
10

Contribution des facteurs génétiques

L'addiction aux substances psychoactives est un processus complexe impliquant des effets combinés liés à la pharmacologie des produits concernés, aux influences de la famille et des pairs, à la personnalité, à l'existence de troubles psychiatriques, au coût et à la disponibilité des produits, à l'influence des médias (publicité...), ainsi qu'à d'autres facteurs. L'intervention de facteurs génétiques est documentée de façon variée selon le type de substance.

Comme pour les autres produits toxicomanogènes, les individus ne sont pas égaux face aux dangers du tabagisme. À ce titre, la sensibilité aux effets aversifs de la nicotine varie d'un sujet à l'autre ; lors de la première exposition, certains sujets peuvent être moins réactifs aux effets néfastes de la nicotine et/ou peuvent être plus sensibles aux effets renforçants et devenir plus rapidement tolérants. Certains sujets arrivent à gérer une consommation ponctuelle, alors que d'autres deviennent rapidement des fumeurs réguliers. De plus, certains individus dépendants au tabac peuvent s'arrêter et maintenir une abstinence, alors qu'il s'agit d'une tâche insurmontable pour d'autres.

Les articles de Fisher parus en 1958 dans la revue *Nature* qui montraient, par la comparaison de la concordance entre jumeaux monozygotes et entre jumeaux dizygotes, que la propension à fumer était en partie héritée, suggéraient également que certains gènes pouvaient être liés à la fois à cette propension à fumer et au risque de cancer. Ainsi, l'idée que le tabagisme ne provoquait pas le cancer mais était une simple « corrélation » fut très controversée à l'époque et jeta probablement un certain discrédit sur les approches génétiques. Mais elle a tout de même eu le mérite de susciter de nombreuses études en Scandinavie, aux États-Unis puis en Australie.

Quarante trois études et revues comprenant des études de jumeaux, des études familiales et des études d'adoption ont abordé le risque de dépendance, en fonction du genre et de l'âge des sujets. Des méta-analyses récentes de plusieurs études de jumeaux et d'adoption ont fait le bilan, pour la dépendance au tabac, des rôles respectifs des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques qui se dégagent des différentes études (Heath et coll., 2002 ; Li et coll., 2003).

Ces travaux ont examiné différents aspects de la dépendance et montré que la part, et la nature, des facteurs génétiques n'étaient pas nécessairement les mêmes selon que l'on s'adressait à l'initiation, à la persistance et à la capacité de s'arrêter, à l'âge des sujets lors de ces différents stades, à leur genre, et à l'âge des cohortes puisqu'il existe des différences importantes selon la génération à laquelle les sujets appartiennent. Chez les femmes, depuis 1940, l'impact des facteurs génétiques a augmenté dans les cohortes les plus récentes, suggérant que les influences génétiques ont pris de plus en plus d'importance au fur et à mesure que les freins sociaux disparaissaient et qu'à côté de variables sociodémographiques, les terrains génétiques favorisant certaines dimensions de la personnalité doivent être pris en compte. Il ressort de ces études que, globalement, le risque d'être un fumeur régulier dépend, en moyenne, pour les hommes, de facteurs génétiques à hauteur de 61 %, et de facteurs environnementaux à hauteur de 39 %. Ces données sont très proches pour les femmes, avec 63 % et 37 %, respectivement.

Dans une optique de prévention, il faut également retenir le rôle très important des facteurs environnementaux (qui participent pour environ 40 %), et ceci est particulièrement vrai dans le cas des adolescents garçons pour qui le poids des facteurs environnementaux dans l'initiation est beaucoup plus important (environ 70 %) que dans le cas des adolescentes. Ces données nous renseignent donc bien sur ce qui doit être ciblé en matière de prévention selon que l'on s'adresse à l'initiation chez l'adolescent (facteurs environnementaux surtout) ou aux tentatives d'arrêt de l'adulte (facteurs génétiques plutôt). Des études sur les co-dépendances montrent indéniablement des mécanismes communs avec la dépendance à l'alcool, au cannabis..., avec des facteurs génétiques partagés par les addictions aux différentes substances mais aussi des facteurs génétiques différents (mais non encore identifiés).

Ces études épidémiologiques n'apportent cependant aucune indication quant à la nature des facteurs génétiques impliqués. Il est clair que les différentes composantes du tabagisme et de ses comorbidités reposent sur des assortiments de gènes à la fois communs et différents. Pourtant, le nombre de gènes impliqués dans chaque assortiment et leur poids relatif n'est pas connu, mais il est raisonnable de penser que des polymorphismes (variants) de plusieurs dizaines de gènes contribuent à la variance.

Si la contribution polygénique des facteurs génétiques, bien que très variable selon les situations, l'âge, le genre et le pays, ne fait plus aucun doute, l'identification de gènes impliqués dans les différents processus est beaucoup plus récente et encore parcellaire.

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 les nouvelles données concernant les haplotypes (distribution des différents allèles de différents SNP – *single nucleotide polymorphism* – sur un même chromosome pour un gène ou une

région chromosomique). Il est maintenant reconnu que le génome est organisé en blocs de faible diversité haplotypique séparés par des blocs de forte diversité haplotypique, mais l'utilité de tels blocs pour identifier les gènes influençant des traits génétiques complexes n'est pas encore connue et doit être testée par l'analyse de véritables données.

Trois grandes classes de facteurs génétiques de vulnérabilité sont maintenant reconnues. Ces classes sont partiellement chevauchantes, regroupent des facteurs communs ou différents pour les différents stades, en fonction de différents traits de personnalité et à différents âges de la vie, en relation avec d'autres addictions (comorbidité) ou certains troubles neuropsychiatriques (comorbidité), et y contribuent avec un poids variable.

Il en est ainsi des gènes impliqués dans le métabolisme et la biodisponibilité des substances addictives du tabac (nicotine et surtout d'autres substances à identifier) ; sur le plan pharmacocinétique et pharmacogénétique, différentes études ont principalement porté sur la recherche et l'étude des gènes du métabolisme de la nicotine et de ses métabolites pouvant expliquer la variabilité interindividuelle et interethnique de la rapidité à métaboliser la nicotine et la cotinine. Il est maintenant reconnu que le cytochrome P450 2A6 (CYP2A6) est la voie principale (80 %) d'oxydation de la nicotine, de la cotinine et d'autres métabolites, avec CYP2E1, et UGT (UDP-glucuronosyl transférase) pour une part beaucoup plus faible. Les sujets métaboliseurs lents pour cette enzyme fument moins, développent moins de cancer 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, le rôle protecteur du déficit en CYP2A6 reste controversé.

Les gènes impliqués dans le mécanisme d'action des substances addictives du tabac comprennent des récepteurs de neurotransmetteurs (cholinergiques nicotiques), ainsi que les réseaux de gènes impliqués dans le système de récompense cérébrale (voie dopaminergique) ou ceux qui la modulent (voies sérotoninergique, glutamatergique, GABAergique, adrénergique et récepteurs aux opiacés, aux cannabinoïdes...), de même que les gènes qui soutiennent les différents traits de personnalité (recherche de la nouveauté, évitement de la douleur, dépendance à la récompense...). Certaines recherches ont abordé la génétique du tabagisme par le biais de l'étude des cofacteurs psychiatriques (Kendler et coll., 1993 ; Lerman et coll., 1998a ; Hu et coll., 2000), alors que d'autres se sont intéressées à la régulation de la voie dopaminergique du système de récompense (Spitz et coll., 1998 ; Lerman et coll., 1999 ; Sabol et coll., 1999).

De très nombreux autres réseaux de gènes peuvent être impliqués de manière directe ou indirecte. Ces réseaux comprennent des axes très diversifiés comme celui de la variabilité de la réponse au stress : CRH1 (alcool), CRH2 (dépression), ou aux goûts, aux odeurs, ou celui de la susceptibilité à l'obésité : CCK (dépendance)...

Une meilleure connaissance des aspects du tabagisme, plus particulièrement de ceux liés à l'influence de facteurs génétiques, pourrait permettre d'identifier les enfants à risque lorsque les parents sont eux-mêmes fumeurs. Des messages préventifs pourraient être mieux adaptés à ces individus. Une meilleure connaissance des facteurs environnementaux aggravants mais aussi protecteurs qui interagissent avec les facteurs génétiques en fonction du genre est nécessaire. La possibilité de reconnaître différents sous-types de fumeurs (génétiques, sociaux) pourrait aussi permettre de concevoir des stratégies de communication et des interventions thérapeutiques mieux ciblées, et donc plus efficaces pour aider les fumeurs à s'arrêter (Walton et coll., 2001).

Poids respectifs des facteurs génétiques et environnementaux

Les facteurs environnementaux interviennent en interagissant avec les facteurs génétiques liés à la vulnérabilité au risque de devenir fumeur et de le rester.

Interactions gènes-environnement

À côté d'autres facteurs tels que l'accès au produit, son coût, la tolérance de la population..., les facteurs environnementaux participent à la capacité à maintenir un sevrage prolongé chez le sujet dépendant à la nicotine. Le tabagisme est tout au long de la vie associé à de multiples situations (repas, travail, détente...). Le fumeur associe involontairement des situations, des lieux, voire des objets initialement neutres au fait de fumer. Par la suite, l'exposition à ces stimuli environnementaux (*cues*) déclenche des pulsions à fumer, qui persistent malgré l'utilisation d'une substitution nicotinique à dose adaptée, et représentent une cause majeure de rechute (O'Brien et coll., 1992).

La variabilité de la réponse entre individus est la résultante :

- de l'exposition à l'environnement (xénobiotiques, médicaments, polluants et aliments)
- des comportements (exercice physique...) propres aux individus ;
- de la variabilité de réponse liée aux pratiques (tabac, alcool, type d'alimentation) ;
- de la variabilité de réponse en fonction du terrain génétique ;
- de la variabilité liée à l'âge, au genre, au chromosome X (MAO A et B – monoamine oxydases A et B –), au statut hormonal et au statut physiopathologique.

Au niveau du gène (figure 10.1), l'environnement et les comportements peuvent en moduler l'expression en jouant sur l'induction ou l'inhibition de la transcription, la stabilité de l'ARN, ou l'épissage, (*CYP - 2B, 2C, 3A -*, *UGT, ALDH*). Au niveau de la protéine, l'environnement et les comportements peuvent aboutir à une activation, une inhibition, une influence sur la stabilité, ou des modifications post-traductionnelles. Enfin, au niveau chromosomique, certaines substances peuvent former des adduits avec l'ADN, entraîner des modifications épigénétiques capables de générer des cassures, des translocations, se traduisant par une instabilité, une perte ou un gain d'allèles.

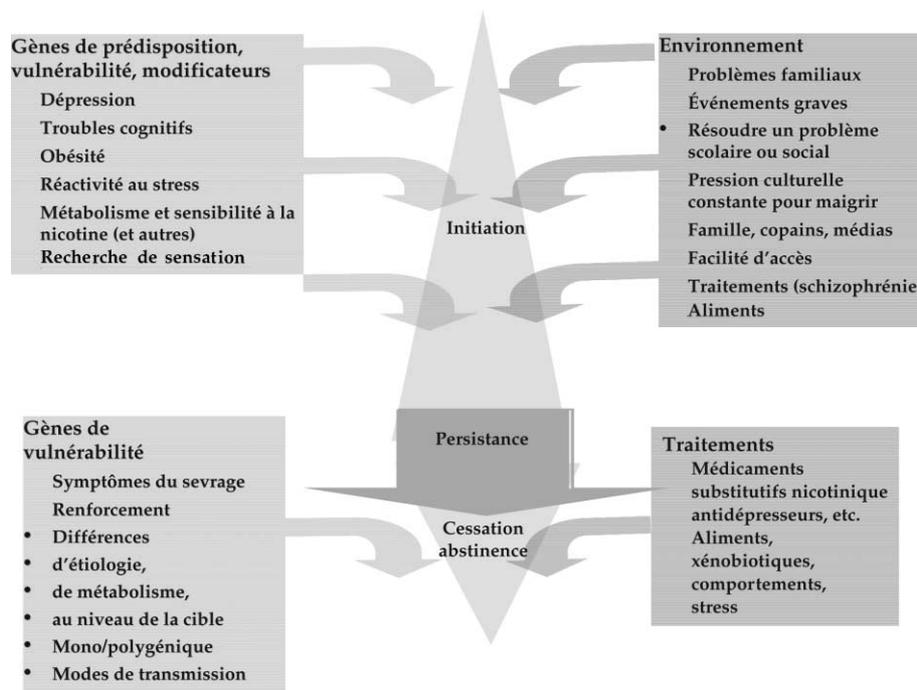


Figure 10.1 : Interactions gènes-environnement (d'après Sullivan et Kendler, 1999 ; Swan, 1999)

Toujours en interaction avec l'environnement et les comportements, des polymorphismes de la séquence des gènes peuvent entraîner, outre des modifications du niveau d'expression liées à une variation de l'inductibilité (*CYP1A1, AhR - arylhydrocarbon receptor -*) ou à une variation du nombre de copies des gènes (*CYP2A6*), des variations qualitatives de *Km* altérant la fonction (affinité pour les différents ligands, par exemple nicotine et coumarine), ou des variations de *Vmax* (*CYP2A6, 2E1*). Enfin, des variables liées à

l'individu (âge, genre, hormones, statut physiopathologique) peuvent interférer avec l'ensemble.

Les gènes capables de conférer une vulnérabilité à l'initiation, la persistance, l'incapacité à s'arrêter ou la rechute, ou de favoriser l'abstinence sont probablement très nombreux et agissent vraisemblablement de manière très diversifiée, directe ou indirecte. Les mécanismes moléculaires impliqués pourraient être les mêmes ou complètement différents de ceux empruntés par la nicotine ou d'autres substances addictives du tabac.

Plusieurs études épidémiologiques réalisées chez l'adulte ont montré une association entre le tabagisme et certains troubles psychiatriques tels que schizophrénie, maladie de Gilles de la Tourette, syndrome d'hyperactivité, dépression, anxiété et abus d'autres substances. Par conséquent, il ne serait pas étonnant que les gènes majeurs ou mineurs de prédisposition ou de susceptibilité ou des gènes modificateurs impliqués dans ces affections ou dans la réponse à leurs traitements soient également impliqués dans le tabagisme ou participent aux mêmes voies de neurotransmission.

Par ailleurs, la nicotine renforce la satiété, bien qu'il semble qu'elle soit néanmoins associée à une plus grande consommation de graisses et de sucre. Il n'est donc pas impossible que les diktats de la mode et la crainte de prendre du poids contribuent à dissuader de s'arrêter de fumer certaines femmes montrant certains comportements alimentaires et une propension à prendre du poids, voire à développer une obésité. Les gènes impliqués dans ces processus physiopathologiques pourraient concourir à renforcer la dépendance sans toutefois être directement liés aux processus biologiques des mécanismes d'action des substances addictives. De la même façon, certains facteurs de l'environnement comme des problèmes familiaux, des événements graves de la vie, la difficulté à résoudre un problème scolaire ou social pourraient interagir avec des variants de gènes conférant une certaine réactivité au stress, ou bien liés à des troubles cognitifs, ou participant au métabolisme et à la sensibilité à la nicotine (et à d'autres substances du tabac) ou bien encore à certaines des dimensions de la personnalité (recherche de sensations), et pourraient ainsi contribuer de manière directe ou indirecte à certains aspects de la vulnérabilité à la dépendance.

Dans le cas du tabagisme, il est peu probable que l'on ait affaire, sauf dans de rares cas, à des gènes majeurs comme dans les formes monogéniques de certaines maladies héréditaires. Les différents types de terrains génétiques capables de conférer une vulnérabilité de manière directe ou indirecte et aussi de manière variable au cours de la vie entière d'un individu répondent beaucoup plus vraisemblablement à des modèles polygéniques. Dans un tel contexte, le « poids » respectif de chaque gène sera important à considérer. Il est vraisemblable que la majorité des gènes impliqués ne contribueront que pour une faible part à la totalité de la variance observée et que quelques gènes seulement auront une contribution significative. Si des variants de 25 gènes

expliquent la variance, on peut estimer qu'un individu sera phénotypiquement atteint s'il possède 7 à 8 de ces variants (Comings, 1998).

De plus, il est difficile de parler de l'impact de chaque gène en le considérant comme une entité unique (figure 10.2). Cet impact dépend :

- pour une affection monogénique, de la nature de chaque mutation considérée (ainsi, pour le récepteur aux LDL – *low density lipoproteins* – plus de 800 mutations différentes ont été répertoriées à travers le monde), mais aussi de l'influence de gènes modificateurs, protecteurs ou aggravants, et du caractère dominant ou récessif de la mutation considérée ;
- pour une affection multigénique ou multifactorielle, des variations sur l'ensemble du (des) gène(s) qui constituent des haplotypes aux effets souvent différents de ceux des simples SNP : dans une population donnée, une variation aux conséquences fonctionnelles avérées *in vitro* et *in vivo* ne sera pas dans le même environnement moléculaire (haplotypes) chez tous les individus. La part respective de différents variants protecteurs ou aggravants sera donc différente au sein de familles différentes, mais aussi chez les sujets d'une même famille chez lesquels la susceptibilité dépendra aussi d'assortiments de gènes assez proches (mais tout de même différents), chaque individu ayant hérité d'un lot de gènes paternels et d'un lot de gènes maternels sensiblement différents au sein d'une même fratrie ;
- de l'environnement, c'est-à-dire du mode de vie et des pratiques alimentaires, mais aussi de facteurs psychologiques protecteurs ou aggravants qui interagissent entre eux et avec le terrain génétique de l'individu.

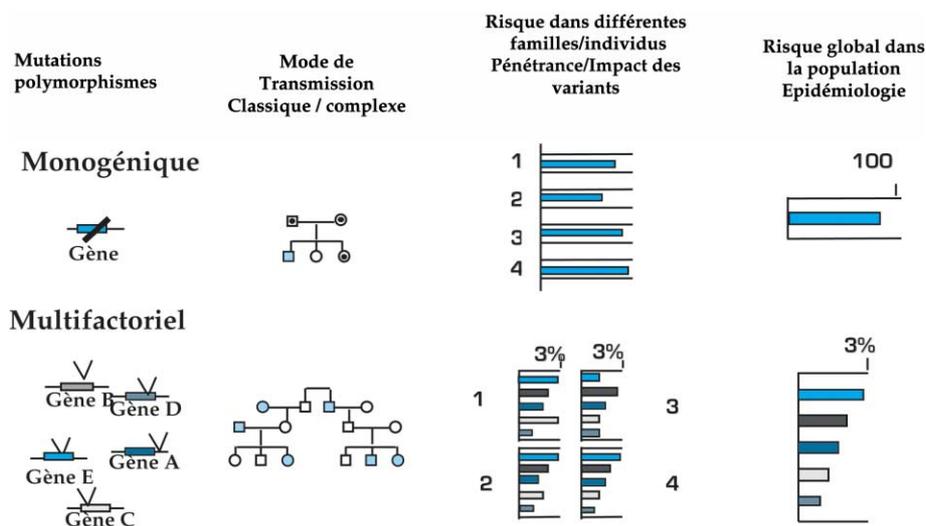


Figure 10.2 : Poids respectif de chaque gène

Études familiales

Déjà en 1958, Fisher, recherchant des facteurs génétiques impliqués dans le tabagisme, notait que la concordance entre des jumeaux monozygotes (MZ) était significativement supérieure à celle des jumeaux dizygotes (DZ). Comme certains de ces jumeaux n'avaient pas été élevés ensemble, la ressemblance entre les jumeaux ne pouvait pas être attribuée uniquement à l'influence de facteurs environnementaux (Fisher, 1958a et b). Ces observations ont été largement répliquées par la suite. Il existe ainsi une vulnérabilité génétique vis-à-vis du tabagisme, qui a été mise en évidence à de multiples reprises par des études familiales, de jumeaux et d'adoption (Hughes, 1986 ; Carmelli et coll., 1992 ; Swan et coll., 1994).

Une étude génétique du comportement fumeur a été réalisée à partir de 493 familles comportant trois générations (*Western collaborative group study*). Les proposants étaient des hommes d'âge moyen de 71,6 ans en 1986-1988. La démonstration de la transmission génétique a été obtenue par rejet des modèles à la fois environnementaux et sporadiques, en faveur d'un modèle génétique mendélien avec des effets résiduels familiaux provenant des épouses et des deux parents. Le modèle le plus adapté était celui d'un gène dominant majeur avec une fréquence estimée faible et des corrélations familiales résiduelles. Cette étude est la première, et demeure l'unique à ce jour, qui permette de modéliser la transmission familiale du comportement fumeur dans des familles sur trois générations (Cheng et coll., 2000).

Par des études de ségrégation dans des familles, il a été montré que la dépendance à l'alcool, à la marijuana, à la cocaïne et le tabagisme sont tous familiaux et qu'il existe des facteurs addictifs à la fois communs et spécifiques transmis dans les familles (Bierut et coll., 1998).

La comparaison de la concordance pour un trait donné entre des jumeaux monozygotes et des jumeaux dizygotes permet la quantification de la hauteur des effets génétiques et des effets environnementaux. La variance de la propension à fumer peut être divisée en trois composantes :

- les effets génétiques additifs (A) ou héritabilité ;
- les effets environnementaux partagés par les deux membres d'une paire de jumeaux (C) ;
- les effets environnementaux spécifiques à un individu (E).

L'importance du rôle des facteurs génétiques par rapport aux facteurs environnementaux dans la dépendance tabagique est confirmée par l'étude des jumeaux selon laquelle la concordance chez les monozygotes est le double de celle observée chez les dizygotes (Maes et coll., 1999).

Études d'adoption et de jumeaux élevés séparément

L'interprétation des études de jumeaux reste limitée du fait même que les facteurs environnementaux sont supposés identiques chez les MZ et les DZ.

Ainsi, si les jumeaux MZ interagissent davantage et s'influencent mutuellement plus que les jumeaux DZ, les estimations de l'héritabilité (A) peuvent être surestimées. Les études d'adoption représentent donc une expérience « naturelle » au cours de laquelle un enfant est séparé assez tôt et élevé par d'autres parents (non apparentés) que ses parents biologiques qui continuent d'élever les autres germains ou jumeaux du proposant. Les effets génétiques sont révélés par le degré de ressemblance entre les adoptés et leurs parents biologiques, alors que les effets environnementaux sont révélés par la ressemblance entre les adoptés et leurs parents adoptifs.

Une première étude réalisée en 1980 a montré que la ressemblance entre les adoptés et leurs parents biologiques ($r = + 0,21$) était supérieure à la ressemblance ($r = + 0,02$) entre les adoptés et leurs parents adoptifs. De plus, les apparentés biologiques étaient positivement corrélés ($r = + 0,30$ pour les DZ et $r = + 0,11$ pour les non jumeaux) (Eaves et Eysenck, 1980 ; Kendler et coll., 2000). Pour la même génération, on observait une plus grande ressemblance entre les frères biologiques (Osler et coll., 2001). L'étude menée en Suède et en Finlande, bien qu'ayant un effectif relativement petit, montre des chiffres équivalents pour des jumeaux élevés ensemble et des jumeaux élevés séparément, révélant qu'il n'existe pas d'impact particulier de la vie en commun sur la propension au tabagisme (Kaprio et coll., 1982). Une revue récente de la littérature fait état de quatre études de jumeaux élevés séparément (une étude au Danemark, une en Finlande et deux en Angleterre) totalisant 147 paires de jumeaux MZ et 95 paires de jumeaux DZ (Sullivan et Kendler, 1999).

Études de jumeaux adultes

En 1986, Hughes identifiait 18 études de jumeaux dans lesquelles les taux de concordance étaient systématiquement plus grands pour les jumeaux MZ que pour les jumeaux DZ, avec une estimation moyenne de l'héritabilité pour l'usage du tabac de 53 % (comprise entre 28 % et 84 %) (Hughes, 1986). D'autres études portant sur des jumeaux adultes ont montré que des facteurs génétiques contribuent non seulement à l'initiation (Eaves et Eysenck 1980 ; Hannah et coll., 1985), mais influencent également l'âge auquel le sujet devient fumeur régulier et le nombre de cigarettes fumées par jour (Heath et Martin, 1993), de même que la persistance et son intensité, avec une contribution génétique statistiquement significative pour les gros et les petits fumeurs mais non significative pour les fumeurs intermédiaires (Carmelli et coll., 1992 ; Heath et Martin, 1993). Il existe également une plus grande concordance significative pour les jumeaux MZ pour le fait d'être non-fumeur ou ex-fumeur et pour la capacité à s'arrêter de fumer (Carmelli et coll., 1992).

Dans une étude sur des jumeaux australiens, il a été montré que les effets génétiques sur la vulnérabilité à la persistance étaient différents de ceux sur l'initiation (Heath et Martin, 1993). Dans une étude de 434 paires de jumelles du *Kaiser permanent women twins study*, Edwards et coll. ont montré

l'influence de facteurs génétiques à la fois chez les ex-fumeurs et les fumeurs actuels, aussi bien au début de l'étude que lors du suivi après 10 ans. L'augmentation de la concordance restait significative après ajustement pour l'âge, l'éducation et la fréquence des contacts entre les jumeaux (Edwards et coll., 1995).

Une autre étude a permis l'analyse conjointe de 14 cohortes (12 études) pour mesurer la concordance chez les DZ et les MZ. Elle a estimé globalement la part de l'héritabilité à 56 %, celle des facteurs environnementaux communs à 24 % et celle des facteurs environnementaux non partagés à 20 % pour l'initiation. L'analyse de 9 cohortes (9 études) a mesuré la concordance chez les DZ et les MZ : globalement, pour la dépendance à la nicotine, la part de l'héritabilité a été estimée à 67 %, celle des facteurs environnementaux communs à 2 % et celle des facteurs environnementaux non partagés à 31 % (Sullivan et Kendler 1999).

Heath et coll. ont récemment réanalysé les données de différentes études (Heath et Madden, 1995 ; Kendler et coll., 1999 ; Madden et coll., 1999 ; Heath et coll., 2002). Des facteurs génétiques interviennent aussi bien dans l'initiation au tabagisme que dans le risque de devenir fumeur persistant une fois devenu fumeur régulier (« persistance ») (Bergen et Caporaso, 1999). Plusieurs études de grande ampleur ont estimé l'héritabilité de l'initiation au tabagisme entre 46 % et 84 %, alors que la contribution génétique à la persistance du tabagisme (passage à l'addiction) se situe entre 58 % et 74 % (Carmelli et coll., 1992 ; Heath et Madden, 1995 ; True et coll., 1999).

Dans une cohorte australienne, une part substantielle de l'héritabilité pour la persistance (42 %) montre un léger chevauchement avec les facteurs génétiques impliqués dans l'initiation, qui décroît avec l'âge (Madden et coll., 1999 ; Heath et coll., 2002). L'héritabilité de la persistance varie entre 27 % et 70 %. Les fumeurs réguliers ne montrant pas de dépendance à la nicotine, mais ayant un terrain familial de persistance moyen ou élevé, avaient un risque accru de persistance (respectivement, *odds ratio* – OR – = 4,2 et 7,0). La dépendance à la nicotine ne semble pas être directement impliquée dans la susceptibilité familiale à fumer mais interviendrait au cours du passage de l'initiation à la persistance. Le niveau d'éducation modifierait aussi cette vulnérabilité. Enfin, la quantité de cigarettes fumées est imputable pour une large part (86 %) à des facteurs génétiques (Heath et coll., 1999 ; Koopmans et coll., 1999 ; Sullivan et Kendler 1999 ; Swan, 1999 ; Johnson et coll., 2002 ; Li et coll., 2003).

Différences selon le genre

Des différences importantes selon le genre ont été rapportées dans des cohortes australiennes et américaines (Heath et coll., 1993), mais n'ont pas été retrouvées dans des cohortes finlandaises et suédoises (Kaprio et coll., 1982). Chez les femmes (Suède), l'impact des facteurs génétiques a augmenté

ont pris de plus en plus d'importance au fur et à mesure que les freins sociaux disparaissaient (Kendler et coll., 2000). Une influence génétique sur l'initiation beaucoup plus accentuée, avec une part plus faible pour les facteurs environnementaux partagés, a été mise en évidence pour les femmes par rapport aux hommes, alors que l'influence génétique pour la persistance était du même ordre de grandeur pour les deux genres (Heath et coll., 2002).

Une méta-analyse récente a étudié les données concernant l'initiation (SI = *smoking initiation*), provenant de 6 articles, et la persistance (SP = *smoking persistence*), provenant de 10 articles (Li et coll., 2003). Concernant l'initiation pour les hommes adultes, les paramètres A, C et E sont respectivement de $0,37 \pm 0,04$, $0,49 \pm 0,04$ et $0,17 \pm 0,03$, et pour les femmes adultes de $0,55 \pm 0,04$, $0,24 \pm 0,06$ et $0,16 \pm 0,01$. Concernant la persistance, pour les hommes adultes les paramètres A, C et E sont respectivement de $0,59 \pm 0,02$, $0,08 \pm 0,04$, et de $0,37 \pm 0,03$ et pour les femmes adultes de $0,46 \pm 0,12$, $0,28 \pm 0,08$, et de $0,24 \pm 0,07$. Ces données indiquent que les facteurs génétiques jouent un rôle plus important pour l'initiation que pour la persistance chez les femmes adultes par rapport aux hommes adultes. Il existe également des différences importantes pour les facteurs environnementaux partagés, aussi bien pour l'initiation que pour la persistance. Ces données obtenues à partir de 17 cohortes (8 M + 9 F), et confirmées par des études sur l'homme et l'animal, soulignent l'importance de mener des études permettant de déterminer des différences de genre au cours des différents stades de l'acquisition du tabagisme (Perkins, 1999b ; Perkins et coll., 2001a ; Perkins et coll., 2002). Si les facteurs génétiques impliqués dans l'initiation ne chevauchent que partiellement les facteurs génétiques impliqués dans la persistance, il est également possible que des différences qualitatives entre les genres existent et que les mêmes gènes ne soient pas impliqués de la même façon dans les deux genres (Perkins et coll., 1999).

Différences en fonction de l'âge

Les études de jumeaux adultes ont montré que l'héritabilité était généralement plus forte chez les hommes que chez les femmes. Cependant, ces résultats ne semblent pas superposables lorsqu'il s'agit d'adolescents. Ce qui détermine qui est à risque de devenir fumeur est différent de ce qui détermine l'âge auquel ceux qui sont à risque vont commencer à fumer. Parmi des adolescents hollandais, 59 % de la variance pour l'initiation étaient attribuables à des facteurs environnementaux partagés (C) et 31 % à des facteurs génétiques (Boomsma et coll., 1994). Une autre étude pratiquée sur des adolescents australiens a montré un *odds ratio* supérieur chez des jumeaux DZ par rapport à des jumeaux MZ (Hopper et coll., 1992). Une étude portant sur 327 paires de jumeaux MZ (américains d'origine caucasienne du Minnesota) et 174 paires de jumeaux DZ de même sexe a permis de montrer que les facteurs environnementaux partagés (C) exerçaient une forte influence à l'adolescence, et plus particulièrement chez les filles (Han C., 1999).

De plus, ce rôle prédominant des facteurs environnementaux changeait au cours de l'adolescence (Han C. et coll., 1999). Dans l'étude menée récemment sur un échantillon de 626 paires de jumeaux filles et garçons (américains caucasiens, Virginie), il a été montré que l'héritabilité de l'usage et de l'abus de substances illicites (marijuana, amphétamines) était modeste (25 % ou moins) alors que l'héritabilité de l'usage du tabac et de la dépendance à la nicotine était importante (40 % à 60 %). Ces résultats sont en accord avec les études précédentes (Maes et coll., 1999 ; McGue et coll., 2000), mais contrastent avec les résultats d'une étude chez l'adulte qui montrait une plus forte héritabilité (Kendler et coll., 1999). Ces données indiquent donc une évolution au cours du temps. La comparaison des différentes données montre qu'il existe des disparités entre les études concernant l'âge, le genre et le pays. Dans certaines études, le rôle de l'héritabilité dans la dépendance n'était pas évident avant l'âge de 17 ans chez les garçons et de 15 ans chez les filles (Koopmans et coll., 1997).

La sensibilité particulière des adolescents pourrait trouver une explication dans l'hyperdéveloppement du cortex pendant la préadolescence, favorisant l'apposition d'une empreinte qui persisterait au cours de la vie adulte. L'âge de la puberté pour les filles semble également jouer un rôle primordial, la précocité de la puberté pouvant être associée à des troubles psychologiques, dépression et anxiété, et à des comportements sociaux particuliers pouvant accompagner ou contribuer à un risque plus grand de commencer à fumer plus jeune (Dick et coll., 2000).

Facteurs communs au tabagisme et à l'abus d'autres substances

L'existence de facteurs génétiques communs au tabagisme et à des désordres psychopathologiques ou à d'autres conduites addictives, comme l'alcoolisme, a été bien documentée. Par une étude de 1 566 jumelles, une association a été mise en évidence entre le fait de fumer et le développement d'une dépression majeure, suggérant l'existence de facteurs communs (Kendler et coll., 1993). Du fait de l'usage conjoint d'alcool et de café, Carmelli, Swan et leurs collaborateurs ont recalculé l'héritabilité du tabagisme en prenant en considération ces comportements. Avant ajustement, la part de la contribution génétique à la variance pour l'usage de tabac, d'alcool et de café était respectivement de 53 %, 36 % et 45 % ; après ajustement, les valeurs correspondantes n'étaient plus que de 35 %, 29 % et 36 %, mais demeuraient hautement significatives (Carmelli et coll., 1990 ; Swan et coll., 1994).

Une autre étude a porté sur 1 212 sujets et 2 755 apparentés qui remplissaient les critères de dépendance à l'alcool et d'alcoolisme de la *Collaborative study on the genetics of alcoholism*. Les taux de consommation d'alcool, marijuana, cocaïne et tabac étaient augmentés chez les frères (49,3 % à 50,1 %) et les sœurs (22,4 % à 25 %) des proposants alcoolodépendants. Les apparentés des sujets dépendants à la marijuana avaient un risque relatif (RR) de 1,78 d'être également dépendants à la marijuana ; les apparentés des sujets dépendants à

la cocaïne avaient un RR de 1,71 d'être également dépendants vis-à-vis de cette substance, et les apparentés des sujets fumeurs réguliers avaient un RR de 1,77 d'être également dépendants au tabac (Bierut et coll., 1998). Les dépendances à l'alcool, à la marijuana, à la cocaïne et au tabac sont toutes familiales et il existe des facteurs addictifs communs et d'autres spécifiques transmis dans les familles (Swan et coll., 1996). Cette spécificité suggère aussi des facteurs causals indépendants pour le développement de la dépendance à chaque type de substance. Pour les substances illicites, les frères avaient peut-être en commun d'avoir un accès plus facile à ces produits. Les groupes les plus jeunes avaient un risque nettement supérieur de développer une dépendance à l'alcool, à la marijuana et à la cocaïne : ces drogues sont de plus en plus disponibles et acceptées. Inversement, les plus jeunes avaient un risque plus faible de devenir dépendants au tabac. Les hommes avaient un risque plus grand que les femmes pour la dépendance à la fois à l'alcool et à la marijuana, mais il n'y avait pas de différence pour la dépendance à la cocaïne. Ces données suggèrent que des facteurs indépendants peuvent être impliqués dans l'apparition d'une dépendance à ces différentes substances. La taille de l'échantillon et le mode de recrutement n'ont pas permis d'étudier un nombre suffisant de sujets dépendants à des drogues sans codépendance à l'alcool ni d'étudier des alcooliques non traités. Dans une cohorte hollandaise, les mêmes facteurs génétiques (pour les 12-16 ans) et environnementaux (pour les 17-25 ans) influençant l'usage du tabac et de l'alcool se chevauchaient quel que soit l'âge (Koopmans et coll., 1997).

Une autre étude réalisée à partir de 1 412 jumeaux DZ et MZ, filles et garçons âgés de 8 à 16 ans (américains caucasiens de Virginie), fait état d'une héritabilité de 84 et 82 % pour la propension à fumer au cours de sa vie. La contribution des facteurs génétiques augmentait et celle des facteurs environnementaux diminuait avec la sévérité de l'alcoolisme (Kaprio et coll., 1982 ; Koopmans et coll., 1997 ; Maes et coll., 1999 ; Stallings et coll., 1999 ; True et coll., 1999 ; Hopfer et coll., 2001 ; Taylor et coll., 2002).

Bien que les études de jumeaux apportent de multiples arguments en faveur du rôle de gènes dans le tabagisme, aucune n'indique quels sont les gènes spécifiques qui pourraient être impliqués. De plus, les études de jumeaux comportent des lacunes. Aucune d'entre elles ne mentionne si les jumeaux étudiés étaient mono- ou dichorioniques, si leur poids de naissance était différent et si l'âge de la puberté était différent. En effet, pour les filles, ce dernier point peut jouer un rôle primordial, la précocité de la puberté étant associée à un risque plus élevé de commencer à fumer plus jeune (Dick et coll., 2000). Selon les études, il existe une certaine disparité quant à la mention de l'âge de survenue de la dépendance, l'âge de séparation des jumeaux, les critères pour définir de manière homogène la quantité de cigarettes fumées (taux de nicotine absorbé/nombre de cigarettes, mesure du CO, de la cotinine urinaire), les pratiques différentes (comme l'usage des cigarettes mentholées chez les Afro-Américains). De plus, les termes *ever/never*

ne sont pas toujours explicitement définis. On sait que les jumeaux MZ ont généralement plus d'amis communs. Un point très important doit être souligné : chez les jumeaux discordants, la recherche de facteurs environnementaux pouvant expliquer cette discordance n'a pas été menée. La validité des déclarations des sujets (dires des sujets uniquement, dans un cadre familial ou non) n'est pas toujours comparable d'une étude à l'autre. La taille de l'échantillon est souvent trop faible dans la plupart des études. Enfin, l'ensemble des études était pratiqué sur des populations d'origine caucasienne (Rossing, 1998 ; Koopmans et coll., 1999 ; Sullivan et Kendler, 1999 ; Swan, 1999 ; Dick et coll., 2000 ; Johnson et coll., 2002 ; Li et coll., 2003).

Gènes et régions chromosomiques candidats : études d'association

L'identification de gènes impliqués dans les formes communes complexes que sont les affections polygéniques et surtout multifactorielles demeure difficile. En effet, les règles que l'on a pu appliquer aux affections monogéniques ont rapidement trouvé leurs limites dans le cas des affections polygéniques du fait de différences fondamentales entre les deux types de transmission :

- le nombre de gènes impliqués (de 5 à plusieurs dizaines) ;
- la fréquence des individus porteurs de formes variantes ;
- la fréquence de l'affection ;
- la nature et l'effet souvent mineur de la mutation ;
- le mode d'identification par analyse de liaison (affections monogéniques) ou par études d'association (affections polygéniques) ;
- le type de sujets étudiés, de grandes familles (affections monogéniques) de cas et de témoins (affections polygéniques) ;
- la proportion de la variance expliquée : 1 à 5 % (affections polygéniques), ou 100 % (affections monogéniques) ;
- la spécificité stricte (affections monogéniques) ou s'étendant à un large spectre d'affections (affections polygéniques).

Si chaque gène impliqué dans une forme polygénique n'explique que 1 à 5 % de la variance et si 50 % des comportements sont liés à des facteurs génétiques, environ 25 gènes différents pourraient être impliqués dans une affection multifactorielle. Or il est maintenant clairement admis qu'une analyse de liaison, par manque de puissance, peut aboutir à des résultats négatifs si plus de 6 gènes sont en cause.

Des études rapportent des analyses du génome par analyse familiale. Une première relate, au travers d'un résumé, la recherche de loci qui prédisposent au tabagisme (Wang et coll., 1997). Dans une deuxième, un tour du génome (*genome scan*) a été réalisé sur 200 paires de germains néo-zélandais affectés, puis répliqué indépendamment sur un autre échantillon de Virginie. Ces études suggèrent, sans preuves formelles, l'existence de loci de susceptibilité

sur plusieurs régions chromosomiques (Straub et coll., 1999). Cependant, les techniques d'analyse familiale (*LOD Score* ou analyse de paires de germains) n'ont généralement pas la puissance nécessaire pour appréhender le rôle de gènes ne participant que pour une faible part au phénotype étudié dans un contexte multigénique.

Les études d'association peuvent mettre en évidence de tels effets (figure 10.3). C'est pourquoi la description, en cours, de millions de SNP dans le génome et des haplotypes de tous les gènes (projet HapMap) permet d'espérer tester non seulement les gènes candidats mais également d'autres régions chromosomiques contenant d'autres gènes dont l'implication dans l'addiction est encore insoupçonnée. Cependant, la description encore partielle de ces polymorphismes et le coût de ces techniques et de l'étude de millions de SNP les rendent pour le moment inaccessibles. C'est pourquoi la plupart des travaux publiés dans la littérature rapportent des résultats concernant un très petit nombre de gènes. La disparité entre les cohortes et les méthodologies ne permet pas encore d'examiner l'effet cumulé de plusieurs gènes.

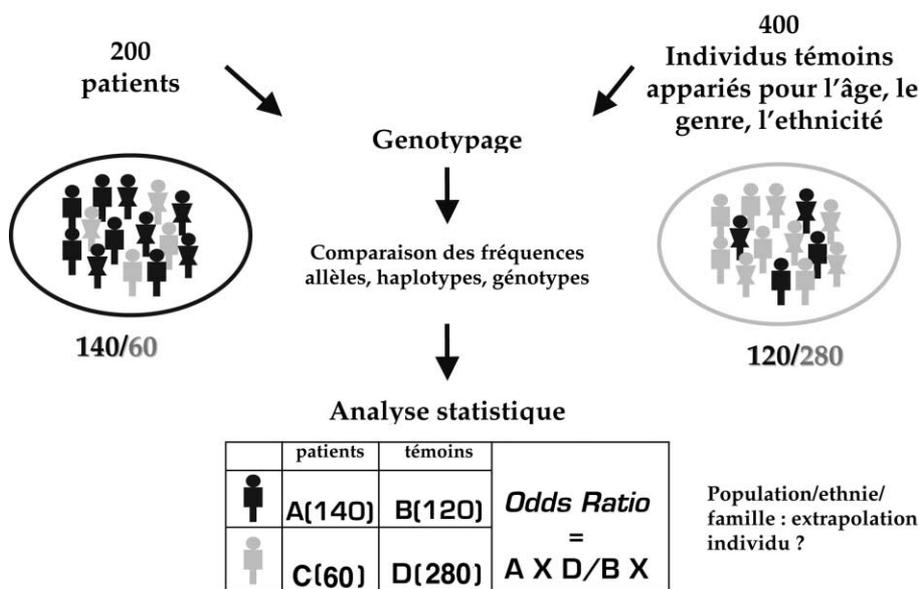


Figure 10.3 : Études d'association réalisées pour des gènes candidats

Alors qu'il existe une importante littérature concernant la génétique de l'addiction à l'alcool, la recherche de facteurs de risque génétique liés à l'addiction au tabac et à d'autres substances psychotropes reste limitée et ne concerne en général qu'un petit nombre de gènes (< 2 ou 3). Une seule étude

(Comings et coll., 2001a) a testé 31 gènes appartenant aux voies de la dopamine, sérotonine, noradrénaline, GABA – acide gamma-aminobutyrique – et autres ; elle a été réalisée dans le cadre du jeu pathologique (figure 10.4). La même équipe a également étudié 59 gènes dans les défauts du système de récompense (Comings et coll., 2000c). Ces études constituent un excellent exemple de ce qui pourrait être réalisé pour la dépendance au tabac. Pour le jeu pathologique, il a été montré que la voie dopaminergique est certes impliquée (9 % de la variance), mais que les autres voies (sérotoninergique et adrénergique) concourent également avec, au total, pour 7 gènes (*DRD2*, *DRD4*, *DAT1*, *TPH*, *ADRA2C*, *NMDA1* et *PS1*), 26 % de la variance.

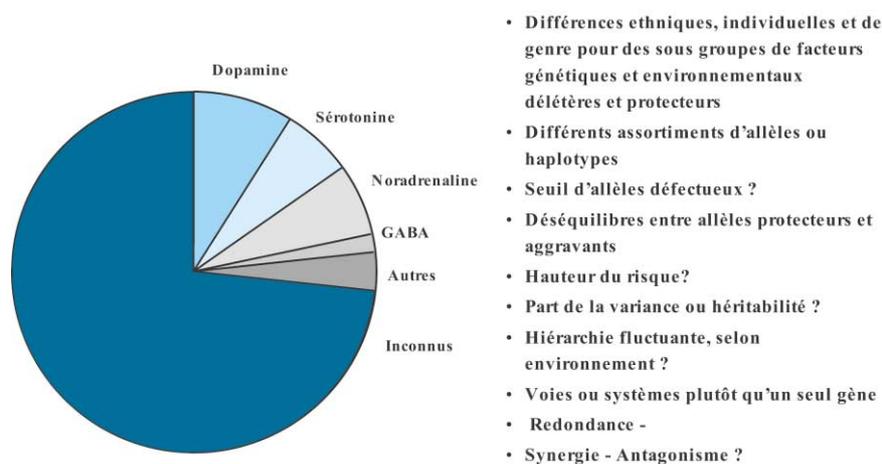


Figure 10.4 : Héritabilité, voies impliquées, jeu pathologique (d'après Comings et coll., 2001a)

Fraction de la variance attribuée aux 5 groupes de gènes testés pour la recherche d'association avec le jeu pathologique : 9 % pour la voie dopaminergique, 6,4 % pour la voie sérotoninergique, 6,5 % pour la voie catécholaminergique, 1,5 % pour la voie GABAergique, 4,4 % pour les autres gènes. Une large part de variance de 74 % (en noir) est due à des variations dans des gènes encore inconnus.

La façon dont les cas (et les témoins) sont définis et les critères choisis est primordiale. Un problème fréquemment rencontré est celui de la taille de l'échantillon. Pour pouvoir détecter un *odds ratio* de 4, un minimum de 200 patients et de 400 témoins est requis. Pour déterminer un OR compris entre 2 et 4, et surtout si la fréquence de l'allèle associé est inférieure à 0,2, 400 cas et 800 témoins sont nécessaires. L'association avec le polymorphisme peut être considérée cliniquement pertinente au-delà du seuil de 2.

Des résultats positifs peuvent être dus à un effet direct du SNP en question, à un déséquilibre de liaison avec un allèle fonctionnel proche, mais aussi à une stratification de la population, avec une association fortuite due à des différences de fréquences alléliques entre des cas et des témoins mal appariés, et

éventuellement à des différences ethniques. Un critère supplémentaire est la vérification de l'équilibre de Hardy-Weinberg pour les marqueurs étudiés dans le groupe témoins. Enfin, la réplication des études est indispensable. Cependant, compte tenu des différences de fréquences alléliques/haplotypiques entre populations différentes, l'association n'est pas nécessairement retrouvée, sans pour autant exclure l'implication du gène.

Une étude portant sur 1 004 sujets et 1 494 SNP a permis de repérer des marqueurs permettant de distinguer des individus dépendants des sujets contrôles. Des marqueurs positifs ont identifié le gène *ADH* (gène de l'alcool déshydrogénase), ou étaient proches du gène *BDNF* (*brain derived neurotrophic factor*), ou marquaient plusieurs régions déjà impliquées dans la vulnérabilité au tabagisme ou à l'alcoolisme (Uhl et coll., 2001).

Classiquement, on peut distinguer deux catégories de gènes impliqués dans l'addiction à une substance. D'une part, les gènes intervenant dans le métabolisme de la substance en question, et, d'autre part, selon l'hypothèse dopaminergique de la dépendance qui repose sur la découverte que toutes les drogues interagissent sur un « système cérébral de récompense », les gènes impliqués directement ou indirectement dans ces processus (Koob, 1992).

Dans le cas de l'addiction à l'alcool, l'étude de gènes impliqués dans le métabolisme (gènes de l'aldéhyde déshydrogénase, de l'alcool déshydrogénase et du cytochrome P450 2E1) a permis de mettre en évidence certains polymorphismes, plus ou moins fréquents selon l'origine ethnique des sujets, associés à une résistance à l'alcoolisme. Cette résistance est en grande partie liée à l'accumulation d'acétaldéhyde, responsable des effets désagréables et toxiques de l'alcool, d'où un effet dissuasif. Inversement, il existe un syndrome associé à une forme d'alcoolisme (alcoolisme de type II) survenant chez les hommes avant 25 ans et associé à une tolérance à l'alcool et à des symptômes sévères en cas de sevrage.

Gènes impliqués dans le métabolisme de la nicotine

Le rôle des gènes impliqués dans le métabolisme de la nicotine a été exploré afin de rechercher une corrélation entre certains polymorphismes, la variabilité interindividuelle de l'excrétion urinaire de la cotinine, principal métabolite de la nicotine, et le nombre de cigarettes fumées.

Les principales enzymes du métabolisme de la nicotine sont des cytochromes P450 agissant principalement au niveau hépatique (figure 10.5). Cependant, le métabolisme des substances actives (nicotine et autres substances addictives et cancérogènes) devrait être également exploré dans d'autres tissus (cerveau, épithélium bronchique/pulmonaire, parois vasculaires...).

Environ 70 à 80 % de la nicotine sont métabolisés en cotinine dans un processus à deux étapes. La première étape consiste en la conversion de la nicotine via les cytochromes P450, en particulier CYP2A6 (Benowitz et

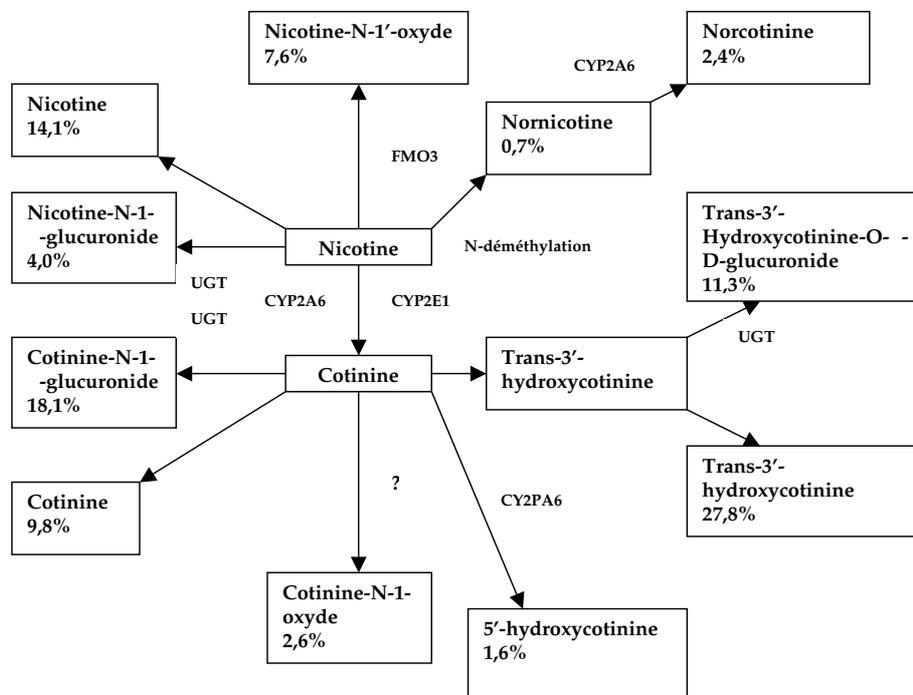


Figure 10.5 : Métabolisme de la nicotine (d'après Tricker, 2003)

coll., 1996 ; Benowitz, 1996). Il existe une forte variabilité interindividuelle vis-à-vis de la métabolisation de la nicotine : une différence de formation de cotinine pouvant être 30 fois plus élevée a été rapportée dans des microsomes de foie humain (Messina et coll., 1997). Une absence de CYP2A6 réduit la formation de cotinine mais ne réduit pas entièrement celle de trans-3'-hydroxycotinine. Il existe donc une autre activité encore inconnue de 3'-hydroxylation, distincte de CYP2A6, chez l'homme (Zhang et coll., 2002). Des résultats discordants d'études portant sur le seul gène CYP2A6 ont été rapportés (Pianezza et coll., 1998).

D'autres enzymes de la famille des cytochromes P450, telles que CYP2E1, CYP1A1 et CYP2D6, pourraient être également impliquées. De nombreuses études sur différents groupes ethniques ont tenté de démontrer une association du tabagisme avec les gènes CYP1A1, CYP1B1, CYP2A6, CYP2D6, ALDH2 et CYP2E1. Une étude récente, réalisée chez des fumeurs japonais, a montré l'implication des polymorphismes des gènes CYP2A6 et CYP2E1, alors que les polymorphismes de CYP1A1 ou de ALDH2 et la consommation d'alcool, de café ou de thé n'étaient pas associés au taux de cotinine urinaire (Yang et coll., 2001).

La relation entre les enzymes du métabolisme des xénobiotiques (médicaments) et la personnalité a été suggérée par une étude de Bertilsson

(Bertilsson et coll., 1989). Ces auteurs ont montré que les métaboliseurs lents de la débrisoquine (déficients en cytochrome P450 2D6, CYP2D6) avaient une plus forte tendance à montrer certains traits spécifiques de personnalité que les métaboliseurs rapides. Ces résultats semblent cohérents dans la mesure où il a été montré que les enzymes CYP sont capables de métaboliser non seulement de nombreux xénobiotiques de l'environnement comme la nicotine et d'autres substances du tabac, comme les inhibiteurs de MAO, mais aussi des composés endogènes comme les neurostéroïdes (Baulieu et coll., 2001), des amines (tyramine) ou des précurseurs d'amines (methoxytryptamine par exemple) (Guengerich et coll., 2002 ; Miller coll., 2001 ; Yu et coll., 2003). Il a également été démontré que les CYP et d'autres enzymes du métabolisme des xénobiotiques comme les UGT et les GST étaient présents dans le cerveau et que leur expression pouvait varier (Myksis et Tyndale, 2002 ; Martinasevic et coll., 1998 ; Sawicki et coll., 2001). CYP2C18 et CYP2C8 inductible par le phenobarbital sont aussi exprimés dans le cerveau (Klose et coll., 1999). CYP2C9 est impliqué dans le métabolisme des médicaments psychoactifs et le fait que les composés endogènes comme les indoleamines, la sérotonine (5-HT) et l'adrénaline, modulent l'activité de CYP2C9, suggère qu'une activité cérébrale hypothétique de CYP2C9 pourrait faire l'objet de mécanismes régulatoires (Gervasini et coll., 2001). CYP2E1 a également été observée dans différentes régions du cerveau. De plus, une induction différentielle a été observée dans différentes régions du cerveau de rat soumis à un traitement chronique par l'alcool (Upadhyay et coll., 2000). CYP3A5 est exprimé dans la glande hypophyse humaine et a été localisé par immunohistochimie dans les cellules de l'hypophyse antérieure qui contiennent de l'hormone de croissance pouvant ainsi jouer un rôle dans la régulation du processus de sécrétion de l'hormone (Murray et coll., 1995). L'expression de l'ARNm de CYP1A1 est retrouvée dans toutes les régions du cerveau, de nombreux neurones et astrocytes, mEH et CYP1A1 ainsi que d'autres CYPs. L'expression de CYP2E1 et CYP1A2 était similaire (Farin et coll., 1993).

Le système nerveux central est donc une importante cible potentielle pour certaines protoxines environnementales, mais on connaît relativement peu de chose à propos de l'expression cerveau-spécifique des enzymes des systèmes de biotransformation. La détection de l'expression de ces gènes dans différentes régions du SNC suggère que des événements de biotransformation localisés pourraient rendre compte de toxicités générées par exposition à certains toxiques environnementaux chimiques. Il est donc justifié d'étudier les variations génétiques et leurs conséquences sur les traits de personnalité.

Gène du cytochrome P450 2A6 (CYP2A6)

Depuis dix ans, plus de 80 articles sur le gène CYP2A6 et ses variants ont été publiés. Ils décrivent des polymorphismes (plus de 12 variants à ce jour) et leurs relations avec le comportement vis-à-vis du tabac (initiation, maintenance, arrêt, abstinence, rechute). Si, du fait d'un métabolisme défaillant lié

à des défauts dans le gène *CYP2A6*, les effets aversifs du tabac duraient plus longtemps et étaient plus accentués que chez les sujets à métabolisme normal, on pouvait s'attendre à trouver certaines relations entre certains polymorphismes et les caractéristiques des fumeurs. Les caractéristiques étudiées étaient la dépendance à la nicotine, le nombre de cigarettes fumées, la capacité à s'arrêter, le risque associé de cancer du poumon et les effets de l'administration d'un inhibiteur de la nicotine (Sellers, 1998 ; Nakajima et coll., 2002a).

La variabilité de l'activité du *CYP2A6* a été étudiée dans une population chinoise composée de 120 sujets volontaires en bonne santé (63 hommes et 57 femmes). L'activité du *CYP2A6* a été mesurée en utilisant le rapport de l'excrétion urinaire de 7-hydroxycoumarine (7-OHC) 8 h après administration d'une dose de coumarine. Dans cette population, une variabilité interindividuelle de 300 fois a été observée. Le coefficient de variation de l'activité *CYP2A6* était de 27,2 %. On observe une distribution non normale bimodale de l'activité *CYP2A6* ($p < 0,001$). Le pourcentage de métaboliseurs lents (PMs) était de 13,3 % (Xu et coll., 2002c).

À ce jour, on dénombre 12 variants dans le gène *CYP2A6*. Les premiers travaux portant sur la variabilité génétique de ce gène ont montré que l'excrétion de cotinine était réduite à 1/7 de sa valeur chez les sujets homozygotes pour l'allèle délété. Le variant *CYP2A6*1* est caractérisé par le changement d'un T en A impliquant le changement d'une leucine en histidine en position 160. Le variant *CYP2A6*2* est caractérisé par le changement d'un C en A situé dans l'exon 3 du gène, diminuant l'activité de l'enzyme (Fernandez-Salguero et coll., 1995). Les individus porteurs des allèles délétères sont résistants à la dépendance au tabac. Ces sujets fument moins de cigarettes et arrêtent plus facilement de fumer. Les fréquences alléliques de ces deux polymorphismes varient considérablement d'un groupe ethnique à l'autre, l'un d'entre eux étant beaucoup plus fréquent chez les Asiatiques (15-20 %) que chez les Caucasiens, chez lesquels la faible fréquence de l'allèle déficient limite la portée de ces études (5 %). Cependant, il est à noter que de nombreux résultats contradictoires ont été rapportés (Pianezza et coll., 1998 ; London et coll., 1999).

Par la suite, une mutation a été mise en évidence dans le promoteur du gène. La fréquence de ce nouveau variant, *CYP2A6*9*, qui se traduit par une activité de l'enzyme diminuée de moitié, est de 5-7 % chez les Caucasiens (Pitarque et coll., 2001).

Une étude plus récente a génotypé des sujets japonais pour les variants suivants : *CYP2A6*1A*, *CYP2A6*1B*, (allèles sauvages) *CYP2A6*2*, *CYP2A6*3*, *CYP2A6*4A*, *CYP2A6*4B* (Ariyoshi et coll., 2002a), *CYP2A6*5*, *CYP2A6*6* (R128Q) (Kitagawa et coll., 2001), *CYP2A6*7* (I471T), et *CYP2A6*8* (R485L). Les cinq métaboliseurs lents identifiés

diminue le métabolisme de la nicotine *in vivo*. Les sujets présentant simultanément les allèles CYP2A6*7 et CYP2A6*8 montraient une activité très diminuée, alors que, seul, l'allèle CYP2A6*8 n'avait aucun effet sur l'activité de l'enzyme (Xu et coll., 2002b). Le nouvel allèle correspondant à l'haplo-type 7-8 est l'allèle CYP2A6*10. L'allèle CYP2A6*1x2 n'a été trouvé que chez un seul Coréen (0,5 %) dont la capacité métabolique de la nicotine n'était pas très élevée (Yoshida et coll., 2002). Dans une autre population japonaise, il n'y avait pas d'association (Zhang et coll., 2001).

Un autre nouveau mutant (CYP2A6*11) associé à un changement en position T670C Ser224Pro présentait une activité diminuée de moitié, bien que la valeur du Km ne soit pas modifiée (Daigo et coll., 2002). Un nouvel allèle (CYP2A6*12) hybride CYP2A7/CYP2A6 responsable d'une diminution de l'activité enzymatique est retrouvé avec une fréquence allélique de 2,2 % chez les Espagnols, mais pas chez les Chinois (Oscarson et coll., 2002). CYP2A6*12 résulte d'un *crossing-over* inégal entre les gènes CYP2A6 et CYP2A7 dans l'intron 2. Ceci aboutit à un allèle hybride dans lequel la région régulatrice en 5' et les exons 1-2 proviennent de CYP2A7 et les exons 3-9 de CYP2A6, avec 10 substitutions d'acides aminés comparés à l'allèle CYP2A6(*).1.

La fumée de cigarette contient plusieurs nitrosamines cancérigènes spécifiques du tabac : *N*-nitrosodiéthylamine, 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), et *N'*-nitrosornicotine (NNN). Ces composés correspondent à des pré- ou procancérigènes puisqu'ils sont transformés en cancérigènes par l'organisme. CYP2A6 active spécifiquement le NNN et le NNK via une étape d'hydroxylation (Crespi et coll., 1990 ; Yamazaki et coll., 1992 ; Patten et coll., 1997) ; ainsi, les individus porteurs d'allèles nuls de CYP2A6 doivent activer moins efficacement les procancérigènes alors que les sujets avec duplication du gène devraient être plus efficaces. Ceci est particulièrement important du fait des variations ethniques des fréquences des allèles des variants de CYP2A6 (Fernandez-Salguero et coll., 1995 ; Nowak et coll., 1998 ; Yokoi et Kamataki, 1998), ce qui pourrait expliquer les différences d'incidence et d'histologie du cancer du poumon dans les différentes ethnies (Groeger et coll., 1997).

Les études conduites chez les sujets japonais suggèrent que les individus présentant le génotype métaboliseur lent CYP2A6 ont une cinétique du métabolisme de la nicotine altérée, ce qui pourrait diminuer les quantités nécessaires de cigarettes fumées pour qu'apparaisse un cancer du poumon, alors que des études similaires dans des populations caucasiennes n'ont pas mis en évidence d'association entre les génotypes variants de CYP2A6 et les comportements vis-à-vis du tabac ou la prédisposition au cancer du poumon (Tricker et coll., 2003 ; Su et coll., 2000 ; Kwon et coll., 2001 ; Messina et coll., 1997 ; Xu et coll., 2002a). Dans une étude pratiquée sur des Japonais, un *odds ratio* de 0,23 ajusté pour le risque de cancer du poumon a été trouvé pour le groupe de sujets présentant la délétion à l'état homozygote (*4/*4), le

groupe présentant le génotype sauvage (*1A/*1A) étant défini par l'*odds ratio* de 1,00 par régression logistique. Une consommation journalière de tabac significativement plus faible a été enregistrée chez les fumeurs présentant le génotype *4/*4, suggérant que l'absence complète de CYP2A6 affecte le comportement vis-à-vis de la cigarette. Ces données indiquent que les hommes présentant le génotype *1A/*1A ont un risque plus grand de cancer du poumon associé à la consommation de cigarettes (Ariyoshi et coll., 2002b). La fréquence de l'allèle délété CYP2A6*4C était significativement plus faible chez des sujets japonais avec cancer du poumon que chez les volontaires sains, suggérant que les sujets porteurs de l'allèle CYP2A6*4C sont résistants à la carcinogenèse provoquée par les N-nitrosamines du fait de la plus faible capacité d'activation du procarcinogène (Kamataki et coll., 2002).

Inversement, dans une étude chinoise, une augmentation (x 2) du risque de cancer du poumon a été associée aux allèles délétés (Tan et coll., 2001). Dans une population du Sri Lanka, la délétion du gène CYP2A6 réduit le risque de cancer buccal chez 286 consommateurs de noix de bétel et 135 témoins. La fréquence des homozygotes CYP2A6*4C était significativement plus basse chez ces consommateurs que chez les témoins. L'*odds ratio* du groupe homozygote pour la délétion était de 0,14 (IC 95 % [0,03-0,72]) (Topcu et coll., 2002).

L'examen des articles portant sur l'étude des polymorphismes du gène CYP2A6 montre que les discordances apparentes entre les différentes études sont dues à des problèmes techniques, à des différences importantes de fréquences alléliques selon les ethnies et à un défaut d'évaluation réelle du métabolisme. Par ailleurs, la définition de la dépendance ou des catégories de fumeurs étudiées varie d'une étude à l'autre (Tricker, 2003).

La fréquence des différents allèles variait considérablement d'une population à l'autre, l'allèle délété étant nettement plus fréquent chez les Asiatiques (atteignant 20 %). La fréquence des mutations ponctuelles était faible dans toutes les populations étudiées (< 3 %). Des fréquences alléliques de 0,003 (2/610) pour CYP2A6*2 et de 0 (0/610) pour CYP2A6*3 ont été trouvées dans une population de 305 Afro-Américains, par comparaison à des fréquences alléliques de respectivement 0,014 (4/290) et 0 (0/290) obtenues chez 145 Caucasiens (Zabetian et coll., 2000 ; Paschke et coll., 2001). Les différences ethniques dans la capacité de formation de la cotinine pourraient être dues aussi bien à des facteurs environnementaux différents, comme le régime alimentaire, qu'à des facteurs génétiques. Les études pharmacogénétiques sur le gène CYP2A6 sont le reflet typique des lacunes en matière de génotypage : il n'existe pas d'étude de déséquilibre de liaison dans le gène et dans le cluster, ni d'étude du caractère fonctionnel des haplotypes, ni d'étude de plusieurs autres gènes chez les mêmes sujets. Les mêmes remarques s'appliquent pour les gènes concernant la susceptibilité (autre que le métabolisme).

Gène du cytochrome P450 2E1 (CYP2E1)

Le polymorphisme de la région 5'-flanquante du gène *CYP2E1* est significativement associé aux niveaux de cotinine urinaire chez des sujets *CYP2A6*1*, mais uniquement chez les fumeurs intermédiaires (fumant 11-20 cigarettes/jour ; $p < 0,01$) (Yang et coll., 2001).

Gène du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6)

Le gène *CYP2D6* a été associé aux traits de personnalité et il pourrait affecter les processus de neurotransmission par son effet sur le métabolisme des amines ; le *CYP2D6* convertit la tyramine en dopamine. Le gène est connu pour être particulièrement polymorphe. Il est inactif dans 5 à 10 % de la population caucasienne (Sachse et coll., 1997). Les individus sont classés selon leur génotype en métaboliseurs lents ou rapides.

Il a été suggéré que ce gène pourrait être impliqué dans le métabolisme de la nicotine (Cholerton et coll., 1994 ; Benowitz et coll., 1996). Une étude pratiquée sur 261 sujets qui suivaient un traitement pour arrêter de fumer a montré qu'il n'y avait pas de relation entre les quantités fumées et les taux de métabolites de la nicotine. En revanche, les ultramétaboliseurs montraient une diminution du rapport nicotine/(cotinine + trans-hydroxycotinine). Ces données semblent montrer que *CYP2D6* ne contribue pas de façon significative au métabolisme de la nicotine, sauf chez les rares sujets ultramétaboliseurs (Caporaso et coll., 2001).

Gène du cytochrome P450 1A1 (CYP1A1)

Les données associant le tabagisme et d'autres enzymes à cytochromes P450 sont très limitées. Cependant, une relation a été mise en évidence avec le génotype *CYP1A1* (*MspI*) en association avec *GSTM1 nul* pour le risque de cancer du poumon, multiplié par 2 (Garcia-Closas et coll., 1997).

Gènes de la N-glucuronidation et de la O-glucuronidation

De façon générale, les tentatives d'arrêts sont plus fréquentes dans la population noire, mais avec un taux de succès inférieur, tandis que les taux de cancer du poumon sont plus élevés (Caraballo et coll., 1998). Chez ces individus, la demi-vie de la cotinine est plus longue et pourrait s'expliquer, au moins en partie, par une glucuronidation plus lente, les Noirs excréant moins de cotinine N-glucuronidée, alors que les taux de nicotine O-glucuronidée sont inchangés (Pérez-Stable et coll., 1998 ; Benowitz et coll., 1999 ; Ghosheh et Hawes 2002 ; Nakajima et coll., 2002b). Ainsi, pour un même nombre de cigarettes fumées, le taux de cotinine sérique est plus élevé chez les Noirs américains que chez les Blancs et les Mexicains. Il a été montré par la mesure du thiocyanate que la quantité de fumée absorbée était la même. S'agit-il du reflet de comportements spécifiques aux groupes ? La quasi-totalité des Noirs américains fument des cigarettes mentholées, mais il n'a pas été clairement démontré que cela puisse interférer avec la quantité de

nicotine inhalée par bouffée (30 % supérieure), ou avec la pharmacocinétique de la nicotine. Il existe également une relation entre la demi-vie de la cotinine et la masse maigre (Ahijevych et coll., 2002).

Plusieurs UDP-glucuronosyl transférase (UGT) humaines recombinantes exprimées dans un système de cellules infectées par baculovirus ou dans des lignées lymphoblastoïdes humaines ont été testées. Parmi les isoformes testées (UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 et 2B15), aucune ne montrait la formation de dérivés N-glucuronides. Cependant, en mettant à profit l'inhibition compétitive vis-à-vis de substrats de UGT1A1, A9 et A4, les résultats obtenus suggèrent que ces gènes pourraient être impliqués. Bien que plusieurs enzymes soient utilisées, la même isoforme est utilisée pour la N-glucuronidation de la nicotine et de la cotinine (Nakajima et coll., 2002b). Il existe d'importantes différences en fonction de l'origine ethnique (13-17 fois) et du genre.

Glutathion S-transférase A1 (GSTA1)

Le gène de la glutathion S-transférase A1 (GSTA1) catalyse la réduction de dérivés cancérigènes N-acétoxy en dérivés aminés. Un polymorphisme au niveau du promoteur du gène GSTA1 a été décrit ; l'allèle (GSTA1*B) diminue significativement l'expression du gène. Dans une étude cas-témoins, le génotype GSTA1*B/*B était associé à un risque accru de cancer colorectal, particulièrement chez les sujets mangeurs de viande bien cuite (Sweeney et coll., 2002).

Gènes impliqués dans les mécanismes d'action de la nicotine

Qu'ils concernent les récepteurs nicotiques ou les différents partenaires du système cérébral de récompense, de nombreux gènes sont susceptibles d'influencer le comportement tabagique de certaines populations.

Des différences génétiques dans l'activité des récepteurs nicotiques (CHRNA2-4, CHRNA2-7, CHRND, CHRNE) et muscariniques (CHRM2) présents dans le système nerveux central pourraient participer à la dépendance. Au moins dix types de récepteurs nicotiques sont exprimés dans le cerveau. Ces récepteurs nicotiques sont composés de sous-unités α et β . Les sous-unités $\alpha 2$ - $\alpha 7$, $\alpha 9$ et $\beta 2$ - $\beta 4$ s'assemblent pour former des complexes pentamériques hétéromériques comme $\alpha 4\beta 4 2(2\alpha 4, 3\beta 2)$ ou des pentamères homomériques (comme $\alpha 7$) qui régulent les flux de Na^+ , Ca^{2+} et K^+ quand ils sont activés par la fixation d'un ligand. Les sous-unités les plus abondantes sont les sous-unités $\alpha 4$ et $\beta 2$ (Picciotto et coll., 1998).

Chez la souris, des polymorphismes ont été mis en évidence dans les différents gènes α . Un polymorphisme $\alpha 4$ expliquerait la différence de comportement électrophysiologique des récepteurs correspondants chez les souris *Long sleep* et *Short sleep* (Stitzel et coll., 2001).

Le gène codant la sous-unité CHRNA2 est localisé en 8p21, celui de CHRNA4 en 20q13.2, celui de CHRNA6 en 15q24, celui de CHRNA7 en 15q14, celui de CHRNB2 en 1q21 et celui de CHRNB3 en 8p11.2. Les gènes CHRNA5, CHRNA3 et CHRNB4 sont localisés en 15q24 et des polymorphismes intragéniques ont été identifiés dans le cluster (Duga et coll., 2001).

Récepteur nicotinique CHRNA4

Des études chez le rat et le singe suggèrent que la nicotine pourrait être impliquée dans les systèmes d'attention et l'activité locomotrice. La nicotine stimule la sécrétion de dopamine et permet d'améliorer l'attention chez les hommes adultes présentant un ADHD (*attention deficit hyperactivity disorder*), chez les fumeurs et les non-fumeurs. L'ADHD est un facteur de risque pour l'initiation du tabagisme chez les enfants et le fait que la mère fume est un facteur de risque pour l'ADHD chez les enfants. Enfin, un agoniste nicotinique central, l'ABT-418, améliore l'attention à la fois chez les singes et chez les adultes ADHD (Kent et coll., 2001). Le récepteur codé par CHRNA4 est un des sites d'action de l'ABT-418. Des polymorphismes du gène codant la sous-unité $\alpha 4$ ont été décrits chez la souris et chez l'homme. Chez la souris, le polymorphisme Ala529Thr influence la sensibilité initiale à l'alcool (Butt et coll., 2003).

Le polymorphisme Cfo1 a été testé chez 70 trios parents-enfant où l'enfant présente un ADHD. Le TDT (*transmission disequilibrium test* ou test de transmission biaisée) n'a pas permis de démontrer une association. La petite taille de l'échantillon ne permet néanmoins pas d'exclure une implication de ce gène, en interaction avec d'autres gènes à tester (Kent et coll., 2001). Plus récemment, une étude réalisée chez des individus présentant deux sous-types d'ADHD a montré par TDT une association significative entre le polymorphisme de l'intron 2 et de sévères problèmes d'inattention. La taille de l'effet, 4,95 %, est importante (Todd et coll., 2003). Une association entre la maladie d'Alzheimer (AD) et des polymorphismes silencieux ou introniques des gènes CHRNA3 et CHRNA4 a été montrée. Deux nouvelles mutations ponctuelles faux-sens, Ser413Leu dans le gène CHRNA4 et Gln397Pro dans le gène CHRNB2, ont été identifiées chez deux patients mais n'ont pas été retrouvées dans d'autres cas, ni chez les témoins (Kawamata et Shimohama, 2002).

Des troubles anxieux ont été associés au LVEEG (*low-voltage EEG*). Un tiers des cas montre une liaison génétique avec la région 20q13.2q13.3 qui comprend CHRNA4. Il n'a pas été retrouvé d'association entre trois polymorphismes et les attaques de panique (*panic disorder*) (Steinlein et coll., 1997).

Des polymorphismes aboutissant à une diminution de la liaison de la nicotine, cruciale dans le dysfonctionnement cognitif de l'AD, ont été recherchés. Des polymorphismes de CHRNA4, dont aucun n'aboutissait à un changement d'acide aminé dans la séquence, ont été trouvés chez trois

patients AD. Bien que d'autres récepteurs doivent être explorés, la réduction des sites de fixation pour la nicotine n'est pas due à des altérations génomiques (Steinlein et coll., 1999). Des récepteurs nicotiques dont CHRNA4 sont associés aux formes communes d'épilepsie idiopathiques IGE (*idiopathic generalized epilepsies*) (Steinlein et coll., 1997).

Récepteur nicotinique CHRNA6

D'autres sous-unités composant les récepteurs nicotiques, comme notamment la sous-unité $\alpha 6$, pourraient être impliquées dans la dépendance au tabac et représenter des cibles futures à explorer, comme le montrent des études chez la souris (Tritto et coll., 2002).

Récepteur nicotinique CHRNA7

La sous-unité $\alpha 7$ est fortement exprimée dans l'hippocampe. Cependant, l'étude des souris *knock-out* (KO : à gène *CHRNA7* inactivé) a montré que $\alpha 7$ n'était pas impliquée dans les mécanismes de mémorisation et d'apprentissage dépendants de l'hippocampe (Mohammed, 2000). Ces récepteurs nicotiques pourraient être impliqués dans la schizophrénie en relation avec la forte réduction de *CHRNA7* dans l'hippocampe des schizophrènes. La liaison de la nicotine- ^3H est également diminuée et n'augmente pas en réponse à la consommation de tabac, contrairement aux témoins (Leonard et coll., 1998). Il a été montré que la nicotine est capable de normaliser un déficit de potentiel évoqué caractéristique de la schizophrénie. Des antagonistes ou des agonistes du récepteur *CHRNA7* sont capables de réguler le filtrage de l'information auditive à la fois chez l'homme et chez l'animal. Un polymorphisme de répétition d'un dinucléotide a été utilisé par l'équipe de R. Freedman qui a trouvé par analyse de liaison un locus associé à la schizophrénie lié au gène *CHRNA7* (Freedman et coll., 1997). En revanche, une étude d'association avec le polymorphisme dans l'exon 6 (-2 pb) n'a pas montré d'association avec la schizophrénie (Lai et coll., 2001). Plus récemment, une recombinaison chez un sujet schizophrène n'a pas permis d'exclure *CHRNA7* en 15q14, et l'étude de variants (dans le promoteur) associés à une diminution de l'expression a permis de montrer une association entre les allèles de *CHRNA7* et un déficit d'inhibition de P50 dans la schizophrénie dans 166 familles de schizophrènes et 165 témoins (Leonard et coll., 2002 ; Leonard et Freedman, 2003).

Récepteur nicotinique CHRNB2

Les souris KO pour la sous-unité $\beta 2$ du récepteur $\alpha 4\beta 2$ ne montrent pas de comportement dépendant de la nicotine, ni de réponses cellulaires provoquées par la nicotine. Les polymorphismes du gène codant la sous-unité $\beta 2$ pourraient également être impliqués dans la dépendance au tabac, bien que les premières études portant sur l'initiation et la dépendance à la nicotine ne montrent pas de résultat significatif avec 4 polymorphismes et les haplotypes correspondants (Silverman et coll., 2000). Ce gène représente cependant

une piste très intéressante vis-à-vis de la consommation tabagique, compte tenu de l'implication de cette sous-unité dans le phénomène addictif et dans la tolérance à la nicotine. Une mutation V287M du gène *CHRNA4* a été trouvée dans l'ADNFLE (*Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy*) dans une famille écossaise (Lueders et coll., 2002).

Récepteur muscarinique *CHRM2*

Le polymorphisme A1890T est significativement associé à la dépression majeure chez les femmes uniquement (Comings et coll., 2002).

Récepteurs et transporteurs dopaminergiques

La nicotine induit, entre autres, la libération de la dopamine qui agit sur le comportement et sur le phénomène de la dépendance. La nicotine stimule la sécrétion de dopamine, permettant ainsi d'augmenter les taux synaptiques de dopamine et d'activer le mécanisme de récompense. La figure 10.6 présente le circuit cérébral de la récompense et les gènes candidats.

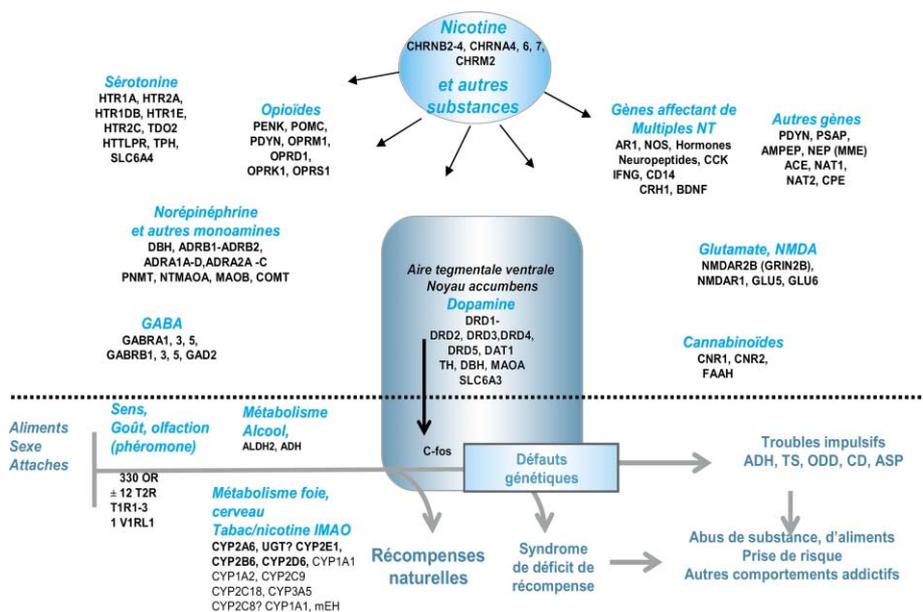


Figure 10.6 : Circuit cérébral de la récompense et gènes candidats (d'après Comings et Blum, 2000)

Des études de liaison ont montré que plusieurs loci de gènes liés à la neurotransmission étaient associés au tabagisme. Parmi eux figurent les gènes des récepteurs à la dopamine D1, D2, et D4, des transporteurs de la dopamine et des transporteurs de la sérotonine (Arimami et coll., 2000).

Récepteur D1 de la dopamine (DRD1)

Quatre sites polymorphes du gène *DRD1* ont été initialement identifiés. Deux sites sont dans la région 5', un autre au niveau du codon 421 et un dernier dans la région 3' (Cichon et coll., 1994). Une étude d'association a retrouvé un lien entre l'homozygotie pour l'allèle 48G ou l'allèle 48A du polymorphisme Ddel (-48A/G) et le tabagisme et le nombre de cigarettes consommées chez des sujets recrutés dans un centre de tabacologie. Un effet additif a été trouvé pour les gènes *DRD1* et *DRD2* (Comings et coll., 1997a). Une étude de liaison (LOD Score = 3,2) a révélé que la région 5qter qui comprend le gène *DRD1* était associée au tabagisme (Duggirala et coll., 1999).

Récepteur D2 de la dopamine (DRD2)

Les souris invalidées pour le gène du récepteur D2 (*DRD2*) montrent une réponse de type récompense à la morphine qui est diminuée (Maldonado et coll., 1997). Le gène *DRD2* humain présente plusieurs sites polymorphes TaqIA dans le dernier exon (A1 et A2) et TaqIB dans le deuxième exon (B1 et B2). Le polymorphisme TaqI C32806T a été le plus étudié. Les rôles d'autres polymorphismes, comme les polymorphismes Ser311Cys (Itokawa et coll., 1993 ; Cravchik et coll., 1996), -141C Ins/Del (Arinami et coll., 1997), Val96Ala et Pro310Ser, demeurent à étudier dans le cadre du tabagisme. Un polymorphisme de délétion de 1pb dans le promoteur est associé à une diminution de l'expression du récepteur (Gejman et coll., 1994 ; Cravchik et coll., 1996). Bien qu'il ne semble pas fonctionnel par lui-même, l'allèle *DRD2 TaqIA1* est associé à une diminution de la densité des récepteurs D2 de la dopamine dans le striatum (Jonsson et coll., 1999). Cet allèle est également associé à des comportements addictifs et compulsifs.

L'allèle *DRD2-A1* est retrouvé deux fois plus souvent chez les fumeurs ou ex-fumeurs que chez les témoins (OR = 2,15) (Brodkin et coll., 1998). Une association significative et inverse a été obtenue entre la prévalence de cet allèle et l'âge du début du tabagisme et la période maximale de temps que peuvent tenir les fumeurs sans fumer (Comings et coll., 1996). À l'inverse, c'est l'allèle A2 qui est retrouvé plus fréquemment associé au tabagisme (OR = 2,32) chez les hommes japonais, mais pas chez les femmes (Hamajima et coll., 2002).

L'allèle *DRD2-B1* est également retrouvé plus fréquemment chez les fumeurs (Pastorelli et coll., 2001). Il a été observé que les individus avec les allèles *DRD2-A1* et *DRD2-B1* avaient le plus souvent commencé à fumer plus tôt, plus de 100 cigarettes dans leur vie, et qu'ils avaient eu plus de difficultés à arrêter que ceux ne portant pas ces allèles (Spitz et coll., 1998).

Une association entre l'allèle *DRD2-A1*, qui est fortement associé à l'alcoolisme sévère, et le trait de personnalité de recherche de nouveauté a été décrite (Noble et coll., 1998). Les fumeurs présentent des scores de recherche de nouveauté plus élevés que la population générale. Le tabagisme et l'allèle

DRD2-A1 ont un effet synergique et réduisent l'amplitude du potentiel évoqué P300 (*Brain event-related potentials*). L'amplitude de P300 est également diminuée dans l'alcoolisme. L'effet du tabagisme n'apparaît qu'en présence de l'allèle *A1* de *DRD2*. L'allèle *A2* est en effet associé négativement au tabagisme, suggérant un effet protecteur vis-à-vis de l'initiation. La variation neurocognitive P300 pourrait modérer l'association entre *DRD2* et le tabagisme. Le génotype *DRD2* pourrait moduler l'impact à long terme de la nicotine sur le fonctionnement neurocognitif (Anokhin et coll., 1999).

L'attitude vis-à-vis du tabac de 167 Coréens schizophrènes a été étudiée par rapport à leurs génotypes. Les hommes hétérozygotes fumaient beaucoup plus fréquemment que les sujets *A1A1* et *A2A2*. La situation inverse était observée pour les femmes : il y avait plus d'hétérozygotes chez les femmes non fumeuses. La déviation par rapport à l'équilibre de Hardy-Weinberg montrait des profils radicalement opposés chez les hommes et chez les femmes, et la différence était hautement significative pour la fréquence des hétérozygotes ($p = 0,00003$). La relation en sens inverse selon le genre n'a pas encore pu être expliquée (Lee et coll., 2002).

Toutefois, le rôle de ce polymorphisme *DRD2-A* a été remis en cause par des études sur des familles par utilisation de la transmission biaisée (TDT) qui permet de s'affranchir des biais liés à une stratification de populations, en étudiant les parents (Bierut et coll., 2000). Chez les Japonais, contrairement à ce qui a été trouvé chez des sujets américains, le génotype *A2A2* était significativement associé au fait d'être fumeur (OR = 3,68). En revanche, cette association n'était pas retrouvée avec le polymorphisme – 141C Ins/Del (Yoshida et coll., 2001). L'étude des haplotypes permettrait peut-être de résoudre les apparentes incohérences puisque d'importantes différences raciales (Noirs/Caucasiens) ont été décrites (O'Hara et coll., 1993).

Deux revues sur les associations entre les polymorphismes de *DRD2*, l'addiction et le processus de récompense rassemblent les données de la littérature et discutent le rôle de l'allèle *A1* responsable d'une inefficacité du système dopaminergique et à l'origine d'un abus de substances psychotropes qui permet d'augmenter les niveaux de dopamine dans le cerveau afin d'activer le système de récompense (Noble, 2000 et 2003).

Récepteur D3 de la dopamine (*DRD3*)

Le gène *DRD3* est sélectivement exprimé dans les régions du système mésolimbique qui semblent jouer un rôle crucial dans les effets des drogues et notamment dans le noyau accumbens, à la fois chez l'animal (Diaz et coll., 1995) et chez l'homme (Hall et coll., 1996). Il est impliqué dans la réactivité aux stimulations environnementales associées à la drogue. L'homozygote pour l'allèle *Bal I 1-1* est associée à l'abus de substances psychoactives, à la dépendance aux opiacés (Duaux et coll., 1998) et à l'abus de drogue chez les sujets schizophrènes (Dubertret et coll., 1998 ; Krebs et coll., 1998), mais pas à l'alcoolisme (Gorwood et coll., 1995), ni à l'ADHD (Muglia et coll., 2002).

À ce jour, aucune étude n'a porté sur le gène *DRD3* et la dépendance à la nicotine.

Récepteur D4 de la dopamine (*DRD4*)

Ce gène présente de nombreux polymorphismes. Le plus étudié est un polymorphisme VNTR (*variable number of tandem repeats*) de 48 pb dans le troisième exon. Il s'agit d'une répétition d'un fragment codant pour 16 acides aminés formant un domaine riche en proline. Les variants des récepteurs clonés présentent des propriétés qui diffèrent selon la forme longue (7 répétitions, allèle *L*) et les formes courtes (2 et 4 répétitions, allèle *S*) (Van Tol et coll., 1992). L'allèle *L* pourrait réduire l'affinité pour la dopamine, bien que cela ne soit pas clair. Une interaction significative entre le polymorphisme des allèles courts du VNTR de l'exon 3, la dépression et le tabagisme a également été décrite (Lerman et coll., 1998a).

Une association entre le tabagisme et l'allèle *L* a été rapportée dans une population afro-américaine. Après une recommandation d'arrêt du tabac, aucun des sujets porteurs de l'allèle *L* n'était abstinent à deux mois, comparativement à 35 % des sujets homozygotes pour l'allèle *S* (Shields et coll., 1998). Cette association n'a pas été retrouvée dans une population caucasienne. Une association entre le génotype *LL* et une plus grande réactivité aux stimuli environnementaux et au besoin de tabac (*craving*) a été démontrée (Hutchinson et coll., 2002).

Une association a été décrite entre l'allèle *L* et le trait de personnalité de « recherche de nouveauté » (*novelty seeking*) (Ebstein et coll., 1996). Une transmission biaisée (TDT) de l'allèle à 7 répétitions entre les parents et leurs enfants présentant un ADHD a été observée, confirmant l'implication du gène *DRD4* dans l'ADHD (Sunohara et coll., 2000). Le fait d'être porteur d'allèles comportant 5 à 8 répétitions était significativement associé au jeu pathologique, à la maladie de Gilles de la Tourette, à l'ADHD et à l'abus de drogues. De plus, comme pour le gène *DRD2*, une augmentation significative de la fréquence des hétérozygotes par rapport à la fréquence des homozygotes a été observée pour le jeu pathologique et pour la totalité du groupe (707 sujets). Ces données suggèrent que l'hétérozygote pourrait jouer un rôle (Comings et coll., 1999). L'ensemble de ces résultats doit pourtant être interprété avec précautions puisqu'une publication récente montre qu'il n'y a pas de différences pharmacologiques et fonctionnelles entre les allèles les plus courts (2) et les plus longs (7) (Jovanovic et coll., 1999).

Un polymorphisme fonctionnel a été décrit dans la région promotrice du gène *DRD4* chez des sujets japonais et une association est suggérée entre ce polymorphisme et le trait de personnalité de recherche de nouveauté. Une quelconque association entre ce polymorphisme et le tabagisme n'a pas encore été explorée.

Récepteur D5 de la dopamine (DRD5)

Six polymorphismes ont été identifiés dans le gène du récepteur D5 de la dopamine et pourraient avoir une implication fonctionnelle (Sobell et coll., 1995 ; Cravchik et Gejman, 1999). Une association a été décrite entre un marqueur microsatellite de ce gène et l'abus de substance (Vanyukov et coll., 1998). L'association de 4 polymorphismes du gène *DRD5* a été testée chez 900 sujets. Il n'y avait pas d'association significative entre les quatre polymorphismes (en déséquilibre de liaison) et l'initiation ; cependant, un haplotype conférait une protection contre l'initiation. Aucune association n'a pu être mise en évidence pour la progression (Sullivan et coll., 2001).

Enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE)

Un autre modulateur potentiel du signal dopaminergique est la régulation de la transmission de la dopamine par le système rénine-angiotensine (RAS). L'ACE (*angiotensin I converting enzyme*), retrouvée principalement dans le plasma mais aussi dans le cerveau, joue un rôle clé dans le RAS, mais son rôle dans le plasma n'est pas clair, bien que l'ACE métabolise certains neuropeptides. Le polymorphisme d'insertion-délétion (I/D) se traduit par une augmentation de l'expression du gène (x 2) chez les sujets homozygotes D/D.

Ce polymorphisme est impliqué dans le risque cardiovasculaire et la resténose ainsi que dans la maladie d'Alzheimer. Une étude portant sur 302 sujets fumeurs, anciens fumeurs et non-fumeurs a permis de rechercher la relation entre ce polymorphisme, le statut de fumeur et le nombre de cigarettes fumées. Alors qu'il n'y avait pas de différence entre les trois groupes, une relation significative a été trouvée pour le nombre de cigarettes. Les homozygotes I/I sont génétiquement prédisposés à fumer davantage de cigarettes (147 ± 8 versus 123 ± 7 et 106 ± 7) que les sujets porteurs de l'allèle D (I/D et D/D) (Hubacek et coll., 2001).

Transporteur de la dopamine (SLC6A3 ou DAT1)

SLC6A3 régule le taux de dopamine synaptique en codant une protéine de la recapture (DAT1). En relation avec la diminution de la recapture et la plus grande disponibilité de la dopamine synaptique, l'allèle 9 du VNTR 3' à expression diminuée est associé à la paranoïa induite par la cocaïne. Une étude du polymorphisme de longueur de *SLC6A3-9* chez des Caucasiens (444) et des Afro-Américains (78) a permis de montrer que l'allèle *SLC6A3-9* était moins fréquent chez les Afro-Américains et plus fréquent chez les non-fumeurs. Les sujets porteurs de l'allèle *SLC6A3-9* avaient un risque de fumer qui était réduit de 50 %, tandis que l'initiation était plus tardive (âge d'initiation OR = 0,58). La durée des arrêts était également plus importante (période d'arrêt OR > 0,48) (Lerman et coll., 1999). L'association a été confirmée par la suite et il a été montré que l'effet de l'allèle était particulièrement important pour la capacité à s'arrêter. Cet allèle a par ailleurs été associé à des scores diminués pour le trait de personnalité

« recherche de nouveauté ». Les individus porteurs de l'allèle *SLCA63-9* présentent une modification de la transmission dopaminergique, ce qui réduit leur besoin de recherche de nouveauté et de récompense par des stimuli extérieurs, y compris par les cigarettes (Lerman et coll., 1999 ; Sabol et coll., 1999). Ces résultats n'ont pas toujours été reproduits (Jorm et coll., 2000).

Interaction gène-gène : récepteur dopaminergique DRD2 et transporteur de la dopamine SLC6A3

Une étude cas-témoins chez 289 fumeurs et 233 témoins non fumeurs a permis de révéler une interaction gène-gène significative entre les génotypes *SLC6A3-9* et *DRD2-A2*. Les individus porteurs de ces allèles avaient un risque diminué d'être fumeurs (Lerman et coll., 1999).

Interaction gène-gène : récepteur dopaminergique DRD2 et monoamine oxydase B (MAO B)

Une étude cas-témoins chez 152 patients atteints de maladie de Parkinson et 231 témoins a permis de montrer une interaction (quoique non significative) entre les génotypes de *DRD2* et le polymorphisme de l'intron 13 de la *MAO B* chez les fumeurs (Costa-Mallen et coll., 2000a).

Interaction gène-gène : dopamine bêta-hydroxylase (DBH) et monoamine oxydase A (MAO A)

Les fumeurs homozygotes pour l'allèle G du polymorphisme *DBH A1368G* consommaient moins de cigarettes (- 2,9) et cet effet était particulièrement marqué pour les femmes (- 3,8) et pour les Caucasiens (- 3,8) (RR = 3,2). Les fumeurs porteurs de l'allèle T du polymorphisme *MAO a C1460T* consommaient plus de cigarettes (+ 2,9) que les sujets CC/CT/CO et cet effet était plus marqué pour les hommes et chez les sujets présentant un indice de masse corporelle plus élevé (IMC = poids – en kg – divisé par le carré de la taille – en m –). Les sujets gros fumeurs portaient moins souvent l'allèle *MAO a 1460C* (RR = 0,3) (McKinney et coll., 2000).

Gènes modulant l'activité du système cérébral de récompense

Le système dopaminergique, et en particulier le récepteur dopaminergique D2, a été impliqué dans les mécanismes de récompense. Quand la dopamine est libérée au niveau de la synapse, elle stimule les récepteurs (D1-D5), ce qui se traduit par une sensation de bien-être et une sensation de réduction du stress. Les gènes impliqués dans cette cascade sont donc d'importants gènes candidats.

Gènes des récepteurs et transporteur sérotoninergiques

Le système sérotoninergique est impliqué dans la régulation de l'humeur et les troubles anxieux. L'administration de nicotine provoque une augmentation des taux de sérotonine cérébrale, alors que le sevrage en nicotine produit

l'effet inverse (Ribeiro et coll., 1993 ; Mihailescu et coll., 1998). Le système sérotoninergique pourrait également participer à des traits de personnalité. Le neuroticisme semble augmenter le risque de tabagisme, notamment par la difficulté accrue à s'arrêter (Hu et coll., 2000).

Gène du récepteur sérotoninergique 5-HT1B

La nicotine module la libération de sérotonine dans l'hippocampe de rat. Dans cette structure cérébrale, le tabagisme diminue la densité des sites de liaison sur les récepteurs sérotoninergiques. Les souris invalidées pour le gène du récepteur 5-HT1B montrent une réponse exacerbée à la cocaïne et à l'alcool, avec une auto-administration accrue par rapport aux souris sauvages (Crabbe et coll., 1996 ; Rocha et coll., 1998). L'étude systématique de la séquence du gène a permis d'identifier 12 polymorphismes et les principaux haplotypes qui pourraient affecter la réponse aux ligands ou l'interaction avec les protéines G, et donc altérer la réponse aux médicaments/aliments (Sanders et coll., 2002).

Dix-huit études ont montré une association entre le polymorphisme G861C et l'alcoolisme antisocial chez les Finlandais, l'alcoolisme en présence d'aldéhyde déshydrogénase-2 inactive chez les Japonais, une tentative de suicide chez des patients américains et européens montrant des troubles de la personnalité, un IMC minimum chez des patientes canadiennes atteintes de boulimie nerveuse, et des troubles obsessionnels compulsifs (Sanders et coll., 2002).

Gènes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2C et 5-HT2A

Plusieurs sous-types de récepteurs sérotoninergiques ont été évalués dans l'alcoolisme sans résultat significatif : le polymorphisme Cys23Ser du gène 5-HT2C et le polymorphisme fonctionnel His452Tyr du gène 5-HT2A. Une analyse TDT a révélé une transmission préférentielle de l'allèle 452Tyr avec l'ADHD (Quist et coll., 2000). Il n'y a pas encore de données concernant le tabagisme.

Gène du transporteur de la sérotonine

Il existe deux polymorphismes VNTR dans le gène *SLC6A4* du transporteur de la sérotonine. Le premier est situé en amont de la région codante dans une région qui contrôle la transcription (*5-hydroxytryptamine transporter-linked polymorphic region* = 5-HTTLPR) et le second est situé dans le deuxième intron. Les deux allèles du polymorphisme 5-HTTLPR sont une insertion de 44 pb (type L) et une délétion (type S). L'allèle S induit une diminution de l'activité de transcription par rapport à l'allèle L, ce qui induit une fonction diminuée du génotype S/S par rapport aux génotypes L/S et L/L (Heils et coll., 1996).

Une association entre l'homozygotie (10/10) et une addiction précoce aux opiacés ainsi qu'une protection avec le génotype 12/10 ont été décrites 231

(Galeeva et coll., 2002). Une association a été rapportée entre le tabagisme et l'allèle *L* du 5-HTTLPR (Ishikawa et coll., 1999) dans une population japonaise, mais cette association n'a pas été retrouvée dans une population caucasienne et afro-américaine. Il existe d'importantes différences de distribution des génotypes 5-HTT entre les groupes raciaux ; les Caucasiens sont plus fréquemment porteurs de l'allèle court (Lerman et coll., 1998b). Le polymorphisme 5-HTTLPR en interaction avec le neuroticisme était statistiquement significatif pour la prise de nicotine, la dépendance à la nicotine, et les motivations à fumer, chez les fumeurs possédant les génotypes *S/S* et *S/L*. Les sujets avec neuroticisme et le génotype *S/S* avaient beaucoup plus de difficultés à s'arrêter (Hu et coll., 2000). Le génotypage de 5-HTTLPR pourrait permettre d'identifier les fumeurs qui répondraient mieux à des médicaments psychotropes comme les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (SSRI) (Lerman et coll., 2002). Les sujets porteurs d'un ou deux allèles *S* présentaient une activité cérébrale supérieure face à des images inspirant la frayeur. Cette étude montre une association entre un transporteur de la sérotonine moins performant et une augmentation de l'anxiété (Hariri et coll., 2002).

Gènes des enzymes qui interviennent dans la synthèse des neurotransmetteurs

L'expression des deux enzymes limitantes de la voie de la biosynthèse de la L-DOPA et des catécholamines – la tyrosine hydroxylase – et de la voie de biosynthèse de la sérotonine – la tryptophane hydroxylase – est respectivement induite et inhibée par une injection de nicotine. Des polymorphismes dans les gènes de ces enzymes pourraient donc expliquer une part de la variabilité.

Gène de la tyrosine hydroxylase

La tyrosine hydroxylase (TH) est l'enzyme limitante qui permet l'hydroxylation de la L-tyrosine en L-DOPA. Des souris transgéniques qui surexpriment le gène de la TH semblent moins sensibles à la nicotine que des animaux contrôles (Hiremagalur et coll., 1993). Le gène humain de la TH présente plusieurs polymorphismes : deux faux-sens (Ludecke et Bartholome, 1995 ; Ishiguro et coll., 1998), un SNP dans la région 5' (Ishiguro et coll., 1998) et une répétition variable dans le premier intron (TCAT)_n (*HUMTH01-VNTR polymorphism*) (Polymeropoulos et coll., 1991). Ce dernier pourrait modifier la concentration de HVA (un métabolite de la dopamine) dans le liquide céphalorachidien (Jonsson et coll., 1996) ; toutefois, il n'a pas été retrouvé d'association avec le tabagisme (Lerman et coll., 1997).

Gène de la tryptophane hydroxylase

232 La tryptophane hydroxylase (TPH) est l'enzyme limitante de la synthèse de sérotonine. Plusieurs polymorphismes de son gène ont été décrits dans des

régions non codantes (Ishiguro et coll., 1999) et dans le codon 365 (Han L et coll., 1999). Dans une étude réalisée sur des fumeurs caucasiens, il n'y avait pas d'association avec le fait de fumer. En revanche, apparaissait une association avec l'âge du début de la consommation de tabac, soit 15,6 ans pour le génotype AA et 17,3 ans pour les autres génotypes, en accord avec l'association de cet allèle avec les conduites impulsives (Lerman et coll., 2001). Le génotypage des polymorphismes TPH C218A et C779A, en déséquilibre de liaison, a été réalisé chez 780 sujets caucasiens. Les fréquences alléliques, génotypiques et haplotypiques estimées étaient très significativement différentes pour l'initiation ($p = 0,0004$) mais n'étaient pas différentes pour la progression (Sullivan et coll., 2001).

Gène de la dopamine bêta-hydroxylase

La dopamine bêta-hydroxylase (DBH) catalyse la conversion de la dopamine en noradrénaline dans les cellules noradrénergiques. Des taux diminués de DBH sont associés à la dépendance aux drogues (Gabel et coll., 1995). Une étude a montré que les fumeurs homozygotes pour l'allèle G du polymorphisme DBH A1368G consommaient moins de cigarettes ($-2,9$) et cet effet était particulièrement marqué pour les femmes ($-3,8$) et pour les Caucasiens ($-3,8$) (RR = 3,2) (McKinney et coll., 2000). Un polymorphisme – C1021T a été récemment décrit. Il s'agit d'un marqueur génétique pour la variabilité des taux plasmatiques de l'activité DBH important à évaluer pour un certain nombre d'affections neuropsychiatriques et l'abus de drogues (Zabetian et coll., 2001).

Gène de la phényléthanolamine N-méthyltransférase

L'enzyme terminale de la voie de biosynthèse des catécholamines, la phényléthanolamine N-méthyltransférase (PNMT), catalyse la conversion de noradrénaline en adrénaline. Son activité est diminuée dans les régions subcorticales qui subissent une neurodégénérescence dans la maladie d'Alzheimer. Les polymorphismes G353A et G148A de la PNMT sont associés aux formes précoces de maladie d'Alzheimer (Mann et coll., 2001).

Gènes des enzymes impliquées dans le métabolisme de neurotransmetteurs (noradrénaline et autres monoamines)

Les principales enzymes du métabolisme impliquées dans la dégradation des neurotransmetteurs monoaminergiques sont la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et les MAO A et B.

Gène de la catéchol-O-méthyltransférase

Un polymorphisme fonctionnel biallélique commun est présent dans le gène de la COMT ayant pour conséquence une différence d'activité enzymatique entre les deux variants. L'activité enzymatique varie de trois à quatre fois en raison de la transition d'un G en A dans l'exon 4 du gène COMT, modifiant

un résidu valine en méthionine au codon 158 de la forme membranaire (Lachman et coll., 1996). Il est possible que l'abus de substance soit associé au génotype correspondant à une activité enzymatique élevée de COMT (Uhl et coll., 1997). Concernant le tabagisme, le polymorphisme A1947G n'est pas associé à l'initiation, la persistance ou l'arrêt (David et coll., 2002).

Gènes des monoamine oxydases

Les gènes codant les MAO sont fortement liés et sont localisés sur le chromosome X. Des niveaux anormaux d'activité de ces enzymes ont été associés à diverses conditions, incluant le tabagisme (Fowler et coll., 1996 ; Whitfield et coll., 2000). En 1996, Fowler et coll. ont montré que le tabagisme mène également à l'inhibition efficace (40 %) des deux types (A et B) d'oxydase de monoamine. Ceci suggère que l'inhibition de MAO par des composés présents dans le tabac ou la fumée de tabac peut renforcer les effets de la nicotine. Partant de ce concept, des stratégies plus pertinentes contre le tabagisme peuvent être développées.

Plusieurs polymorphismes des MAO A et B ont été identifiés ; trois polymorphismes du gène de la MAO A sont associés à des variations de son activité enzymatique, bien qu'ils ne s'accompagnent pas d'un changement d'acide aminé (Hotamisligil et Breakefield, 1991). En ce qui concerne l'enzyme MAO B, un changement de base (A ou G) situé dans l'intron 13 de son gène a été associé dans des études cas-témoins à la maladie de Parkinson (PD) et à la schizophrénie (Kurth et coll., 1993). Dans la PD, il existe une forte association chez les hommes fumeurs, par rapport à des hommes qui n'ont jamais fumé, avec le génotype G (OR = 0,27) et le génotype A (OR = 1,26) du polymorphisme G → A de l'intron 13 (MAO B). Cet effet protecteur de l'allèle G n'a pas été retrouvé chez les femmes (Kelada et coll., 2002).

Les fumeurs porteurs de l'allèle T du polymorphisme MAO A C1460T consommaient plus de cigarettes (+ 2,9) que les sujets CC/CT/CO et cet effet était plus marqué pour les hommes et chez les sujets présentant un IMC plus élevé. Les sujets gros fumeurs avaient moins souvent l'allèle MAO A 1460C (RR = 0,3) (McKinney et coll., 2000).

Les génotypes MAO A VNTR et MAO B A644G ont été étudiés chez 504 patients japonais. Parmi les hommes, il n'y avait pas d'association entre l'habitude de fumer et ces polymorphismes. Le score pour le test de Fagerström (FTND) était significativement plus élevé chez les fumeurs porteurs de l'allèle MAO a à 4 répétitions (5,8/4,7). L'OR du FTND = 6 *versus* FTND < 6 était de 2,72 pour les hommes avec l'allèle MAO A à 4 répétitions. Chez les femmes porteuses de l'allèle MAO A à 4 répétitions, le risque d'être fumeur était diminué (OR = 0,49). Ce polymorphisme influence donc le fait d'être fumeur pour les femmes et la dépendance à la nicotine et l'initiation chez les hommes (Ito et coll., 2003).

Gènes des récepteurs adrénergiques

La relation entre divers variants de ces gènes et le fait de fumer a été étudiée en fonction de diverses caractéristiques des sujets : affections cardiovasculaires, indice de masse corporelle (IMC), asthme, et en relation avec l'activité physique et l'alimentation. L'augmentation du risque d'asthme est importante chez les fumeurs *Arg16/Arg16* pour le polymorphisme *ADRB2 Gly16Arg*, mais pas pour le variant *Gly27Glu* (OR = 7,81), et cette augmentation est liée à la quantité de cigarettes fumées (Wang et coll., 2001). La relation entre le gène *ADRA2C* et le jeu pathologique est hautement significative (Comings et coll., 2001a). Toutefois, à ce jour, la relation avec le tabagisme n'a pas été étudiée.

Au lieu d'examiner un syndrome dans son intégralité, le groupe de D. E. Comings a opté pour une approche « *line item* » qui recherche une association entre un allèle et un symptôme particulier entrant dans la composition d'un syndrome, lui-même constitué d'un ensemble de symptômes. Les allèles *C1291G* du gène *ADRA2A* sont associés à des symptômes différents de différents types d'affection. L'allèle 1 est présent dans des groupes ayant des symptômes d'internalisation avec anxiété, des symptômes affectifs, schizoïdes et de somatisation. L'allèle 2 est présent dans des groupes ayant des symptômes d'externalisation avec un diagnostic d'ADHD et de trouble oppositionnel avec provocation (*oppositional defiant conduct disorder*). Cette approche a de multiples avantages puisqu'elle permet d'identifier des clusters de symptômes (associés à chaque type d'allèle) à travers les banques de données (Comings et coll., 2003a).

Gène du « human norepinephrine transporter » (*hNET*)

Le transporteur de la noradrénaline (*norepinephrine*) est un membre de la famille des transporteurs de neurotransmetteurs Na^+ et Cl^- dépendants qui comprend également le transporteur de la dopamine (*DAT1* ou *SLC6A3*) et le transporteur de la sérotonine (*SERT*, *HTT* ou *SLC6A4*). Le principal rôle de *hNET* est de capter la noradrénaline libérée au niveau de la synapse et de la circulation pulmonaire. Cinq mutations faux-sens ont été identifiées au niveau de la séquence de *hNET* mais aucune n'était associée avec des troubles psychiatriques et seul un variant, *Gly478Ser*, montrait un changement d'activité pharmacologique (Runkel et coll., 2000).

Gènes affectant de multiples neurotransmetteurs

D'autres neurotransmetteurs impliqués dans le conditionnement aux drogues, la sensibilisation comportementale, ou la satiété représentent également de bons candidats pour expliquer en partie la dépendance au tabac.

Gènes de la famille des neurotrophines

Le *brain-derived neurotrophic factor* (*BDNF*) a été impliqué dans le conditionnement aux drogues et la sensibilisation comportementale. Son implication

dans la dépendance semble reliée au contrôle de l'expression du récepteur D3 de la dopamine dans le noyau accumbens (Guillin et coll., 2001). Les souris invalidées pour les gènes codant certains facteurs de type neurotrophine montrent des réponses anormales à la cocaïne et aux opiacés : les souris ayant de faibles taux de neuropeptide Y (NPY) boivent plus d'alcool, à l'inverse de celles ayant des taux élevés, qui s'abstiennent plutôt (Thiele et coll., 1998 ; Murtra et coll., 2000) ; les souris KO pour *BDNF* ont une réponse diminuée, alors que les souris KO pour *GDNF* (*glial-derived neurotrophic factor*) montrent une réponse augmentée (Horger et coll., 1999 ; Messer et coll., 2000). Un site polymorphe dinucléotidique, situé 1 kb en amont du site d'initiation de la transcription, a été décrit (Proschel et coll., 1992). Ce polymorphisme n'a pas été étudié dans le cadre du tabagisme.

Gènes des récepteurs aux opiacés

Les opiacés sont des substances d'abus qui agissent également sur les neurones dopaminergiques. Un polymorphisme SNP a été identifié dans la région codante du gène *OPRM1* (récepteur opiacé mu) (Bond et coll., 1998). Le polymorphisme A118G semble être un facteur de risque modéré pour la dépendance aux drogues, sans être spécifique d'une substance particulière (Schinka et coll., 2002), et conditionne l'effet constricteur de la pupille par le M6G (morphine-6-glucuronide) (Lötsch et coll., 2002). Le gène codant la proenképhaline (*PENK*) est associé à la dépendance aux opiacés (Comings et coll., 1999a).

Gènes des récepteurs cannabinoïdes

Le récepteur CB1 médie une grande part des activités pharmacologiques du cannabis, mais il a été récemment impliqué dans la rechute de prise de psychostimulants, des substances qui n'interagissent pourtant pas directement avec ce récepteur (De Vries et coll., 2001). Les souris invalidées pour le gène *CB1* montrent une réponse de type récompense diminuée à la morphine (Ledent et coll., 1999). Un polymorphisme fréquent a été décrit dans un exon codant CB1 (Gadzicki et coll., 1999). Le polymorphisme microsatellite (AAT)_n qui comprend 9 allèles a été étudié chez 92 sujets traités pour addiction à diverses substances et 114 témoins. Les génotypes ont été répartis en 2 groupes : = 5 répétitions et < 5 répétitions. Le nombre d'injection i.v. de drogues était significativement plus grand chez les sujets porteurs d'un génotype = 5 répétitions par rapport au sujets porteurs de celui < 5 répétitions ($p = 0,005$) (Comings et coll., 1997b). Ainsi, on peut penser qu'un rôle modulateur des récepteurs cannabinoïdes peut également être impliqué dans la rechute au tabac, voire directement dans les effets renforçants du tabac.

Un SNP (Pro129Thr), à l'état homozygote dans le gène codant la *fatty acid amide hydrolase* (*FAAT*), la principale enzyme de dégradation des endocannabinoïdes, confère à l'enzyme une plus grande sensibilité à la dégradation protéolytique et est associé à de sévères problèmes liés à la consommation de drogues et d'alcool (Sipe et coll., 2002).

Gènes des récepteurs au GABA et au glutamate

L'acide gamma-aminobutyrique et le glutamate sont les neurotransmetteurs les plus exprimés dans le système nerveux central. Ils sont respectivement inhibiteur et excitateur de l'activité neuronale. Les neurones du noyau accumbens sont GABAergiques (Scheel-Kruger, 1986). Ces derniers reçoivent de nombreuses afférences glutamatergiques, notamment en provenance des structures corticales (Cornish et Kalivas, 2000 ; Park et coll., 2002). Ces neurotransmetteurs ont été impliqués dans la dépendance. Ainsi, une substance qui modifie le taux de GABA est active dans un modèle de dépendance à la nicotine (Bevins et coll., 2001). Par ailleurs, le rôle du glutamate est essentiel dans la dépendance aux psychostimulants. Son rôle dans la dépendance à la nicotine a été peu étudié à ce jour. Différents polymorphismes des récepteurs de ces neurotransmetteurs ont été identifiés (Chen et coll., 1996 ; Nishiguchi et coll., 2000 ; Sakurai et coll., 2000 ; Hong et coll., 2001 ; Ohtsuki et coll., 2001 ; Shibata et coll., 2001 ; Begni et coll., 2002 ; Li et coll., 2002 ; Tsai et coll., 2002 ; Williams et coll., 2002).

Gène de la cholécystokinine (CCK)

La CCK est un neuropeptide impliqué dans la satiété. Des études chez l'animal ont montré que l'exposition aiguë ou chronique à la nicotine se traduisait par une perte de poids associée à une augmentation de la CCK dans l'hypothalamus et que les antagonistes de la CCK amélioraient les symptômes du sevrage à la nicotine. L'allèle *T* du polymorphisme C – 45T de la région de fixation de Sp1 du promoteur du gène de la CCK a été trouvé associé au tabagisme dans deux groupes d'individus.

Chez 191 femmes caucasiennes participant à une étude sur l'obésité, l'allèle *T* était présent chez 15 % des non-fumeuses, 20 % des ex-fumeuses et 58 % des fumeuses actuelles (26,8 % des fumeuses). Il n'y avait pas d'association avec l'IMC. Chez 725 parents de jumeaux de l'étude du *Minnesota twin and family study of drug abuse*, la dépendance à la nicotine était associée à l'allèle *T*, au genre (hommes > femmes), mais pas à l'IMC. Les variants de la CCK représentent donc un facteur de risque pour le tabagisme (Comings et coll., 2001b).

Gènes qui régulent les réponses endocrines au stress

Des polymorphismes communs dans les gènes qui régulent le système de réponse comportementale au stress pourraient être impliqués (*corticotropin-releasing factor* et neuropeptide Y). Compte tenu du rôle potentiel du stress et de l'anxiété dans la persistance de l'usage du tabac, des variations dans ces gènes pourraient contribuer aux difficultés à s'arrêter.

Gènes des récepteurs de la corticotropin-releasing hormone (CRH1 et CRH2)

L'inactivation des gènes des récepteurs de la *corticotropin-releasing hormone* est associée à une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, système de

réponse au stress. L'inactivation du gène du récepteur CRH2 chez la souris est associée à un phénotype de sensibilité au stress et d'anxiété. L'inactivation du gène du récepteur CRH1 chez la souris est associée à une augmentation de la prise d'alcool (Sillaber et coll., 2002). La mise en évidence de plusieurs polymorphismes chez l'homme a permis de rechercher une relation chez des patients présentant différents troubles affectifs unipolaires et bipolaires. Une association a été mise en évidence dans une série de patients mais n'a pu être répliquée (Villafuerte et coll., 2002). Le stress est un facteur modulateur de l'association entre DRD2 et l'alcoolisme, les scores des sujets *A1A1* étant considérablement augmentés en cas d'exposition préalable au stress (Madrid et coll., 2001).

Gènes et traits de personnalité, variables sociodémographiques et d'attitude

Il est de plus en plus probable que le comportement fumeur est un phénotype polygénique lié à la personnalité. Dès 1987, Cloninger a proposé trois dimensions de personnalité de base pour le tempérament : une tendance activatrice à rechercher la nouveauté (*novelty seeking*), une tendance inhibitrice à éviter tout dommage ou désagrément ou frustration, à éviter la douleur (*harm avoidance*), et une tendance à dépendre des récompenses ou renforcements qui participeraient au maintien du comportement (*reward dependence*). La recherche de nouveauté de même que l'évitement du danger utilisent principalement les voies dopaminergiques et la dépendance à la récompense s'appuie sur les voies médiées par la noradrénaline. Par la suite, une nouvelle dimension du tempérament, la persistance, puis trois nouvelles dimensions du caractère, ont été ajoutées pour former l'« inventaire du tempérament et du caractère » ou TCI (*Temperament and character inventory*) (Cloninger, 1987).

En accord avec le rôle attribué aux systèmes dopaminergiques dans la dépendance à la nicotine, plusieurs études d'association génétique ont recherché l'implication des gènes codant des récepteurs dopaminergiques et le transporteur de la dopamine. Ainsi le gène DRD4 est associé à la recherche de nouveauté (Benjamin et coll., 1996 ; Ebstein et Belmaker 1997 ; Ebstein et coll., 1997 ; Ono et coll., 1997 ; Noble et coll., 1998). Les gènes *DRD2* et *DAT1* ont été associés à la recherche de nouveauté, au comportement schizoïde d'évitement du danger (Blum et coll., 1997) et différents gènes liés à la sérotonine ont été associés à plusieurs traits (Ebstein et coll., 1997 ; Manuck et coll., 1999 ; Mazzanti et coll., 1998). Une analyse de régression multivariée a été utilisée pour étudier le rôle de 59 gènes candidats par rapport aux sept traits du TCI et pour tester l'hypothèse selon laquelle des traits spécifiques de personnalité sont associés à des gènes particuliers. Une association entre le polymorphisme VNTR < 4 ou > 4 de DRD4 et les scores pour la transcendance spirituelle (TCI), avec un effet maximal pour l'attirance spirituelle, a été mise en évidence (Comings et coll., 2000d). Alors qu'une

certaine tendance allant dans le sens de l'hypothèse de Cloninger a été retrouvée, ce qui prédominait était plutôt la tendance à l'implication de différents rapports de groupes de gènes liés sur le plan fonctionnel et de différents génotypes des mêmes gènes pour différents traits (Comings et coll., 2000d).

Cependant, comme on peut le constater le plus souvent pour les traits polygéniques complexes, dans le cas des résultats concernant un seul gène ou un petit nombre de gènes, il existe également un grand nombre de rapports négatifs et apparemment contradictoires. Ceci n'est pas surprenant quand on sait que chaque gène ne rend compte que d'une part limitée, et surtout variable d'un groupe ethnique à l'autre, de la variance totale dans un contexte d'hétérogénéité génétique. Compte tenu de l'hétérogénéité génétique, on peut penser que les variations de gènes liés sur le plan fonctionnel peuvent se substituer les unes aux autres. La méthode la plus efficace est donc d'examiner les effets additifs de plusieurs gènes candidats et surtout de différents groupes de gènes liés sur le plan fonctionnel (Comings et coll., 2000c).

Contrairement aux études sur l'alcoolisme, il existe peu de recherches concernant la relation entre les traits de personnalité et la vulnérabilité au tabagisme. Les réponses aux questionnaires *Tridimensional personality questionnaire* et *Eysenck personality questionnaire* (recherche de nouveauté, évitement de la douleur, besoin de récompense) et des variables sociodémographiques ou d'attitude (conformisme et conservatisme social, religieux, politique, niveau d'éducation, implication religieuse) ont été analysées dans trois cohortes scandinaves et australiennes afin de rechercher d'éventuelles corrélations entre des traits de personnalité et l'initiation, la persistance, et le fait d'être un gros fumeur. Des associations significatives ont été mises en évidence mais étaient trop modestes pour contribuer de façon notable à la variance génétique (Heath et coll., 1995). Trois hypothèses sont actuellement proposées :

- les troubles psychopathologiques ou la vulnérabilité psychologique mèneraient au tabagisme ;
- le tabagisme favoriserait le développement de troubles psychopathologiques ;
- des facteurs de risque communs et corrélés seraient à l'origine des deux.

Autres gènes

D'autres gènes associés à des traits de personnalité ou à des troubles psychopathologiques comme la dépression sont également de bons candidats.

Deux études ont respectivement examiné le rôle de 59 et de 42 gènes candidats, pour sept traits de personnalité, l'ADHD, le trouble oppositionnel avec provocation et le trouble des conduites. Alors que certains gènes étaient effectivement associés à des traits particuliers (*MME* et *ESR1* avec l'anxiété ; *NAT1* avec l'abus de substance), la tendance la plus importante était

l'implication de différents rapports de gènes reliés sur le plan fonctionnel et de différents génotypes des mêmes gènes pour différents traits. Alors que la voie noradrénergique joue un rôle plus important que les voies sérotoninergique et dopaminergique dans l'ADHD, les gènes codant des neuropeptides ou modulant l'action des hormones sont plus fortement impliqués dans le trouble oppositionnel avec provocation (gènes *CCK*, *CYP19*, *ESR1*, *AR* et *INS*) (Comings et coll., 2000a et c ; Comings et Blum, 2000).

Les protéines tyrosine phosphatases sont impliquées dans la régulation des activités sérotoninergiques et dopaminergiques du système nerveux central. L'homozygotie pour l'allèle *ACPI* A* est associée à la dépression majeure chez les hommes. Parmi des sujets atteints de la maladie de Gilles de la Tourette (TS), l'allèle *nonA* était significativement associé à des comorbidités comme l'ADHD et le trouble des conduites mais pas à la TS elle-même (Bottini et coll., 2002b). Par ailleurs, l'allèle *ACPI* A* du gène de la phosphatase acide, associé aux taux de triglycérides chez la femme obèse, confère une protection contre l'hypertriglycémie (Bottini et coll., 2002a).

Des études portant sur les effets sensoriels visuels, olfactifs et gustatifs de la nicotine et de la fumée (chaleur) de la cigarette indiquent que les stimuli olfactifs et gustatifs conditionnés de la fumée de cigarette peuvent influencer la classification hédonique et le renforcement liés au fait de fumer. Les femmes y seraient plus sensibles que les hommes (Perkins et coll., 2001a). On commence à décrire les gènes des récepteurs olfactifs et on en dénombre aujourd'hui plus de 330. Les gènes des récepteurs aux goûts sont moins nombreux : on connaît aujourd'hui 12 gènes codant les sous-unités T2R et 3 gènes codant les sous-unités T1R1-3, et chez la souris un gène de récepteur à une phéromone, *V1RL1*. Des polymorphismes chez l'homme et chez la souris dans un gène T2R confèrent une sensibilité différente au goût sucré et à certains acides aminés (Nelson et coll., 2001).

Le tableau 10.I rassemble les résultats sur les gènes pouvant être impliqués dans les associations entre tabagisme, traits de personnalité, troubles psychiatriques et polyconsommation.

Réponse aux traitements

L'étude de la variabilité de la réponse individuelle aux médicaments, ou pharmacogénétique, prend un essor considérable et les données concernant la réponse aux différents types de traitements du tabagisme devraient permettre d'envisager des traitements personnalisés plus efficaces. Quelques exemples illustrant les différentes possibilités sont décrits ci-dessous.

Tableau 10.1 : Associations entre tabagisme, traits de personnalité, troubles psychiatriques et polyconsommation

Symbole	Gène	Dépendance au tabac	Traits de personnalité Troubles psychiatriques Polyconsommation
Métabolisme de la nicotine			
CYP2A6	Cytochrome P450 2A6	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 P450 2D6	Arrêt : pas de relation sauf ultramétaboliseurs	Métaboliseurs lents : traits de personnalité
CYP1A1	Cytochrome P450 1A1	Cancer du poumon avec GSTM1 nul	
UGT	N-glucuronidation O-glucuronidation	Polymorphisme du taux de cotinine sérique chez les Noirs	
GSTA1	Glutathion S-transférase A	Risque de cancer colorectal	
Récepteurs cholinergiques nicotinniques			
CHRNA4	<i>Nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit</i>		Pas d'ADHD (polymorphisme Cfo1), mais problème d'inattention (SNP intron 5'), jeu pathologique, alcool, IGE Alzheimer : avec CHRNA3
CHRNA7	<i>Nicotinic acetylcholine receptor alpha 7 subunit</i>		Schizophrénie : analyse de liaison 15q14, analyse d'association, inhibition P50 (variants du promoteur)
CHRN2	<i>Nicotinic acetylcholine receptor beta 2 subunit</i>	Pas d'initiation, pas de progression vers la dépendance à la nicotine (4 polymorphismes et haplotypes)	Dépression pas d'IGE ADNFLE (<i>Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy</i>)
CHRM2	<i>Cholinergic muscarinic 2 receptor</i>	Non sensible à la nicotine	Cognition, dépression majeure (femmes) (A1890T 1/1)
Voie dopaminergique			
TH	Tyrosine hydroxylase	Pas de tabagisme	Bipolaire
DRD1	<i>Dopamine receptor D1</i>	Quantité de cigarettes (effet additif de DRD1 et DRD2)	TS, alcool, comportement sexuel, polyconsommation, bipolaire (liaison). Jeu pathologique

Tableau 10.I : Associations entre tabagisme, traits de personnalité, troubles psychiatriques et polyconsommation (suite)

Symbole	Gène	Dépendance au tabac	Traits de personnalité Troubles psychiatriques Polyconsommation
DRD2	<i>Dopamine receptor D2</i>	Quantité de cigarettes, âge tabagisme, DRD2-A2 : moins fumeurs DRD2-A1 : amplitude de P300 diminuée chez fumeurs Ethnie ; analyse de liaison négative	SCZD, P300, alcool, polyconsommation, jeu pathologique, ADHD, comportement sexuel, diminution du métabolisme cérébral du glucose (A1), <i>glucose bingeing</i> , schizoïde/évitant, comportement antisocial, alcoolisme stress dépendant (A1/A1), récompense, recherche de nouveauté, extravagance. Interaction avec leptine et IMC, troubles psychiatriques (femmes), anovulation, fécondité, obésité, taille
DRD3	<i>Dopamine receptor D3</i>		Cocaïne, drogue et schizophrénie (homozygotes pour l'allèle <i>Bal I</i>), recherche de sensations
DRD4	<i>Dopamine receptor D4</i>	Tabagisme, <i>cues</i> , <i>craving</i> , sevrage, réponse aux TSN (VNTR > 7 allèles) Tabagisme maternel facteur de risque pour ADHD	Abus de drogues, transcendance spirituelle, jeu pathologique, impulsivité, compulsivité, conduites addictives, TS, ADHD, recherche de nouveauté (VNTR 48 pb > 7 allèles)
DRD5	<i>Dopamine receptor D5</i>	Initiation du tabagisme (4 polymorphismes), pas de progression	ADHD
DBH	<i>Dopamine beta hydroxylase</i>	Quantité de cigarettes (1368A, plus)	ADHD, TS. Effets additifs et soustractifs : DRD2, DBH, DAT1
SLC6A3/ DAT1	<i>Dopamine transporter</i>	VNTR SLC6A3-9 : moins fumeurs, âge tabagisme, longueur des arrêts	ADHD (réponse traitement), comportements schizoïde/évitant, jeu pathologique Recherche de nouveauté, de récompense (VNTR SLC6A3-9)
ACE	<i>Angiotensin converting enzyme</i>	Quantité de cigarettes (I/I, plus élevée)	
BDNF	<i>Brain derived neurotrophic factor</i>		Tour du génome : réponse thérapeutique SCZD Polyconsommation (172-176 allèles protecteurs)
Voie sérotoninergique			
TPH	Tryptophane hydroxylase	Tabagisme âge (TPH C779A AA plus tôt), initiation, pas de progression	Impulsivité, hostilité, suicide, jeu pathologique
HTR1A	<i>5 hydroxytryptamine receptor 1A</i>		ADHD (C1018G), pas de jeu pathologique
HTR1B	<i>5 hydroxytryptamine receptor 1B</i>		Agressivité (souris <i>knock-out</i>), alcoolisme antisocial. Pas de schizophrénie (14 polymorphismes). Migraine (sumatriptan). Pas de jeu pathologique. Tentatives de suicide, TOC

Tableau 10.I : Associations entre tabagisme, traits de personnalité, troubles psychiatriques et polyconsommation (suite)

Symbole	Gène	Dépendance au tabac	Traits de personnalité Troubles psychiatriques Polyconsommation
HTR2C	<i>5 hydroxytryptamine receptor 2C</i>		Pas d'alcoolisme. Jeu pathologique Cys23Ser
HTR2A	<i>5 hydroxytryptamine receptor 2Ar</i>		Pas de jeu pathologique ADHD (allèle His452Tyr)
SLC6A4/ 5-HTTLPR	Transporteur de sérotonine	Tabagisme (<i>5-HTTLPR</i> L), âge, initiation, persistance, arrêt (<i>S/S</i> plus difficile) addiction précoce (10/10)	Neuroticisme, anxiété, dépendance alcool (allèle <i>S</i>), ADHD, opioïdes (hommes), degré d'émotivité (<i>S</i>). Jeu pathologique
TDO2	Tryptophane 2,3-dioxygénase		ADHD, TS, polyconsommation
Voie adrénergique			
COMT	Catéchol O-méthyltransférase	Pas de tabagisme 1947A/G	ADHD, héroïne
MAO a	Monoamine oxydase A	Quantité de cigarettes (MAO a 1460C) (moins), tabagisme (femmes), initiation (hommes), FTND (= 6/ < 6) plus élevé avec 4 répétitions	ADHD (voie adrénergique > voies sérotoninergique, dopaminergique) Neuroticisme, TS, polyconsommation, Protection Parkinson (allèle G, hommes)
MAO B	Monoamine oxydase B	Quantité de cigarettes	Parkinson + tabac, genre
ADRA2C	<i>Adrenergic receptor alpha 2 C</i>		ADHD Jeu pathologique, lecture (TS), effets additifs : ADRA2A + ADRA2C + DBH
ADRB2	<i>Adrenergic receptor beta 2</i>	Quantité de cigarettes	Tabagisme (Arg 16) augmente le risque d'asthme, susceptibilité au gain de poids avec LEPR et interaction avec exercice
ADRA2A	<i>Adrenergic receptor alpha 2A</i>		ADHD, TS, irritabilité, hostilité, impulsivité, mémoire, symptômes externalisants (allèle 2), anxiété, affectivité, schizoïde, somatisation, symptômes internalisants (allèle 1)
PNMT	Phényléthanolamine N-méthyltransférase		(G148A) perte de poids, Alzheimer précoce (G148A, G353A)
NET	Transporteur de norépinephrine		ADHD (Ala457Pro)
Récepteurs opioïdes, cannabinoïdes			
OPRM1	<i>Opioid receptor mu</i>		Polyconsommation non spécifique (A118)
MME	<i>Membrane metalloendopeptidase (= neutral endopeptidase, = enkephalinase)</i>		Anxiété, P300 diminuée (si allèles faible nombre répétitions (GT) ⁿ)
PENK	<i>Proenkephalin</i>		Dépendance aux opiacés (allèle = 81 pb)

Tableau 10.I : Associations entre tabagisme, traits de personnalité, troubles psychiatriques et polyconsommation (suite)

Symbole	Gène	Dépendance au tabac	Traits de personnalité Troubles psychiatriques Polyconsommation
CNR1	<i>Cannabinoid receptor</i>		P300, polyconsommation plus élevée si (AAT) _n = 5
FAAH	<i>Fatty acid amide hydrolase</i>		Polyconsommation, alcool (A/A C385A)
Autres			
CRH1	<i>Corticotropin releasing hormone receptor</i>		Alcool (souris)
NMDR1	<i>N-methyl-D-aspartate receptor</i>		Jeu pathologique
GABAR3	<i>GABA receptor 3</i>		ADHD
NAT1	N-acétyltransférase 1		Abus de drogues modéré à sévère (NAT1*10)
PS1	<i>Presenilin 1</i>		Jeu pathologique
ACP1	<i>Acid phosphatase 1, Protein tyrosin phosphatase</i>		Dépression, ADHD TS (nonA/nonA), Protecteur contre hypertriglycéridémie (ACP1*A)
CYP19	Aromatase Cytochrome P450 19		Troubles du comportement
ESR1	<i>Estrogen receptor</i>		Troubles du comportement, anxiété (SS, LS, LL)
AR	<i>Androgen receptor</i>		ADHD, agression, impulsivité, sexualité précoce, troubles du comportement
INS	Insuline		Troubles du comportement
CCK	Cholécystokinine	Dépendance nicotine (allèle T C-45T)	Troubles du comportement
LEP	Leptine		Obésité et désordres psychiatriques associés, âge de la puberté, interaction avec DRD2
ALDH2	Aldéhyde déshydrogenase		ALDH2*2 protecteur/alcoolisme
ADH	Alcool déshydrogenase		Tour du génome : polyconsommation

ADHD : *attention deficit hyperactivity disorder* ; IGE : *idiopathic generalized epilepsies* ; ADNLE : *Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy* ; SNP : *single nucleotide polymorphism* ; SCZD : syndrome schizoïde ; IMC : indice de masse corporelle ; TSN : traitement de substitution nicotinique ; TS : maladie de Gilles de la Tourette ; VNTR : *variable number of tandem repeats* ; TOC : troubles obsessionnels compulsifs ; FTND : *Fagerström Test for Nicotine Dependence* ; LEPR : récepteur de la leptine

Traitement par les substituts nicotiniques (DRD4 et 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 (Lerman et coll., 1998a).

L'inhibition de CYP2A6 pourrait être utilisée pour réduire la consommation de tabac et l'apparition des substances cancérigènes dérivées du tabac. En effet, l'utilisation par voie orale d'inhibiteurs (tranylcypromine, methoxsalen) 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 pourraient également bénéficier de cet effet inhibiteur (Sellers et Tyndale, 2000 ; Tyndale et coll., 2001).

Vulnérabilité aux symptômes de l'abstinence, bupropion et CYP2B6

Le bupropion est un antidépresseur qui inhibe la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. 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 (figure 10.7), 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 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 % d'abstinence avec placebo *versus* 54 % d'abstinence avec bupropion). L'effet sur l'arrêt ne semble pas lié aux niveaux plasmatiques de l'hydroxybupropion. 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 (Lerman et coll., 2002).

Sevrage alcoolique, traitement par le tiapride, némonapride et DRD2

Le tiapride est un antagoniste des récepteurs DRD2. Le variant *E8AA* du polymorphisme *A → G* exon 8 du gène *DRD2* est associé à la dépression, l'anxiété, le suicide, la sévérité du sevrage alcoolique et à la diminution de la réponse après apomorphine (sécrétion d'hormone de croissance GH). Les sujets porteurs du variant *E8AA* nécessitaient des doses augmentées de tiapride et montraient des scores d'anxiété et de dépression supérieurs au début du traitement et après 2 semaines de sevrage alcoolique (Lucht et coll., 2001).

De même, l'allèle *DRD2A1* du variant *TaqIA* est associé à la réponse au némonapride, un antagoniste sélectif de la dopamine dans la schizophrénie.

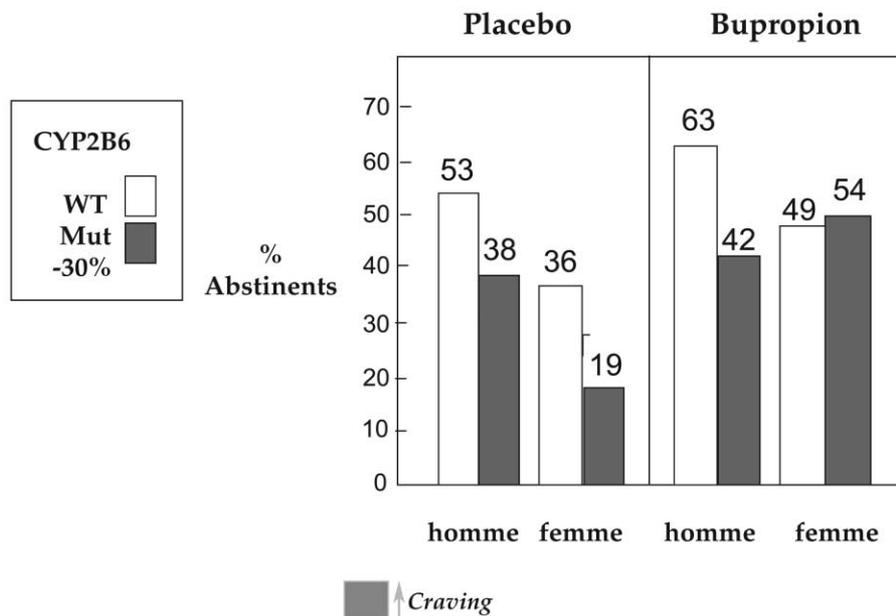


Figure 10.7 : Vulnérabilité aux symptômes de l’abstinence, bupropion, génotype *CYP2B6*, genre (d’après Lerman et coll., 2002)

Les agonistes de la dopamine exagèrent les symptômes de la schizophrénie (Suzuki et coll., 2000).

En conclusion, d’après les études réalisées à ce jour, on peut considérer que les gènes impliqués dans la dépendance au tabac se subdivisent en groupes de gènes participant respectivement à la vulnérabilité à l’initiation, la tolérance, la persistance, l’arrêt et l’abstinence. Les différents aspects de la dépendance montrent de surcroît des différences importantes selon l’ethnie, l’âge et le genre. On commence à identifier les loci de susceptibilité génétique pour la dépendance à la nicotine, sur les chromosomes 2, 4, 5, 10, 16, 17 et 18 par des analyses familiales, avec les limites inhérentes à ces approches dans le cas d’affections polygéniques (Straub et coll., 1999). Mais ce sont surtout les études d’association avec, dans un petit nombre de cas, des tests de type TDT appliqués à des gènes candidats qui révèlent peu à peu l’implication d’un certain nombre de gènes, dix-huit à ce jour.

Les notions d’assortiment de gènes, d’haplotype et de proportion de la variance expliquée n’ont pas encore été abordées dans le cas du tabagisme (Comings, 2003 ; Junien, 2003). Alors que tant de voies comprenant plusieurs gènes peuvent être impliquées simultanément, chacune des études n’a porté que sur un très petit nombre de gènes (1 à 3) et, dans la majorité des cas, la part de la variance ainsi expliquée n’a pas été estimée ou bien reste

modeste (0,4 à 2 %). Les ensembles constitués par ces facteurs de vulnérabilité se chevauchent très vraisemblablement tout en interagissant avec des facteurs environnementaux communs et/ou propres à chaque individu.

Une très petite partie des gènes/voies candidat(e)s possibles a été explorée et seulement trois exemples d'interactions gène-gène ont été décrits ; ils concernent respectivement les interactions entre *DRD2* et *SCL6A3*, *DRD2* et *MAO B*, *DBH* et *MAO A*. Celles-ci pourraient avoir un impact notable dans le cadre de la dépendance au tabac en augmentant considérablement le risque global par rapport au risque lié à chaque facteur pris isolément. Du fait du dialogue permanent entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux variables et des interactions possibles entre différents variants de différents gènes, des études portant sur plusieurs dizaines, voire centaines, de gènes sont indispensables. Les approches devront être pangénomiques.

Puisque plusieurs marqueurs, situés à l'intérieur d'un gène ou de plusieurs gènes appartenant à un même cluster peuvent être en déséquilibre de liaison, il est important d'identifier les haplotypes présents dans la population étudiée et d'utiliser des programmes informatiques appropriés pour déduire la configuration haplotypique la plus probable à partir d'un génotype donné.

S'il existe des études portant sur le rôle des variants de gènes impliqués dans les mécanismes d'action de la nicotine et d'autres substances addictives, elles ne portent en général que sur un seul gène à la fois et ne tiennent aucun compte des haplotypes. Elles montrent une relation positive entre un polymorphisme d'un gène et différents aspects de la dépendance, avec des différences selon l'ethnie, l'âge, et le genre. Il ressort que le gène du cytochrome P450 *CYP2A6* est le principal responsable du métabolisme (80 %), (avec *CYP2E1* et *CYP2D6 ultrarapides* pour une part beaucoup plus faible). Des variants de *CYP2A6* ont été identifiés et leur rapport avec la variabilité de la dépendance n'a pu être démontré que dans les populations (asiatiques) dans lesquelles ces variants sont suffisamment fréquents. Compte tenu de l'importance des différences entre populations, l'étude des haplotypes pourrait permettre de résoudre certaines controverses.

Cependant, le gène *CYP2A6* n'est pas le seul à expliquer les différences interethniques et interindividuelles de comportement vis-à-vis du tabac. D'autres gènes sont impliqués dans la variabilité, tels *CYP2E1* et des gènes d'*UGT* (non encore identifiés) qui semblent expliquer la variabilité chez les Noirs. Ces autres gènes constituent autant de pistes intéressantes pour intervenir au niveau du métabolisme de la nicotine.

L'inhibition de *CYP2A6* pourrait être utilisée pour réduire la consommation de tabac et l'apparition de substances cancérigènes dérivées du tabac. En effet, l'utilisation par voie orale d'inhibiteurs (tranylcypromine, methoxsalen) réduit la consommation de tabac et aide les patients à s'arrêter comme cela a été observé chez les sujets porteurs d'allèles défectifs.

Un polymorphisme au niveau de *CYP2B6*, qui métabolise dans le cerveau la nicotine et le bupropion, permet de discriminer par un test génétique les femmes susceptibles de bénéficier d'un traitement par cet antidépresseur. En effet, un allèle (*C1459T*) associé à une activité diminuée de cette enzyme, et qui est présent chez 30 % des Caucasiens, est associé à des symptômes de sevrage plus sévères chez les hommes et surtout chez les femmes. Or ce sont essentiellement les femmes porteuses de cet allèle qui bénéficient le plus du traitement par le bupropion. Ceci n'est certes qu'un début, mais il est clair qu'avec l'identification d'autres polymorphismes dans d'autres gènes, on devrait être capable d'adapter les traitements au terrain génétique du patient et de traiter plus efficacement.

La quantité de cigarettes fumées, bien qu'elle ne soit pas toujours le reflet de la quantité de substance addictive absorbée et biodisponible, est la variable qui montre la plus forte héritabilité. On estime que 85 % de la variance est attribuable à des facteurs génétiques et cette héritabilité a été, à ce jour, associée à des variants de sept gènes différents.

Il est possible d'espérer que des profils multigéniques (comme par exemple pour le jeu pathologique) expliquant, ensemble, une fraction 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. Il sera alors possible, grâce à la définition de jeux appropriés des marqueurs génétiques à étudier, de :

- détecter les enfants à haut risque de devenir dépendants dans le cadre d'un contexte familial suggérant une forte vulnérabilité génétique ;
- mieux planifier l'arrêt et une abstinence durable ;
- soulager les patients des symptômes du sevrage en proposant des stratégies plus efficaces ;
- prescrire en première intention la meilleure approche médicamenteuse et/ou psychologique pour aider les patients fumeurs présentant une comorbidité ;
- 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 (fond génétique, stade, âge, genre, groupe ethnique, traits de personnalité, troubles cognitifs...) et de proposer des stratégies de remplacement adaptées pour compenser un défaut métabolique ou la dépendance à la récompense (sport...).

Les modes de raisonnement pour de tels modèles multigéniques n'ont par conséquent rien à voir avec ceux que l'on a utilisés jusqu'à présent pour les affections rares monogéniques (Comings, 1998). Il est tout à fait vraisemblable qu'au-delà d'un certain seuil (7 à 8) d'allèles délétères de gènes, le risque d'un individu deviendra cohérent. Il est donc hautement souhaitable d'identifier un plus grand nombre de facteurs de vulnérabilité afin d'identifier les individus ayant un risque accru (tabagisme passif, adolescents à haut risque de dépendance...).

En revanche, et quand bien même certains tests génétiques « plutôt favorables » le suggéreraient, il ressort de ces différentes considérations que l'espoir, éthiquement insupportable, de « cigarette sûre » (*safe*) est surtout scientifiquement aberrant.

BIBLIOGRAPHIE

- AHIJEVYCH KL, TYNDALE RF, DHATT RK, WEED HG, BROWNING KK. Factors influencing cotinine half-life during smoking abstinence in African American and Caucasian women. *Nicotine Tob Res* 2002, **4** : 423-431
- ANOKHIN AP, TODOROV AA, MADDEN PA, GRANT JD, HEATH AC. Brain event-related potentials, dopamine D2 receptor gene polymorphism, and smoking. *Genet Epidemiol* 1999, **17** (Suppl. 1) : S37-S42
- ARINAMI T, GAO M, HAMAGUCHI H, TORU M. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 1997, **6** : 577-582
- ARINAMI T, ISHIGURO H, ONAIVI ES. Polymorphisms in genes involved in neurotransmission in relation to smoking. *Eur J Pharmacol* 2000, **410** : 215-226
- ARIYOSHI N, SEKINE H, SAITO K, KAMATAKI T. Characterization of a genotype previously designated as CYP2A6 D-type : CYP2A6*4B, another entire gene deletion allele of the CYP2A6 gene in Japanese. *Pharmacogenetics* 2002a, **2** : 501-504
- ARIYOSHI N, MIYAMOTO M, UMETSU Y, KUNITOH H, DOSAKA-AKITA H et coll. Genetic polymorphism of CYP2A6 gene and tobacco-induced lung cancer risk in male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002b, **11** : 890-894
- BAULIEU EE, ROBEL P, SCHUMACHER M. Neurosteroids : beginning of the story. *Int Rev Neurobiol* 2001, **46** : 1-32
- BEGNI S, POPOLI M, MORASCHI S, BIGNOTTI S, TURA GB, GENNARELLI M. Association between the ionotropic glutamate receptor kainate 3 (GRIK3) Ser310Ala polymorphism and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002, **7** : 416-418
- 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. *Nat Genet* 1996, **12** : 81-84
- BENOWITZ NL. Pharmacology of nicotine : addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996, **36** : 597-613
- BENOWITZ NL, JACOB P 3rd, PEREZ-STABLE E. CYP2D6 phenotype and the metabolism of nicotine and cotinine. *Pharmacogenetics* 1996, **6** : 239-242
- BENOWITZ NL, PEREZ-STABLE EJ, FONG I, MODIN G, HERRARA B, JACOB P 3rd. Ethnic differences in N-glucuronidation of nicotine and cotinine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999, **291** : 1196-1203
- BERGEN AW, CAPORASO N. Cigarette smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999, **91** : 1365-1375
- BERTILSSON L, ALM C, DELAS CARRERAS C, WIDEN J, EDMAN G, SCHALLING D. Debrisoquine polymorphism and personality. *Lancet* 1989 : 555

BEVINS RA, BESHEER J, PICKETT KS. Nicotine-conditioned locomotor activity in rats : dopaminergic and GABAergic influences on conditioned expression. *Pharmacol Biochem Behav* 2001, **68** : 135-145

BIERUT LJ, DINWIDDIE SH, BEGLEITER H, CROWE RR, HESSELBROCK V et coll. Familial transmission of substance dependence : alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking : a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 982-988

BIERUT LJ, RICE JP, EDENBERG HJ, GOATE A, FOROUD T et coll. Family-based study of the association of the dopamine D2 receptor gene (DRD2) with habitual smoking. *Am J Med Genet* 2000, **90** : 299-302

BLUM K, BRAVERMAN ER, WU S, CULL JG, CHEN TJ et coll. Association of polymorphisms of dopamine D2 receptor (DRD2), and dopamine transporter (DAT1) genes with schizoid/avoidant behaviors (SAB). *Mol Psychiatry* 1997, **2** : 239-246

BOND C, LAFORGE KS, TIAN M, MELIA D, ZHANG S et coll. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity : possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, **95** : 9608-9613

BOOMSMA DI, KOOPMANS JR, VAN DOORNEN LJP, ORLEBEKE JF. Genetic and social influences on starting to smoke : a study of Dutch adolescent twins and their parents. *Addiction* 1994, **89** : 219-226

BOTTINI N, MACMURRAY J, PETERS W, ROSTAMKHANI M, COMINGS DE. Association of the acid phosphatase (ACP1) gene with triglyceride levels in obese women. *Mol Genet Metab* 2002a, **77** : 226-229

BOTTINI N, MACMURRAY J, ROSTAMKHANI M, MCGUE M, IACONO WG, COMING DE. Association between the low molecular weight cytosolic acid phosphatase gene ACP1*A and comorbid features of Tourette syndrome. *Neurosci Lett* 2002b, **330** : 198-200

BRODKIN ES, CARLEZON WA Jr, HAILE CN, KOSTEN TA, HENINGER GR, NESTLER EJ. Genetic analysis of behavioral, neuroendocrine, and biochemical parameters in inbred rodents : initial studies in Lewis and Fischer 344 rats and in A/J and C57BL/6J mice. *Brain Res* 1998, **805** : 55-68

BUTT CM, HUTTON SR, STITZEL JA, BALOGH SA, OWENS JC, COLLINS AC. A polymorphism in the alpha4 nicotinic receptor gene (Chrna4) modulates enhancement of nicotinic receptor function by ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 2003, **27** : 733-742

CARABALLO RS, GIOVINO GA, PECHACEK TF, MOWERY PD, RICHTER PA et coll. Racial and ethnic differences in serum cotinine levels of cigarette smokers : Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *JAMA* 1998, **280** : 135-139

CARMELLI D, SWAN GE, ROBINETTE D, FABSITZ R. Genetic influence on smoking--a study of male twins. *N Engl J Med* 1992, **327** : 829-833

CARMELLI D, SWAN GE, ROBINETTE D, FABSITZ MA. Heritability of substance use in the NAS-NRTC twin registry. *Acta Gen Med Gemellol* 1990, **39** : 91-98

CAPORASO NE, LERMAN C, AUDRAIN J, BOYD NR, MAIN D et coll. Nicotine metabolism and CYP2D6 phenotype in smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, **10** : 261-223

- CHEN AC, KALSI G, BRYNJOLFSSON J, SIGMUNDSSON T, CURTIS D et coll. Lack of evidence for close linkage of the glutamate GluR6 receptor gene with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996, **153** : 1634-1636
- CHOLERTON S, ARPANAHI A, MCCRACKEN N, BOUSTEAD C, TABER H et coll. Poor metabolisers of nicotine and CYP2D6 polymorphism. *Lancet* 1994, **343** : 62-63
- CHENG LS, SWAN GE, CARMELLI D. A genetic analysis of smoking behavior in family members of older adult males. *Addiction* 2000, **95** : 427-435
- CICHON S, NOTHEN MM, ERDMANN J, PROPPING P. Detection of four polymorphic sites in the human dopamine D1 receptor gene (DRD1). *Hum Mol Genet* 1994, **3** : 209
- CLONINGER C. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987, **236** : 410-416
- COLLINS FS. Positional cloning moves from perditional to traditional. *Nature Genetics* 1995, **9** : 347-350
- COMINGS DE. Why different rules are required for polygenic inheritance : lessons from studies of the DRD2 gene. *Alcohol* 1998, **16** : 61-70
- COMINGS DE. The real problem in association studies. *Am J Med Genet* 2003, **116B** : 102
- COMINGS DE, FERRY L, BRADSHAW-ROBINSON S, BURCHETTE R, CHIU C, MUHLEMAN D. The dopamine D2 receptor (DRD2) gene : a genetic risk factor in smoking. *Pharmacogenetics* 1996, **6** : 73-79
- COMINGS DE, GADE R, WU S, CHIU C, DIETZ G et coll. Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Mol Psychiatry* 1997a **2** : 44-56
- COMINGS DE, MUHLEMAN D, GADE R, JOHNSON P, VERDE R et coll. Cannabinoid receptor gene (CNR1) : association with i.v. drug use. *Mol Psychiatry* 1997b **2** : 161-168
- COMINGS DE, BLAKE H, DIETZ G, GADE-ANDAVOLU R, LEGRO RS et coll. The proenkephalin gene (PENK) and opioid dependence. *Neuroreport* 1999a, **10** : 1133-1135
- COMINGS DE, GONZALES N, WU S, GADE R, MUHLEMAN D et coll. Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors : Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. *Am J Med Genet* 1999b, **88** : 358-368
- COMINGS DE, BLUM K. Reward deficiency syndrome : genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000, **126** : 325-341
- COMINGS DE, GADE-ANDAVOLU R, GONZALEZ N, WU S, MUHLEMAN D et coll. Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder : multivariate regression analysis of 20 genes. *Clin Genet* 2000a, **57** : 178-196
- COMINGS DE, GADE-ANDAVOLU R, GONZALEZ N, WU S, MUHLEMAN D et coll. Multivariate analysis of associations of 42 genes in ADHD, ODD and conduct disorder. *Clin Genet* 2000b, **58** : 31-40

COMINGS DE, GADE-ANDAVOLU R, GONZALEZ N, WU S, MUHLEMAN D et coll. A multivariate analysis of 59 candidate genes in personality traits : the temperament and character inventory. *Clin Genet* 2000c, **58** : 375-385

COMINGS DE, GONZALES N, SAUCIER G, JOHNSON JP, MACMURRAY JP. The DRD4 gene and the spiritual transcendence scale of the character temperament index. *Psychiatr Genet* 2000d, **10** : 185-189

COMINGS DE, GADE-ANDAVOLU R, GONZALEZ N, WU S, MUHLEMAN D et coll. The additive effect of neurotransmitter genes in pathological gambling. *Clin Genet* 2001a, **60** : 107-116

COMINGS DE, WU S, GONZALEZ N, IACONO WG, MCGUE M et coll. Cholecystokinin (CCK) gene as a possible risk factor for smoking : a replication in two independent samples. *Mol Genet Metab* 2001b, **73** : 349-353

COMINGS DE, WU S, ROSTAMKHANI M, MCGUE M, IACONO WG, MACMURRAY JP. Association of the muscarinic cholinergic 2 receptor (CHRM2) gene with major depression in women. *Am J Med Genet* 2002, **114** : 527-529

COMINGS DE, GONZALEZ NS, CHENG LI SC, MACMURRAY J. A “line item” approach to the identification of genes involved in polygenic behavioral disorders : the adrenergic alpha2A (ADRA2A) gene. *Am J Med Genet* 2003a, **118B** : 110-114

COMINGS DE, GADE-ANDAVOLU R, CONE LA, MUHLEMAN D, MACMURRAY JP. A multi-gene test for the risk of sporadic breast carcinoma. *Cancer* 2003b, **97** : 2160-2170

CORNISH JL, KALIVAS PW. Glutamate transmission in the nucleus accumbens mediates relapse in cocaine addiction. *J Neurosci* 2000, **20** : RC89

COSTA-MALLEN P, COSTA LG, SMITH-WELLER T, FRANKLIN GM, SWANSON PD, CHECKOWAY H. Genetic polymorphism of dopamine D2 receptors in Parkinson's disease and interactions with cigarette smoking and MAO-B intron 13 polymorphism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000a, **69** : 535-537

COSTA-MALLEN P, CHECKOWAY H, FISHEL M, COHEN AW, SMITH-WELLER T et coll. The EcoRV genetic polymorphism of human monoamine oxidase type A is not associated with Parkinson's disease and does not modify the effect of smoking on Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2000b, **278** : 33-36

CRABBE JC, PHILLIPS TJ, ELLER DJ, HEN R, WENGER CD et coll. Elevated alcohol consumption in null mutant mice lacking 5-HT1B serotonin receptors. *Nat Genet* 1996, **14** : 98-101

CRAVCHIK A, SIBLEY DR, GEJMAN PV. Functional analysis of the human D2 dopamine receptor missense variants. *J Biol Chem* 1996, **271** : 26013-26017

CRAVCHIK A, GEJMAN PV. Functional analysis of the human D5 dopamine receptor missense and nonsense variants : differences in dopamine binding affinities. *Pharmacogenetics* 1999, **9** : 199-206

CRESPI CL, LANGENBACH R, PENMAN BW. Human cell lines, derived from AHH-1 TK+/- human lymphoblasts, genetically engineered for expression of cytochromes P450. *Toxicology* 1993, **82** : 89-104

DAIGO S, TAKAHASHI Y, FUJIEDA M, ARIYOSHI N, YAMAZAKI H et coll. A novel mutant allele of the CYP2A6 gene (CYP2A6*11) found in a cancer patient who showed poor metabolic phenotype towards tegafur. *Pharmacogenetics* 2002, **12** : 299-306

- DAVID SP, JOHNSTONE E, GRIFFITHS SE, MURPHY M, YUDKIN P et coll. No association between functional catechol O-methyl transferase 1947A > G polymorphism and smoking initiation, persistent smoking or smoking cessation. *Pharmacogenetics* 2002, **12** : 265-268
- DE VRIES TJ, SHAHAM Y, HOMBERG JR, CROMBAG H, SCHUURMAN K et coll. A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking. *Nat Med* 2001, **7** : 1151-1154
- DIAZ J, LÉVESQUE D, LAMMERS CH, GRIFFON N, MARTRES MP et coll. Phenotypical characterization of neurons expressing the dopamine D₃ receptor in the rat brain. *Neuroscience* 1995, **65** : 731-745
- DICK DM, ROSE RJ, VIKEN RJ, KAPRIO J. Pubertal timing and substance use : associations between and within families across late adolescence. *Dev Psychol* 2000, **36** : 180-189
- DUAUX E, GRIFFON N, GORWOOD P, SAUTEL F, SOKOLOFF P et coll. A polymorphism of the dopamine D₃ receptor gene associated with opiate dependence. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 333-336
- DUBERTRET C, GORWOOD P, ADES J, FEINGOLD J, SCHWARTZ JC, SOKOLOFF P. Meta-analysis of DRD3 gene and schizophrenia : ethnic heterogeneity and significant association in Caucasians. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 318-322
- DUGA S, SOLDA G, ASSELTA R, BONATI MT, DALPRA L et coll. Characterization of the genomic structure of the human neuronal nicotinic acetylcholine receptor CHRNA5/A3/B4 gene cluster and identification of novel intragenic polymorphisms. *J Hum Genet* 2001, **46** : 640-648
- DUGGIRALA R, ALMASY L, BLANGERO J. Smoking behavior is under the influence of a major quantitative trait locus on human chromosome 5q. *Genet epidemiol* 1999, **17** (Suppl. 1) : S139-S144
- EAVES LJ, EYSENCK HJ. New approaches to the analysis of twin data and their application to the smoking behavior. In : The causes and effects of smoking. EYSENCK HJ ed, Maurice Temple Smith, London 1980 : 140-314
- EBSTEIN RP, NOVICK O, UMANSKY R, PRIEL B, OSHER Y et coll. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet* 1996, **12** : 78-80
- EBSTEIN RP, BELMAKER RH. Saga of an adventure gene : novelty seeking, substance abuse and the dopamine D4 receptor (D4DR) exon III repeat polymorphism. *Mol Psychiatry* 1997, **2** : 381-384
- EBSTEIN RP, SEGMAN R, BENJAMIN J, OSHER Y, NEMANOV L, BELMAKER RH. 5-HT_{2C} (HTR2C) serotonin receptor gene polymorphism associated with the human personality trait of reward dependence : interaction with dopamine D4 receptor (D4DR) and dopamine D3 receptor (D3DR) polymorphisms. *Am J Med Genet* 1997, **74** : 65-72
- EDWARDS KL, AUSTIN MA, JARVIK GP. Evidence for genetic influence on smoking in adult women twins. *Clin Genet* 1995, **47** : 236-244
- FARIN FM, OMIECINSKI CJ. Regionspecific expression of cytochrome P-450s and microsomal epoxide hydrolase in human brain tissue. *J Toxicol Environ Health* 1993, **40** : 317-335

- FERNANDEZ-SALGUERO P, HOFFMAN SM, CHOLERTON S, MOHRENWEISER H, RAUNIO H et coll. A genetic polymorphism in coumarin 7-hydroxylation : sequence of the human CYP2A genes and identification of variant CYP2A6 alleles. *Am J Hum Genet* 1995, **57** : 651-660
- FISHER RA. Lung cancer and cigarettes. *Nature* 1958a, **182** : 108
- FISHER RA. Cancer and smoking. *Nature* 1958b, **182** : 596
- FOWLER JS, VOLKOW ND, WANG GJ, PAPPAS N, LOGAN J et coll. Brain monoamine oxidase A inhibition in cigarette smokers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93** : 14065-14069
- FREEDMAN R, COON H, MYLES-WORSLEY M, ORR-URTREGER A, OLINCY A et coll. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, **94** : 587-592
- GABEL S, STADLER J, BJORN J, SHINDLEDECKER R. Homovanillic acid and dopamine-beta-hydroxylase in male youth : relationships with paternal substance abuse and antisocial behavior. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1995, **21** : 363-378
- GADZICKI D, MULLER-VAHL K, STUHRMANN M. A frequent polymorphism in the coding exon of the human cannabinoid receptor (CNR1) gene. *Mol Cell Probes* 1999, **13** : 321-323
- GALEEVA AR, GAREEVA AE, IUR'EV EB, KHUSNUTDINOVA EK. VNTR polymorphisms of the serotonin transporter and dopamine transporter genes in male opiate addicts. *Mol Biol (Mosk)* 2002, **36** : 593-598
- GARCIA-CLOSAS M, KELSEY KT, WIENCKE JK, XU X, WAIN JC, CHRISTIANI DC. A case-control study of cytochrome P450 1A1, glutathione S-transferase M1, cigarette smoking and lung cancer susceptibility (Massachusetts, United States). *Cancer Causes Control* 1997, **8** : 544-553
- GEJMAN PV, RAM A, GELERNTER J, FRIEDMAN E, CAO Q et coll. No structural mutation in the dopamine D2 receptor gene in alcoholism or schizophrenia. Analysis using denaturing gradient gel electrophoresis. *JAMA* 1994, **271** : 204-208
- GERVASINI G, MARTINEZ C, AGUNDEZ JA, GARCIA-GAMITO FJ, BENITEZ Inhibition of cytochrome P450 2C9 activity in vitro by 5-hydroxytryptamine and adrenaline. *J Pharmacogenetics* 2001, **11** : 29-37
- GHOSHEH O, HAWES EM. Microsomal N-glucuronidation of nicotine and cotinine : human hepatic interindividual, human intertissue, and interspecies hepatic variation. *Drug Metab Dispos* 2002, **30** : 1478-1483
- GUENGERICH FP, MILLER GP, HANNA IH, SATO H, MARTIN MV. Oxidation of methoxyphenethylamines by cytochrome P450 2D6. Analysis of rate-limiting steps. *J Biol Chem* 2002, **277** : 33711-33719
- GORWOOD P, MARTRES MP, ADES J, SOKOLOFF P, NOBLE EP et coll. Lack of association between alcohol-dependence and D₃ dopamine receptor gene in three independent samples. *Am J Med Genet* 1995, **60** : 529-531
- GROEGER AM, MUELLER MR, ODOCHA O, DEKAN G, SALAT A et coll. Ethnic variations in lung cancer. *Anticancer Res* 1997, **17** : 2849-2857

- GUILLIN O, DIAZ J, CARROLL P, GRIFFON N, SCHWARTZ JC, SOKOLOFF P. BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization. *Nature* 2001, **411** : 86-89
- HALL H, HALLDIN C, DIJKSTRA D, WIKSTROM H, WISE LD et coll. Autoradiographic localisation of D₃-dopamine receptors in the human brain using the selective D₃-dopamine receptor agonist (+)-[3H]PD 128907. *Psychopharmacology (Berl)* 1996, **128** : 240-247
- HAMAJIMA N, ITO H, MATSUO K, SAITO T, TAJIMA K et coll. Association between smoking habits and dopamine receptor D2 taqI A A2 allele in Japanese males : a confirmatory study. *J Epidemiol* 2002, **12** : 297-304
- HAN C, MCGUE MK, IACONO WG. Lifetime tobacco, alcohol and other substance use in adolescent Minnesota twins : univariate and multivariate behavioral genetic analyses. *Addiction* 1999, **94** : 981-993
- HAN L, NIELSEN DA, ROSENTHAL NE, JEFFERSON K, KAYE W et coll. No coding variant of the tryptophan hydroxylase gene detected in seasonal affective disorder, obsessive-compulsive disorder, anorexia nervosa, and alcoholism. *Biol Psychiatry* 1999, **45** : 615-619
- HANNAH MC, HOPPER JL, MATHEWS JD. Twin concordance for a binary trait. II. Nested analysis of ever-smoking and ex-smoking traits and unnested analysis of a "committed-smoking" trait. *Am J Hum Genet* 1985, **37** : 153-165
- HARIRI AR, MATTAY VS, TESSITORE A, KOLACHANA B, FERA F et coll. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002, **297** : 400-403
- HEATH AC, MARTIN NG. Genetic models for the natural history of smoking : evidence for a genetic influence on smoking persistence. *Addict Behav* 1993, **18** : 19-34
- HEATH AC, MADDEN PAF. Genetic influences on smoking behavior. Behavior genetic approaches. In : Behavioral Medicine. TURNER JR, CARDON LR, HEWITT JK eds, Plenum Press, New York 1995 : 45-66
- HEATH AC, MADDEN PA, SLUTSKE WS, MARTIN NG. Personality and the inheritance of smoking behavior : a genetic perspective. *Behav Genet* 1995, **25** : 103-117
- HEATH AC, KIRK KM, MEYER JM, MARTIN NG. Genetic and social determinants of initiation and age at onset of smoking in Australian twins. *Behav Genet* 1999, **29** : 395-407
- HEATH AC, MARTIN NG, LYNSKEY MT, TODOROV AA, MADDEN PA. Estimating two-stage models for genetic influences on alcohol, tobacco or drug use initiation and dependence vulnerability in twin and family data. *Twin Res* 2002, **5** : 113-124
- HEILS A, TEUFEL A, PETRI S, STOBER G, RIEDERER P et coll. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996, **66** : 2621-2624
- HIREMAGALUR B, NANKOVA B, NITAHARA J, ZEMAN R, SABBAN EL. Nicotine increases expression of tyrosine hydroxylase gene. Involvement of protein kinase A-mediated pathway. *J Biol Chem* 1993, **268** : 23704-23711
- HONG CJ, YU YW, LIN CH, CHENG CY, TSAI SJ. Association analysis for NMDA receptor subunit 2B (GRIN2B) genetic variants and psychopathology and clozapine response in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2001, **11** : 219-222

HOPFER CJ, STALLINGS MC, HEWITT JK. Common genetic and environmental vulnerability for alcohol and tobacco use in a volunteer sample of older female twins. *J Stud Alcohol* 2001, **62** : 717-723

HOPPER JL, WHITE VM, MACASKILL GT, HILL DJ, CLIFFORD CA. Alcohol use, smoking habits and the Adult Eysenck Personality Questionnaire in adolescent Australian twins [corrected]. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1992, **41** : 311-324. Erratum in : *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1993, **42** : 185

HORGER BA, IYASERE CA, BERHOW MT, MESSER CJ, NESTLER EJ, TAYLOR JR. Enhancement of locomotor activity and conditioned reward to cocaine by brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci* 1999, **19** : 4110-4122

HOTAMISLIGIL GS, BREAKFIELD XO. Human monoamine oxidase A gene determines levels of enzyme activity. *Am J Hum Genet* 1991, **49** : 383-392

HU S, BRODY CL, FISHER C, GUNZERATH L, NELSON ML et coll. Interaction between the serotonin transporter gene and neuroticism in cigarette smoking behavior. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 181-188

HUBACEK JA, PITHA J, SKODOVA Z, POLEDNE R. Angiotensin converting enzyme gene—a candidate gene for addiction to smoking. *Atherosclerosis* 2001, **159** : 237-238

HUGHES JR. Genetics of smoking : a brief review. *Behav Ther* 1986, **17** : 335-345

HUTCHISON KE, LACHANCE H, NIAURA R, BRYAN A, SMOLEN A. The DRD4 VNTR polymorphism influences reactivity to smoking cues. *J Abnorm Psychol* 2002, **111** : 134-143

ISHIGURO H, ARINAMI T, SAITO T, AKAZAWA S, ENOMOTO M et coll. Systematic search for variations in the tyrosine hydroxylase gene and their associations with schizophrenia, affective disorders, and alcoholism. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 388-396

ISHIGURO H, SAITO T, SHIBUYA H, TORU M, ARINAMI T. The 5' region of the tryptophan hydroxylase gene : mutation search and association study with alcoholism. *J Neural Transm* 1999, **106** : 1017-1025

ISHIKAWA H, OHTSUKI T, ISHIGURO H, YAMAKAWA-KOBAYASHI K, ENDO K et coll. Association between serotonin transporter gene polymorphism and smoking among Japanese males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8** : 831-833

ITO H, HAMAJIMA N, MATSUO K, OKUMA K, SATO S et coll. Monoamine oxidase polymorphism and smoking behaviour in Japanese. *Pharmacogenetics* 2003, **13** : 73-79

ITOKAWA M, ARINAMI T, FUTAMURA N, HAMAGUCHI H, TORU M. A structural polymorphism of human dopamine D2 receptor, D2(Ser311-->Cys). *Biochem Biophys Res Commun* 1993, **196** : 1369-1375

JOHNSON EO, CHASE GA, BRESLAU N. Persistence of cigarette smoking : familial liability and the role of nicotine dependence. *Addiction* 2002, **97** : 1063-1070

JONSSON E, SEDVALL G, BRENE S, GUSTAVSSON JP, GEIJER T et coll. Dopamine-related genes and their relationships to monoamine metabolites in CSF. *Biol Psychiatry* 1996, **40** : 1032-1043

- JONSSON EG, NOTHEN MM, GRUNHAGE F, FARDE L, NAKASHIMA Y et coll. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 290-296
- JORM AF, HENDERSON AS, JACOMB PA, CHRISTENSEN H, KORTEN AE et coll. Association of smoking and personality with a polymorphism of the dopamine transporter gene : results from a community survey. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 331-334
- JOVANOVIC V, GUAN HC, VAN TOL HH. Comparative pharmacological and functional analysis of the human dopamine D4.2 and D4.10 receptor variants. *Pharmacogenetics* 1999, **9** : 561-568
- JUNIEN C. Nutrigénétique du risque cardiovasculaire : terrains génétiques et nutrition. Edition Tec et Doc Lavoisier, Paris 2003
- KAMATAKI T, FUJITA K, NAKAYAMA K, YAMAZAKI Y, MIYAMOTO M, ARIYOSHI N. Role of human cytochrome P450 (CYP) in the metabolic activation of nitrosamine derivatives : application of genetically engineered Salmonella expressing human CYP. *Drug Metab Rev* 2002, **34** : 667-676
- KAPRIO J, HAMMAR N, KOSKENVUO M, FLODERUS-MYRHED B, LANGINVAINIO H, SARNA S. Cigarette smoking and alcohol use in Finland and Sweden : a cross-national twin study. *Int J Epidemiol* 1982, **11** : 378-386
- KAWAMATA J, SHIMOHAMA S. Association of novel and established polymorphisms in neuronal nicotinic acetylcholine receptors with sporadic Alzheimer's disease *J Alzheimers Dis* 2002, **4** : 71-76
- KELADA SN, COSTA-MALLEN P, COSTA LG, SMITH-WELLER T, FRANKLIN GM et coll. Gender difference in the interaction of smoking and monoamine oxidase B intron 13 genotype in Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2002, **23** : 515-519
- KENDLER KS, NEALE MC, MACLEAN CJ, HEATH AC, EAVES LJ, KESSLER RC. Smoking and major depression. A causal analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 36-43
- KENDLER KS, NEALE MC, SULLIVAN P, COREY LA, GARDNER CO, PRESCOTT CA. A population-based twin study in women of smoking initiation and nicotine dependence. *Psychol Med* 1999, **29** : 299-308
- KENDLER KS, THORNTON LM, PEDERSEN NL. Tobacco consumption in Swedish twins reared apart and reared together. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 886-892
- KENT L, MIDDLE F, HAWI Z, FITZGERALD M, GILL M et coll. Nicotinic acetylcholine receptor alpha4 subunit gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* 2001, **11** : 37-40
- KITAGAWA K, KUNUGITA N, KITAGAWA M, KAWAMOTO T. CYP2A6*6, a novel polymorphism in cytochrome p450 2A6, has a single amino acid substitution (R128Q) that inactivates enzymatic activity. *J Biol Chem* 2001, **276** : 17830-17835
- KLOSE TS, BLAISDELL JA, GOLDSTEIN JA. Gene structure of CYP2C8 and extrahepatic distribution of the human CYP2Cs. *J Biochem Mol Toxicol.* 1999, **13** : 289-295
- KOOB GF. Dopamine, addiction and reward. *Semin Neurosci* 1992, **4** : 139-148
- KOOPMANS JR, VAN DOORNEN LJ, BOOMSMA DI. Association between alcohol use and smoking in adolescent and young adult twins : a bivariate genetic analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 537-546

KOOPMANS JR, SLUTSKE WS, HEATH AC, NEALE MC, BOOMSMA DI. The genetics of smoking initiation and quantity smoked in Dutch adolescent and young adult twins. *Behav Genet* 1999, **29** : 383-393

KREBS MO, SAUTEL F, BOURDEL MC, SOKOLOFF P, SCHWARTZ JC et coll. Dopamine D₃ receptor gene variants and substance abuse in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 337-341

KURTH JH, KURTH MC, PODUSLO SE, SCHWANKHAUS JD. Association of a monoamine oxidase B allele with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1993, **33** : 368-372

KWON JT, NAKAJIMA M, CHAI S, YOM YK, KIM HK et coll. Nicotine metabolism and CYP2A6 allele frequencies in Koreans. *Pharmacogenetics* 2001, **11** : 317-323

LACHMAN HM, PAPOLOS DF, SAITO T, YU YM, SZUMLANSKI CL, WEINSHILBOUM RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics : description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996, **6** : 243-250

LAI IC, HONG CJ, TSAI SJ. Association study of a nicotinic receptor variant with schizophrenic disorders. *Neuropsychobiology* 2001, **43** : 15-18

LEDENT C, VALVERDE O, COSSU G, PETITET F, AUBERT JF et coll. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 1999, **283** : 401-404

LEE HS, KIM SH, LEE HJ, KIM L, LEE SK et coll. Gender-specific molecular heterosis of dopamine D2 receptor gene (DRD2) for smoking in schizophrenia. *Am J Med Genet* 2002, **114** : 593-597

LEONARD S, GAULT J, ADAMS C, BREESE CR, ROLLINS Y et coll. Nicotinic receptors, smoking and schizophrenia. *Restor Neurol Neurosci* 1998, **12** : 195-201

LEONARD S, GAULT J, HOPKINS J, LOGEL J, VIANZON R et coll. Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002, **59** : 1085-1096

LEONARD S, FREEDMAN R. Recombination in a schizophrenic proband fails to exclude CHR7A7 at chromosome 15q14. *Mol Psychiatry* 2003, **8** : 145-146

LERMAN C, SHIELDS PG, MAIN D, AUDRAIN J, ROTH J et coll. Lack of association of tyrosine hydroxylase genetic polymorphism with cigarette smoking. *Pharmacogenetics* 1997, **7** : 521-524

LERMAN C, CAPORASO N, MAIN D, AUDRAIN J, BOYD NR et coll. Depression and self-medication with nicotine : the modifying influence of the dopamine D4 receptor gene. *Health Psychol* 1998a, **17** : 56-62

LERMAN C, SHIELDS PG, AUDRAIN J, MAIN D, COBB B et coll. The role of the serotonin transporter gene in cigarette smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998b, **7** : 253-255

LERMAN C, CAPORASO NE, AUDRAIN J, MAIN D, BOWMAN ED et coll. Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking. *Health Psychol* 1999, **18** : 14-20

- LERMAN C, CAPORASO NE, BUSH A, ZHENG YL, AUDRAIN J et coll. Tryptophan hydroxylase gene variant and smoking behavior. *Am J Med Genet* 2001, **105** : 518-520
- LERMAN C, SWAN GE. Non-replication of genetic association studies : is DAT all, folks ? *Nicotine Tob Res* 2002, **4** : 247-249. Comment on : *Nicotine Tob Res* 2002, **4** : 251-252, *Nicotine Tob Res* 2002, **4** : 333-340
- LERMAN C, SHIELDS PG, WILEYTO EP, AUDRAIN J, PINTO A et coll. Pharmacogenetic investigation of smoking cessation treatment. *Pharmacogenetics* 2002, **12** : 627-634
- LI T, LIU X, ZHAO J, HU X, BALL DM et coll. Allelic association analysis of the dopamine D2, D3, 5-HT2A, and GABA(A)gamma2 receptors and serotonin transporter genes with heroin abuse in Chinese subjects. *Am J Med Genet* 2002, **114** : 329-335
- LI MD, CHENG R, MA JZ, SWAN GE. A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. *Addiction* 2003, **98** : 23-31
- LONDON SJ, IDLE JR, DALY AK, COETZEE GA. Genetic variation of CYP2A6, smoking, and risk of cancer. *Lancet* 1999, **353** : 898-899
- LOTSCH J, SKARKE C, GROSCH S, DARIMONT J, SCHMIDT H, GEISSLINGER G. The polymorphism A118G of the human mu-opioid receptor gene decreases the pupil constrictory effect of morphine-6-glucuronide but not that of morphine *Pharmacogenetics* 2002, **12** : 3-9
- LUCHT MJ, KUEHN KU, SCHROEDER W, ARMBRUSTER J, ABRAHAM G et coll. Influence of the dopamine D2 receptor (DRD2) exon 8 genotype on efficacy of tiapride and clinical outcome of alcohol withdrawal. *Pharmacogenetics* 2001, **11** : 647-653
- LUDECKE B, BARTHOLOME K. Frequent sequence variant in the human tyrosine hydroxylase gene. *Hum Genet* 1995, **11** : 647-653
- LUEDERS KK, HU S, MCHUGH L, MYAKISHEV MV, SIROTA LA, HAMER DH. Genetic and functional analysis of single nucleotide polymorphisms in the beta2-neuronal nicotinic acetylcholine receptor gene (CHRN2). *Nicotine Tob Res* 2002, **4** : 115-125
- MADDEN PA, HEATH AC, PEDERSEN NL, KAPRIO J, KOSKENVUO MJ, MARTIN NG. The genetics of smoking persistence in men and women : a multicultural study. *Behav Genet* 1999, **29** : 423-431
- MADRID GA, MACMURRAY J, LEE JW, ANDERSON BA, COMINGS DE. Stress as a mediating factor in the association between the DRD2 TaqI polymorphism and alcoholism. *Alcohol* 2001, **23** : 117-122
- MAES HH, WOODARD CE, MURRELLE L, MEYER JM, SILBERG JL et coll. Tobacco, alcohol and drug use in eight- to sixteen-year-old twins : the Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development. *J Stud Alcohol* 1999, **60** : 293-305
- MALDONADO R, SAIARDI A, VALVERDE O, SAMAD TA, ROQUES BP, BORRELLI E. Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature* 1997, **388** : 586-589
- MANN MB, WU S, ROSTAMKHANI M, TOURTELLOTTE W, MACMURRAY J, COMINGS DE. Phenylethanolamine N-methyltransferase (PNMT) gene and early-onset Alzheimer disease. *Am J Med Genet* 2001, **105** : 312-316

MARTINASEVIC MK, KING CD, RIOS GR, TEPHLY TR. Immunohistochemical localization of UDP-glucuronosyltransferases in rat brain during early development. *Drug Metab Dispos* 1998, **26** : 1039-1041

MANUCK SB, FLORY JD, FERRELL RE, DENT KM, MANN JJ, MULDOON MF. Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene. *Biol Psychiatry* 1999, **45** : 603-614

MAZZANTI C, LAPPALAINEN J, NAUKKARINEN H et coll. Sib-pair linkage and association analysis of the serotonin transporter promoter polymorphism and TPQ personality traits. *Am J Med Genet (Neuropsych Genet)* 1998, **81** : 487-488

MCGUE M, ELKINS I, IACONO WG. Genetic and environmental influences on adolescent substance use and abuse. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 671-677

MCKINNEY EF, WALTON RT, YUDKIN P, FULLER A, HALDAR NA et coll. Association between polymorphisms in dopamine metabolic enzymes and tobacco consumption in smokers. *Pharmacogenetics* 2000, **10** : 483-491

MESSER CJ, EISCH AJ, CARLEZON WA Jr, WHISLER K, SHEN L et coll. Role for GDNF in biochemical and behavioral adaptations to drugs of abuse. *Neuron*, 2000, **26** : 247-257

MESSINA ES, TYNDALE RF, SELLERS EM. A major role for CYP2A6 in nicotine C-oxidation by human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, **282** : 1608-1614

MIHAILESCU S, PALOMERO-RIVERO M, MEADE-HUERTA P, MAZA-FLORES A, DRUCKER-COLIN R. Effects of nicotine and mecamylamine on rat dorsal raphe neurons. *Eur J Pharmacol* 1998, **360** : 31-36

MIKSYS SL, TYNDALE RF. Drug-metabolizing cytochrome P450s in the brain. *J Psychiatry Neurosci*. 2002, **27** : 406-415

MILLER GP, HANNA IH, NISHIMURA Y, GUENGERICH FP. Oxidation of phenethylamine derivatives by cytochrome P450 2D6 : the issue of substrate protonation in binding and catalysis. *Biochemistry* 2001, **40** : 14215-14223

MOHAMMED AH. Genetic dissection of nicotine behavior : a review of animal studies. *Behav Brain Res* 2000, **113** : 35-41

MUGLIA P, JAIN U, KENNEDY JL. A transmission disequilibrium test of the Ser9/Gly dopamine D3 receptor gene polymorphism in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 2002, **130** : 91-95

MURRAY GI, PRITCHARD S, MELVIN WT, BURKE MD. Cytochrome P450 CYP3A5 in the human anterior pituitary gland. *FEBS Lett* 1995, **364** : 79-82

MURTRA P, SHEASBY AM, HUNT SP, DE FELIPE C. Rewarding effects of opiates are absent in mice lacking the receptor for substance P. *Nature* 2000, **405** : 180-183

NAKAJIMA M, KUROIWA Y, YOKOI T. Interindividual differences in nicotine metabolism and genetic polymorphisms of human CYP2A6. *Drug Metab Rev* 2002a, **34** : 865-877

NAKAJIMA M, TANAKA E, KWON JT, YOKOI T. Characterization of nicotine and cotinine N-glucuronidations in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2002b, **30** :

- NELSON G, HOON MA, CHANDRASHEKAR J, ZHANG Y, RYBA NJ, ZUKER CS. Mammalian sweet taste receptors. *Cell* 2001, **106** : 381-390
- NISHIGUCHI N, SHIRAKAWA O, ONO H, HASHIMOTO T, MAEDA K. Novel polymorphism in the gene region encoding the carboxyl-terminal intracellular domain of the NMDA receptor 2B subunit : analysis of association with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 1329-1331
- NOBLE EP. Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene : a review. *Eur Psychiatry* 2000, **15** : 79-89
- NOBLE EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet* 2003, **116 B** : 103-125
- NOBLE EP, OZKARAGOZ TZ, RITCHIE TL, ZHANG X, BELIN TR, SPARKES RS. D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 257-267
- NOWAK MP, SELLERS EM, TYNDALE RF. Canadian Native Indians exhibit unique CYP2A6 and CYP2C19 mutant allele frequencies. *Clin Pharmacol Ther* 1998, **64** : 378-383
- O'BRIEN CP, CHILDRESS AR, MCMELLAN AT, EHRMAN RA. A learning model of addiction. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1992, **70** : 157-177
- O'HARA BF, SMITH SS, BIRD G, PERSICO AM, SUAREZ BK et coll. Dopamine D2 receptor RFLPs, haplotypes and their association with substance use in black and Caucasian research volunteers. *Hum Hered* 1993, **43** : 209-218
- OHTSUKI T, SAKURAI K, DOU H, TORU M, YAMAKAWA-KOBAYASHI K, ARINAMI T. Mutation analysis of the NMDAR2B (GRIN2B) gene in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001, **6** : 211-216
- ONO Y, MANKI H, YOSHIMURA K, MURAMATSU T, MIZUSHIMA H et coll. Association between dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism and novelty seeking in Japanese subjects. *Am J Med Genet* 1997, **74** : 501-503
- OSCARSON M, GULLSTEN H, RAUTIO A, BERNAL ML, SINUES B et coll. Genotyping of human cytochrome P4502A6 (CYPA6), nicotine C-oxidase. *FEBS Letters* 1998, **438** : 201-205
- OSCARSON M, MCLELLAN RA, ASP V, LEDESMA, SINUES B et coll. Characterization of a novel CYP2A7/CYP2A6 hybrid allele (CYP2A6*12) that causes reduced CYP2A6 activity. *Hum Mutat* 2002, **20** : 275-283
- OSLER M, HOLST C, PRESCOTT E, SORENSEN TI. Influence of genes and family environment on adult smoking behavior assessed in an adoption study. *Genet Epidemiol* 2001, **21** : 193-200
- PARK WK, BARI AA, JEY AR, ANDERSON SM, SPEALMAN RD et coll. Cocaine administered into the medial prefrontal cortex reinstates cocaine-seeking behavior by increasing AMPA receptor-mediated glutamate transmission in the nucleus accumbens. *J Neurosci* 2002, **22** : 2916-2925
- PASCHKE T, RIEFLER M, SCHULER-METZ A, WOLZ L, SCHERER G et coll. Comparison of cytochrome P450 2A6 polymorphism frequencies in Caucasians and African-Americans using a new one-step PCR-RFLP genotyping method. *Toxicology* 2001, **168** : 259-268

- PASTORELLI R, BARDAZZI G, SAEVA C, CERRI A, GESTRI D et coll. Genetic determinants of alcohol addiction and metabolism : a survey in Italy. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 221-227
- PATTEN CJ, SMITH TJ, FRIESEN MJ, TYNES RE, YANG CS, MURPHY SE. Evidence for cytochrome P450 2A6 and 3A4 as major catalysts for N'-nitrosornicotine alpha-hydroxylation by human liver microsomes. *Carcinogenesis* 1997, **18** : 1623-1630
- PEREZ-STABLE EJ, HERRERA B, JACOB P 3rd, BENOWITZ NL. Nicotine metabolism and intake in black and white smokers. *JAMA* 1998, **280** : 152-156
- PERKINS KA. Tobacco smoking is a "dependence", not a "habit". *Nicotine Tob Res* 1999a, **1** : 127-128
- PERKINS KA. Nicotine discrimination in men and women. *Pharmacol Biochem Behav* 1999b, **64** : 295-299
- PERKINS KA, DONNY E, CAGGIULA AR. Sex differences in nicotine effects and in nicotine and self-administration : review of human and animal evidence. *Nicotine Tob Res* 1999, **1** : 301-315
- PERKINS KA, GERLACH D, VENDER J, GROBE J, MEEKER J, HUTCHISON S. Sex differences in the subjective and reinforcing effects of visual and olfactory cigarette smoke stimuli. *Nicotine Tob Res* 2001a, **3** : 141-150
- PERKINS KA, FONTE C, ASHCOM J, BROGE M, WILSON A. Subjective responses to nicotine in smokers may be associated with responses to caffeine and to alcohol. *Exp Clin Psychopharmacol* 2001b, **9** : 91-100
- PERKINS KA, FONTE C, SANDERS M, MEEKER J, WILSON A. Threshold doses for nicotine discrimination in smokers and non-smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2001c, **155** : 163-170
- PERKINS KA, FONTE C, MEEKER J, WHITE W, WILSON A. The discriminative stimulus and reinforcing effects of nicotine in humans following nicotine pretreatment. *Behav Pharmacol* 2001d, **12** : 35-44
- PERKINS KA, GERLACH D, BROGE M, SANDERS M, GROBE J et coll. Quitting cigarette smoking produces minimal loss of chronic tolerance to nicotine. *Psychopharmacology (Berl)* 2001e, **158** : 243-250
- PERKINS KA, GERLACH D, BROGE M, FONTE C, WILSON A. Reinforcing effects of nicotine as a function of smoking status. *Exp Clin Psychopharmacol* 2001f, **9** : 243-250
- PERKINS KA, GERLACH D, BROGE M, GROBE JE, SANDERS M et coll. Dissociation of nicotine tolerance from tobacco dependence in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 2001g, **296** : 849-856
- PERKINS KA, JACOBS L, SANDERS M, CAGGIULA AR. Sex differences in the subjective and reinforcing effects of cigarette nicotine dose. *Psychopharmacology (Berl)* 2002, **63** : 194-201
- PETERS WR, MACMURRY JP, WALKER J, GIESE RJ Jr, COMINGS DE. Phenylethanolamine n methyltransferase G-148A genetic variant and weight loss in obese women. *Obes Res* 2003, **11** : 415-419
- PETRONIS A. The genes for major psychosis : aberrant sequence or regulation. *Neuropsychopharmacology* 2000, **23** : 1-12

- PIANEZZA ML, SELLERS EM, TYNDALE RF. Nicotine metabolism defect reduces smoking. *Nature* 1998, **393** : 750
- PICCIOTTO MR, ZOLI M, RIMONDINI R, LENA C, MARUBIO LM et coll. Acetylcholine receptors containing the beta2 subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature* 1998, **391** : 173-177
- PITARQUE M, VON RICHTER O, OKE B, BERKKAN H, OSCARSON M, INGELMAN-SUNDBERG M. Identification of a single nucleotide polymorphism in the TATA box of the CYP2A6 gene : impairment of its promoter activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2001, **284** : 455-460
- POLYMEROPOULOS MH, XIAO H, RATH DS, MERRIL CR. Tetranucleotide repeat polymorphism at the human tyrosine hydroxylase gene (TH). *Nucleic Acids Res* 1991, **19** : 3753
- PONTIERI FE, TANDA G, ORZI F, DI CHIARA G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 1996, **382** : 255-257
- PROSCHEL M, SAUNDERS A, ROSES AD, MULLER CR. Dinucleotide repeat polymorphism at the human gene for the brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Hum Mol Genet* 1992, **1** : 353
- QUIST JF, BARR CL, SCHACHAR R, ROBERTS W, MALONE M et coll. Evidence for the serotonin HTR2A receptor gene as a susceptibility factor in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 537-541
- RIBEIRO EB, BETTIKER RL, BOGDANOV M, WURTMAN RJ. Effects of systemic nicotine on serotonin release in rat brain. *Brain Res* 1993, **621** : 311-318
- RUNKEL F, BRUSS M, NOTHEN MM, STOBER G, PROPPING P, BONISCH H. Pharmacological properties of naturally occurring variants of the human norepinephrine transporter. *Pharmacogenetics* 2000, **10** : 397-405
- ROCHA BA, SCEARCE-LEVIE K, LUCAS JJ, HIROI N, CASTANON N et coll. Increased vulnerability to cocaine in mice lacking the serotonin-1B receptor. *Nature* 1998, **393** : 175-178
- ROSSING MA. Genetic influences on smoking : candidate genes. *Envir Health Perspect* 1998, **106** : 231-238
- SABOL SZ, HAMER DH. An improved assay shows no association between the CYP2A6 gene and cigarette smoking behavior. *Behav Genet* 1999, **29** : 257-261
- SABOL SZ, NELSON ML, FISHER C, GUNZERATH L, BRODY CL et coll. A genetic association for cigarette smoking behavior. *Health Psychol* 1999, **18** : 7-13
- SACHSE C, BROCKMOLLER J, BAUER S, ROOTS I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population : allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997, **60** : 284-295
- SAKURAI K, TORU M, YAMAKAWA-KOBAYASHI K, ARINAMI T. Mutation analysis of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit gene (GRIN1) in schizophrenia. *Neurosci Lett* 2000, **296** : 168-170
- SANDERS AR, CAO Q, TAYLOR J, LEVIN TE, BADNER JA et coll. Genetic diversity of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene. *Genomics* 2001, **72** : 1-14

SANDERS AR, DUAN J, GEJMAN PV. DNA variation and psychopharmacology of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene. *Pharmacogenomics* 2002, **3** : 745-762

SAWICKI J, KUZMA M, BARANCZYK-KUZMA A. The effect of serotonin, its precursors and metabolites on brain glutathione-S-transferase. *Neurochem Res.* 2001, **26** : 469-472

SCHEEL-KRUGER J. Dopamine-GABA interactions : evidence that GABA transmits, modulates and mediates dopaminergic functions in the basal ganglia and the limbic system. *Acta Neurol Scand* 1986, **73** : 1-54

SCHINKA JA, TOWN T, ABDULLAH L, CRAWFORD FC, ORDORICA PI et coll. A functional polymorphism within the mu-opioid receptor gene and risk for abuse of alcohol and other substances. *Mol Psychiatry* 2002, **7** : 224-228

SCHOFFELMEER AN, DE VRIES TJ, WARDEH G, VAN DE VEN HW, VANDERSCHUREN LJ. Psychostimulant-induced behavioral sensitization depends on nicotinic receptor activation. *J Neurosci* 2002, **22** : 3269-3276

SELLERS EM. Pharmacogenetics and ethnoracial differences in smoking. *JAMA* 1998, **280** : 179-180

SELLERS EM, TYNDALE RF. Mimicking gene defects to treat drug dependence. *Ann NY Acad Sci* 2000, **909** : 233-246

SHIBATA H, JOO A, FUJII Y, TANI A, MAKINO C et coll. Association study of polymorphisms in the GluR5 kainate receptor gene (GRIK1) with schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2001, **11** : 139-144

SHIELDS PG, LERMAN C, AUDRAIN J, BOWMAN ED, MAIN D et coll. Dopamine D4 receptors and the risk of cigarette smoking in African-Americans and Caucasians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998, **7** : 453-458

SILLABER I, RAMMES G, ZIMMERMANN S, MAHAL B, ZIEGLGANSBERGER W et coll. Enhanced and delayed stress-induced alcohol drinking in mice lacking functional CRH1 receptors. *Science* 2002, **296** : 931-933

SILVERMAN MA, NEALE MC, SULLIVAN PF, HARRIS-KERR C, WORMLEY B et coll. Haplotypes of four novel single nucleotide polymorphisms in the nicotinic acetylcholine receptor beta2-subunit (CHRNA2) gene show no association with smoking initiation or nicotine dependence. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 646-653

SIPE JC, CHIANG K, GERBER AL, BEUTLER E, CRAVATT BF. A missense mutation in human fatty acid amide hydrolase associated with problem drug use. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, **99** : 8394-8399

SOBELL JL, LIND TJ, SIGURDSON DC, ZALD DH, SNITZ BE et coll. The D5 dopamine receptor gene in schizophrenia : identification of a nonsense change and multiple missense changes but lack of association with disease. *Hum Mol Genet* 1995, **4** : 507-514

SPITZ MR, SHI H, YANG F, HUDMON KS, JIANG H et coll. Case-control study of the D2 dopamine receptor gene and smoking status in lung cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1998, **90** : 358-363

STALLINGS MC, HEWITT JK, BERESFORD T, HEATH AC, EAVES LJ. A twin study of drinking and smoking onset and latencies from first use to regular use. *Behav Genet* 1999, **29** : 409-421

- STEINLEIN OK, DECKERT J, NOTHEN MM, FRANKE P, MAIER W et coll. Neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit (CHRNA4) and panic disorder : an association study. *Am J Med Genet* 1997, **74** : 199-201
- STEINLEIN OK, STOODT J, DE VOS RA, STEUR EN, WEVERS A et coll. Mutation screening of the CHRNA4 and CHRNB2 nicotinic cholinergic receptor genes in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1999, **10** : 2919-2922
- STITZEL JA, DOBELIS P, JIMENEZ M, COLLINS AC. Long sleep and short sleep mice differ in nicotine-stimulated 86Rb + efflux and alpha4 nicotinic receptor subunit cDNA sequence. *Pharmacogenetics* 2001, **11** : 331-339
- STRAUB RE, SULLIVAN PF, MA Y, MYAKISHEV MV, HARRIS-KERR C et coll. Susceptibility genes for nicotine dependence : a genome scan and followup in an independent sample suggest that regions on chromosomes 2, 4, 10, 16, 17 and 18 merit further study. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 129-144
- SU T, BAO Z, ZHANG QY, SMITH TJ, HONG JY, DING X. Human cytochrome P450 CYP2A13 : predominant expression in the respiratory tract and its high efficiency metabolic activation of a tobacco-specific carcinogen, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. *Cancer Res* 2000, **60** : 5074-5079
- SUNOHARA GA, ROBERTS W, MALONE M, SCHACHAR RJ, TANNOCK R et coll. Linkage of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 1537-1542
- SULLIVAN PF, KENDLER KS. The genetic epidemiology of smoking. *Nicotine Tob Res* 1999, **1** (Suppl. 2) : S51-S57, discussion S69-S70
- SULLIVAN PF, JIANG Y, NEALE MC, KENDLER KS, STRAUB RE. Association of the tryptophan hydroxylase gene with smoking initiation but not progression to nicotine dependence. *Am J Med Genet* 2001, **105** : 479-484
- SUZUKI A, MIHARA K, KONDO T, TANAKA O, NAGASHIMA U et coll. The relationship between dopamine D2 receptor polymorphism at the Taq1 a locus and therapeutic response to nemonapride, a selective dopamine antagonist, in schizophrenic patients. *Pharmacogenetics* 2000, **10** : 335-341
- SWAN GE. Implications of genetic epidemiology for the prevention of tobacco use. *Nicotine Tob Res* 1999, **1** (Suppl. 1) : S49-S56
- SWAN GE, CARMELLI D, ROSENMAN RH. Smoking and alcohol consumption in adult male twins : genetic heritability and shared environmental influences. *J Subst Abuse* 1990, **2** : 39-50
- SWAN GE, CARDON LR, CARMELLI D. The consumption of tobacco, alcohol, and caffeine in male twins : A multivariate genetic analysis. *Annals of Behavioral Medicine* 1994, **16** (Suppl.) : 5069
- SWAN GE, CARMELLI D, CARDON LR. The consumption of tobacco, alcohol, and coffee in Caucasian male twins : a multivariate genetic analysis. *J Subst Abuse* 1996, **8** : 19-31
- SWEENEY C, COLES BF, NOWELL S, LANG NP, KADLUBAR FF. Novel markers of susceptibility to carcinogens in diet : associations with colorectal cancer. *Toxicology* 2002, **181-182** : 83-87

- TAN W, CHEN GF, XING DY, SONG CY, KADLUBAR FF, LIN DX. Frequency of CYP2A6 gene deletion and its relation to risk of lung and esophageal cancer in the Chinese population. *Int J Cancer* 2001, **95** : 96-101
- TAYLOR J, MALONE S, IACONO WG, MCGUE M. Development of substance dependence in two delinquency subgroups and nondelinquents from a male twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002, **41** : 386-393
- THIELE TE, MARSH DJ, STE MARIE L, BERNSTEIN IL, PALMITER RD. Ethanol consumption and resistance are inversely related to neuropeptide Y levels. *Nature* 1998, **396** : 366-369
- TODD RD, LOBOS EA, SUN LW, NEUMAN RJ. Mutational analysis of the nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit gene in attention deficit/hyperactivity disorder : evidence for association of an intronic polymorphism with attention problems. *Mol Psychiatry* 2003, **8** : 103-108
- TOPCU Z, CHIBA I, FUJIEDA M, SHIBATA T, ARIYOSHI N et coll. CYP2A6 gene deletion reduces oral cancer risk in betel quid chewers in Sri Lanka. *Carcinogenesis* 2002, **23** : 595-598
- TRICKER AR. Nicotine metabolism, human drug metabolism polymorphisms, and smoking behaviour. *Toxicology* 2003, **183** : 151-173
- TRITTO T, STITZEL JA, MARKS MJ, ROMM E, COLLINS AC. Variability in response to nicotine in the LSxSS RI strains : potential role of polymorphisms in alpha4 and alpha6 nicotinic receptor genes. *Pharmacogenetics* 2002, **12** : 197-208
- TRUE WR, HEATH AC, SCHERRER JF, WATERMAN B, GOLDBERG J et coll. Genetic and environmental contributions to smoking. *Addiction* 1997, **92** : 1277-1287
- TRUE WR, XIAN H, SCHERRER JF, MADDEN PA, BUCHOLZ KK et coll. Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence in men. *Arch Gen Psychiatry* 1999, **56** : 655-661
- TRUE WR, HEATH AC, SCHERRER JF, WATERMAN B, GOLDBERG J et coll. Association analysis for the genetic variants of the NMDA receptor subunit 2b and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002, **13** : 91-94
- TSAI G, COYLE JT. Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002, **42** : 165-179
- TSAI SJ, YU YW, LIN CH, CHEN TJ, CHEN SP, HONG CJ. Dopamine D2 receptor and N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit genetic variants and intelligence. *Neuropsychobiology* 2002, **45** : 128-130
- TSUANG MT. Genetic and environmental contributions to smoking. *Addiction* 1997, **92** : 1277-1287
- TYNDALE RF, SELLERS EM, UHL GR, GOLD LH, RISCH N. Variable CYP2A6-mediated nicotine metabolism alters smoking behavior and risk. *Drug Metab Dispos* 2001, **29** : 548-552
- UHL GR, GOLD LH, RISCH N. Genetic analyses of complex behavioral disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, **94** : 2785-2786
- VAN TOL HHM, WU CM, GUAN HC, O'HARA K, BUNZOW JR et coll. Multiple dopamine D₄ receptor variants in the human population. *Nature* 1992, **358** : 149-152

- VANYUKOV MM, MOSS HB, GIOIO AE, HUGHES HB, KAPLAN BB, TARTER RE. An association between a microsatellite polymorphism at the DRD5 gene and the liability to substance abuse : pilot study. *Behav Genet* 1998, **28** : 75-82
- VILLAFUERTE SM, DEL-FAVERO J, ADOLFSSON R, SOUERY D, MASSAT I et coll. Gene-based SNP genetic association study of the corticotropin-releasing hormone receptor-2 (CRHR2) in major depression. *Am J Med Genet* 2002, **114** : 222-226
- WALTON R, JOHNSTONE E, MUNAFO M, NEVILLE M, GRIFFITHS S. Genetic clues to the molecular basis of tobacco addiction and progress towards personalized therapy. *Trends Mol Med* 2001, **7** : 70-76
- WANG YF, GILLANDERS JC, WANG S, SUN C, FREAS-LUTZ D et coll. Mapping genes influencing smoking behavior and IgG2 levels in early onset periodontitis families. *J Dent Res* 1997, **76** : 429
- WANG Z, CHEN C, NIU T, WU D, YANG J et coll. Association of asthma with beta(2)-adrenergic receptor gene polymorphism and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001, **163** 1404-1409. Erratum in : *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **166** : 775
- WHITFIELD JB, PANG D, BUCHOLZ KK, MADDEN PA, HEATH AC et coll. Monoamine oxidase : associations with alcohol dependence, smoking and other measures of psychopathology. *Psychol Med* 2000, **30** : 443-454
- WILLIAMS NM, BOWEN T, SPURLOCK G, NORTON N, WILLIAMS HJ et coll. Determination of the genomic structure and mutation screening in schizophrenic individuals for five subunits of the N-methyl-D-aspartate glutamate receptor. *Mol Psychiatry* 2002, **7** : 508-514
- XU C, GOODZ S, SELLERS EM, TYNDALE RF. CYP2A6 genetic variation and potential consequences. *Adv Drug Deliv Rev* 2002a, **54** : 1245-1256
- XU C, RAO YS, XU B, HOFFMANN E, JONES J et coll. An in vivo pilot study characterizing the new CYP2A6*7, *8, and *10 alleles. *Biochem Biophys Res Commun* 2002b, **290** : 318-324
- XU P, HUANG SL, ZHU RH, HAN XM, ZHOU HH. Phenotypic polymorphism of CYP2A6 activity in a Chinese population. *Eur J Clin Pharmacol* 2002c, **58** : 333-337
- YAMAZAKI H, INUI Y, YUN CH, GUENGERICH FP, SHIMADA T. Cytochrome P450 2E1 and 2A6 enzymes as major catalysts for metabolic activation of N-nitrosodialkylamines and tobacco-related nitrosamines in human liver microsomes. *Carcinogenesis* 1992, **13** : 1789-1794
- YAMAZAKI H, INOUE K, HASHIMOTO M, SHIMADA T. Roles of CYP2A6 and CYP2B6 in nicotine C-oxidation by human liver microsomes. *Arch Toxicol* 1999, **73** : 65-70
- YANG M, KUNUGITA N, KITAGAWA K, KANG SH, COLES B et coll. Individual differences in urinary cotinine levels in Japanese smokers : relation to genetic polymorphism of drug-metabolizing enzymes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, **10** : 589-593
- YOKOI T, KAMATAKI T. Genetic polymorphism of drug metabolizing enzymes : new mutations in CYP2D6 and CYP2A6 gene s in Japanese. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1998, **112** : 5-14
- YOSHIDA K, HAMAJIMA N, KOZAKI KI, SAITO H, MAENO K et coll. Association between the dopamine D2 receptor A2/A2 genotype and smoking behavior in the Japanese. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, **10** : 403-405

YOSHIDA R, NAKAJIMA M, WATANABE Y, KWON JT, YOKOI T. Genetic polymorphisms in human CYP2A6 gene causing impaired nicotine metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 2002, **54** : 511-517

YU AM, IDLE JR, BYRD LG, KRAUSZ KW, KUPFER A, GONZALEZ FJ. Regeneration of serotonin from 5-methoxytryptamine by polymorphic human CYP2D6. *Pharmacogenetics* 2003, **13** : 173-181

ZABETIAN CP, GELERNTER J, CUBELLS JF. Functional variants at CYP2A6 : new genotyping methods, population genetics, and relevance to studies of tobacco dependence. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 638-645

ZABETIAN CP, ANDERSON GM, BUXBAUM SG, ELSTON RC, ICHINOSE H et coll. A quantitative-trait analysis of human plasma-dopamine beta-hydroxylase activity : evidence for a major functional polymorphism at the DBH locus. *Am J Hum Genet* 2001, **68** : 515-522

ZACHARIOU V, CALDARONE BJ, WEATHERS-LOWIN A, GEORGE TP, ELSWORTH JD et coll. Nicotine receptor inactivation decreases sensitivity to cocaine. *Neuropsychopharmacology* 2001, **24** : 576-589

ZHANG X, AMEMO K, AMENO S, IWAHASHI K, KINOSHITA H et coll. Lack of association between smoking and CYP2A6 gene polymorphisms in A Japanese population. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi* 2001, **36** : 486-490

ZHANG X, AMENO K, AMENO S, KINOSHITA H, KUBOTA T et coll. Effects of whole deletion of CYP2A6 on nicotine metabolism in humans. *Drug Chem Toxicol* 2002, **25** : 203-213