doivent donc être pris en compte simultanément

- Une difficulté majeure : comment accéder aux marques épigénétiques dans le le(s) tissu(s) concerné(s) par la pathologie

Il faudrait donc aussi pouvoir accéder aussi à cette connaissance. Or si la séquence de l'ADN est facilement accessible, il n'en est pas de même pour les marques épigénétiques et leurs conséquences, très souvent tissu spécifique. Mais il ne sera pas possible d'obtenir une biopsie de cerveau, de cœur, de foie ou de pancréas pour d'évidentes raisons éthiques : la "face cachée de la lune" le restera dans bien des cas encore longtemps.



Grâce aux puces à ADN, il devrait être possible de prendre des séries de photographies instantanées des panoramas que constituent à un instant donné l'expression de centaines de gènes dans un tissu accessible. Il sera alors possible d'en déduire, selon l'étiologie, le potentiel à réagir d'un individu à tel ou tel type de

régime/traitement/exercice. Mais à condition que le(s) tissu(s) concerné(s) par la pathologie soi(en)t accessible(s) !

- L'objectif des recherches : la partie immergée de l'iceberg

L'objectif des recherches en cours est, d'une part, d'identifier les gènes concernés par ces altérations épigénétiques et, d'autre part, de déchiffrer le message des différents profils épigénétiques. Mais avant d'envisager une intervention préventive ou curative ciblant ces modifications épigénétiques, il faudra identifier les voies et les gènes candidats, savoir quelles sont les modifications impliquées et si elles sont verrouillées ou au contraire réversibles et, enfin, connaître précisément les fenêtres de programmation. Ça ne se fera pas en quelques jours, la tâche est incommensurable!

Consignées sous la forme d'un article paru dans le British Journal of Nutrition, les objectifs des recherches en génomique sont clairement présentés : il s'agit de réunir un vaste ensemble multidisciplinaire de chercheurs à travers le monde afin de :

1. Mettre en commun et harmoniser les données (biobanque)
2. Étudier de plus grandes populations (puissance statistique)
3. Définir les haplotypes à étudier par tous
4. Contrôles génomiques (mesure de la stratification des populations)
5. Améliorer les analyses et la description des phénotypes
6. Homogénéiser le recueil et la vérification des déclarations de prises alimentaires
7. Saisir le champ et la portée des autres variables environnementales
8. Intégrer les différents niveaux de données (culture, animal, homme)
9. Intégrer les conséquences des différences physiopathologiques, l'âge, le sexe.

...la tâche est pharaonique !

- Réduire les écarts entre données de la science et pratiques médicales et sociétales

A terme, l'accumulation des connaissances en nutriginétique et en nutriginomique devrait nous permettre, par l'utilisation d'algorithmes, de déterminer des profils plus fiables correspondants à des sujets à risque ou protégés, ou des sujets bons ou mauvais répondeurs. Ensemble, les deux types de tests - génétique/épigénétique - devraient surtout être utiles pour proposer à chacun le traitement médicamenteux, le régime alimentaire ou le type d'activité physique qui lui convient le mieux pour ralentir voire prévenir l'apparition de la maladie chez les personnes à risque et pour traiter plus efficacement les patients.

Une fois ces données acquises par ces approches il faudra tenter de réduire les écarts entre données de la science et pratiques médicales.

Mais pour cela il aura été nécessaire au préalable de prendre en compte certains aspects: 1) des aspects éthiques et sociétaux : « désanctuariser » la génétique, les tests génétiques, aborder les questions délicates que peuvent être les recrutements éthiquement et culturellement sensibles de populations spécifiquement touchées par une affection - les négliger est aussi discriminatoire !; avertir le citoyen du caractère purement malhonnête de certains tests commerciaux coûteux, prématurés et inutiles ; 2) – des aspects sociaux-économiques : mesurer l'efficacité des applications, le rapport coût/bénéfice, pour faire des choix politiques pertinents ? Il y a peut-être des risques beaucoup plus grands qui ne sont même pas abordés. Former les médecins, le public, et l'administration.

Et rappeler à quelques médias peu scrupuleux certaines bases de déontologie.

=====

Ci après, en annexe, gènes ayant une relation avec les comportements, en particulier tabagique, avec les enzymes qu'ils contrôlent.

Symbole	Gène	Dépendance au tabac	Traits de personnalité – Troubles psychiatriques - Polyconsommation
Métabolisme de la nicotine			
CYP2A6	Cytochrome P4502A6	Quantité de cigarettes, capacité à s'arrêter, cancer du poumon. Importantes variations ethniques (13 polymorphismes)	
CYP2E1	Cytochrome P450 2E1	Taux de cotinine urinaire (fumeurs intermédiaires)	
CYP2D6.	Cytochrome P4502D6 :	Arrêt : pas de relation sauf ultramétaboliseurs	Métaboliseurs lents : Traits de personnalité
CYP1A1.	Cytochrome P4501A1 :	Cancer du poumon avec GSTM1 nul	
UGT	N-glucuronidation (UGT?) et O-glucuronidation (UGT?)	Polymorphisme du taux de cotinine sérique chez les noirs	
GSTA1	Glutathion transférase A	Risque de cancer colorectal	
CHRNA4	Nicotinic acetylcholine receptor α 4 subunit		Pas ADHD (attention deficit hyperactivity disorder)(Cfo1), mais problème d'inattention (SNP Intron 5'), jeu pathologique, Alcool, IGE (idiopathic generalized epilepsies). AD : avec CHRNA3
CHRNA7	Nicotinic acetylcholine receptor α 4 subunit		Schizophrénie : analyse de liaison 15q14, analyse d'association, inhibition p50 (variants du promoteur)
CHRNA2	Nicotinic acetylcholine receptor β 2 subunit	Pas initiation, pas progression à la dépendance nicotine (4 polymorphismes et haplotypes)	Dépression. Pas idiopathic generalised epilepsy (IGE). ADFLE (Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy)
CHRM2	Cholinergic muscarinic 2 receptor	Non sensible à la nicotine	Cognition, dépression majeure (femmes) (A1890T 1/1)
Voie dopaminergique			
TH	Tyrosine hydroxylase	Pas tabagisme	Bipolaire
DRD1	Dopamine receptor D1	Quantité de cigarettes (effet additif de DRD1 et DRD2)	Tourette (TS), alcool, comportement sexuel, polyconsommation, bipolaire (liaison). Jeu pathologique

DRD2	Dopamine receptor D2	Quantité de cigarettes, age tabagisme, <i>DRD2-A2</i> : moins fumeurs <i>DRD2-A1</i> : fumeur diminue p300 Ethnie ; analyse de liaison négative	SCZD, P300, alcool, polyconsommation, jeu pathologique, ADHD, comportement sexuel, diminution du métabolisme cérébral du glucose (<i>A1</i>), glucose bingeing, schizoid/avoidant, comportement antisocial, alcoolisme stress dépendant (<i>A1/A1</i>), récompense, recherche de nouveauté, extravagance Interaction avec LEP et IMC, troubles psychiatriques (femmes), anovulation, fécondité, obésité, taille.
DRD3	Dopamine receptor D3		Cocaine, drogue et schizophrénie (<i>Ball homo</i>), recherche de sensation
DRD4	Dopamine receptor D4	Tabagisme, cues, craving, sevrage, réponse aux TSN (<i>VNTR > 7 allèles</i>) Tabagisme maternel facteur de risque pour ADHD;	Abus de drogues, transcendance spirituelle, jeu pathologique, impulsivité, compulsivité, conduites addictives, substance, TOURETTE, ADHD, recherche de nouveauté (<i>VNTR 48bp > 7 allèles</i>)
DRD5	Dopamine receptor D5	Tabagisme initiation (<i>4 polymorphismes</i>), pas progression	ADHD
DBH	Dopamine β hydroxylase	Quantité de cigarettes (<i>1368A, plus</i>)	ADHD, TOURETTE. Effets additifs et soustractifs : DRD2, DBH, DAT1
SLC6A3/ DAT1	Dopamine transporter	<i>VNTR SLC6A3-9</i> : moins fumeurs, age tabagisme, longueur des arrêts	ADHD, réponse traitement comportements schizoïde/évitant, jeu pathologique. Recherche de nouveauté, de récompense (<i>VNTR SLC6A3-9</i>)
ACE	Angiotensin converting enzyme	Quantité de cigarettes (<i>///, plus élevée</i>)	
BDNF	Brain derived neurotrophic factor		Tour du génome : réponse thérapeutique SCZD. Polyconsommation (<i>172-176 allèles protecteurs</i>)

Voie sérotoninergique

TPH	Tryptophan hydroxylase	Tabagisme age (<i>TPH C779A AA plus tôt</i>), initiation, pas progression	Impulsivité, hostilité, suicide. Jeu pathologique
HTR1A	5 hydroxytryptamine receptor 1A		ADHD, (<i>C-1018G</i>), pas jeu pathologique
HTR1B	Serotonin receptor 1B (1D ^{II})		Aggressivité (KO souris), alcoolisme antisocial. Pas schizophrénie (<i>14 polymorphismes</i>). Migraine (sumatriptan). Pas jeu pathologique. Alcoolisme antisocial, tentatives de suicide, OCD
HTR2C	5 hydroxytryptamine receptor		Pas alcoolisme. Jeu pathologique <i>Cys23Ser</i>
HTR2A	5 hydroxytryptamine receptor		Pas jeu pathologique <i>His452Tyr 5-HT_{2A}</i> ADHD

SLC6A4/ 5HTTLPR	Serotonine transporter	Tabagisme (5-HTTLPR L) , age, initiation, persistance, arrêt (S/S plus difficile) addiction précoce (10/10)	Neuroticisme, anxiété, dépendance alcool (allèle S), ADHD, opioïdes (hommes), degré d'émotivité (S). Jeu pathologique
TDO2	Tryptophan dioxygenase 2,3-		ADHD, TOURETTE, polyconsommation
Voie adrénérquique			
COMT	Cathechol O methyl transferase	Pas tabagisme 1947A/G	ADHD, héroïne
MAOA	Monoamine oxidase A	Quantité de cigarettes (MAOA 1460C) (moins), tabagisme (femmes), initiation (hommes), FTND (≥ 6 / <6) plus élevé avec 4 répétitions,	ADHD (voie adrénérquique > voies sérotoninergique, dopaminergique) Neuroticisme, (TOURETTE, polyconsommation, Protection parkinson (Allèle G, hommes)
MAOB	Monoamine oxidase B	Quantité de cigarettes	Parkinson + tabac, genre
ADRA2C	Adrenergic receptor α 2 C		ADHD Jeu pathologique., lecture (TOURETTE), effets additifs : ADRA2A+ ADRA2C+ DBH
ADRB2	Adrenergic receptor β 2	Quantité de cigarettes	Tabagisme (Arg 16) augmente le risque d'asthme, susceptibilité au gain de poids avec LEPR et interaction avec exercice
ADRA2A	Adrenergic receptor α 2 A		ADHD, TOURETTE, irritabilité, hostilité, impulsivité, mémoire, symptômes externalisants (Allèle 2) anxiété, affectivité, schizoïde, somatisation, symptômes internalisants (Allèle 1)
PNMT	Phenylethanolamine N-Methyltransferase		(G-148A) perte de poids, Alzheimer précoce(G-148A, G-353A))
NET	Norepinephrine transporter		ADHD (Ala457 Pro)
Récepteurs opioïdes, cannabinoïdes			
OPRM1	Opioid receptor mu		Polyconsommation non spécifique(A118)
MME	Metalloendopeptidase, Neutral endopeptidase, enkephalinase		Anxiété, P300 diminuée (si allèles faible nombre répétitions (GTn)
PENK	Proenkephalin		Dépendance aux opioïdes (allèle $\geq 81bp$)
CNR1	Cannabinoid receptor		P300, polyconsommation plus élevé si (AATn ≥ 5)
FAAH	Fatty acid amide hydrolase		Polyconsommation, alcool (A/A C385A)
Autres			
CRH1	Corticotropin-releasing hormone		Alcool (souris)
NMDR1	N-methyl - D aspartate receptor		Jeu pathologique
GABAR3	GABA receptor 3		ADHD
NAT1	N-acetyl transferase 1		Abus de drogues modéré à sévère (NAT1*10)
PS1	Presenilin 1		Jeu pathologique

ACP1	Acid phosphatase 1, Protein tyrosin phosphatase		Dépression, ADHD TOURETTE (<i>nonA/nonA</i>), Protecteur contre hypertriglycértémie (<i>ACP1*A</i>)
CYP19	Aromatase Cytochrome P450 19		Troubles comportement
.ESR1	Estrogen receptor		Tr.comportement, anxiété (<i>SS, LS, LL</i>)
AR	Androgen receptor		ADHD, Agression, impulsivité, sexualité précoce, tr. comportement
INS	Insulin		Troubles comportement
CCK	Cholecystokinin	Dépendance nicotine (<i>allèle T C-45T</i>)	Troubles comportement
LEP	Leptin		Obésité et désordres psychiatriques associés, âge de la puberté, interaction avec DRD2
ALDH2	Aldehyde dehydrogenase		<i>ALDH2*2</i> protecteur / alcoolisme
ADH	Acohol dehydrogenase		Tour du génome : polyconsommation