

# AU-DELÀ DU TABAGISME : GÉNÉTIQUE DES RÉCEPTEURS NICOTINIQUES CÉRÉBRAUX À L'ACÉTYLCHOLINE DANS L'ÉPIDÉMIOLOGIE, LA CLINIQUE ET LE TRAITEMENT DES AUTRES ADDICTIONS

*ROMAIN ICICK, PSYCHIATRE, ADDICTOLOGUE*

*PH, Département de Psychiatrie et de Médecine Addictologique, AP-HP*

*INSERM UMR-S1144 'optimisation thérapeutique en neuropsychopharmacologie'*

*Institut Pasteur CNRS U3571 'Neurobiologie Intégrative des Systèmes Cholinergiques'*

# PLAN DE LA PRÉSENTATION

1) *Les bases pour apprécier*

2) *Pourquoi ça serait associé ?*

3) *Comment s'est associé?*

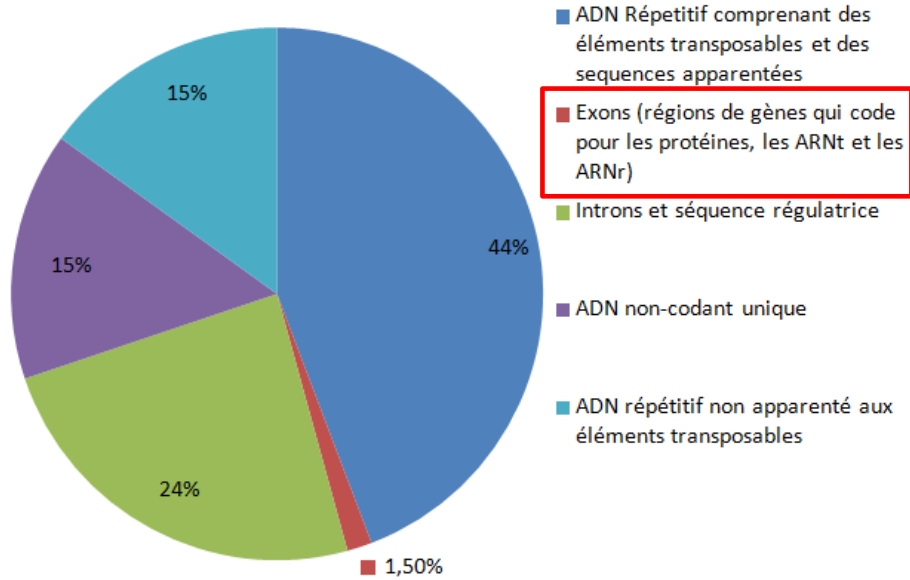
*En épidémiologie = avec la fréquence des addictions*

*En clinique = avec certaines formes d'addiction*

*En thérapeutique = réponse au traitement et futurs développement*

4) *Conclusions*

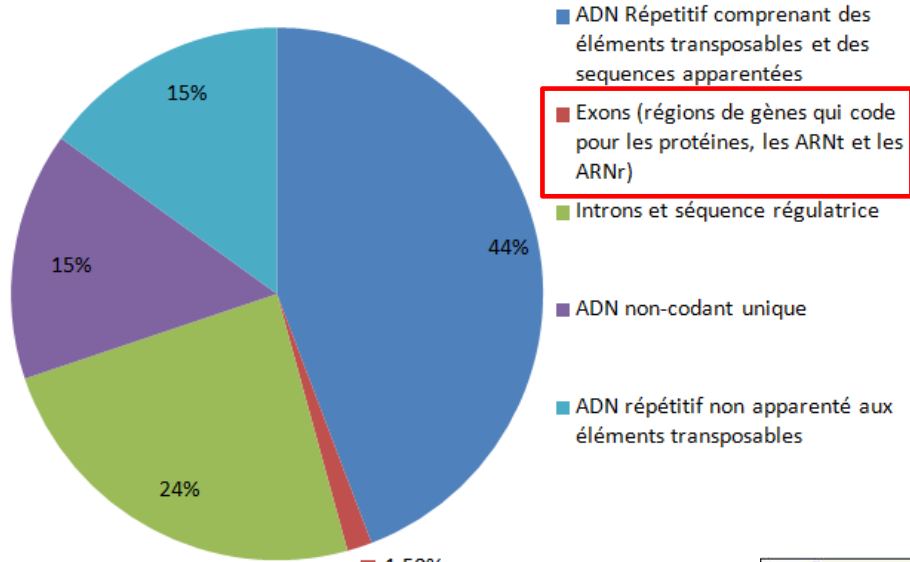
## QUELQUES BASES DE GÉNÉTIQUE POUR APPRÉCIER: COMPOSITION DE L'ADN



### ADN

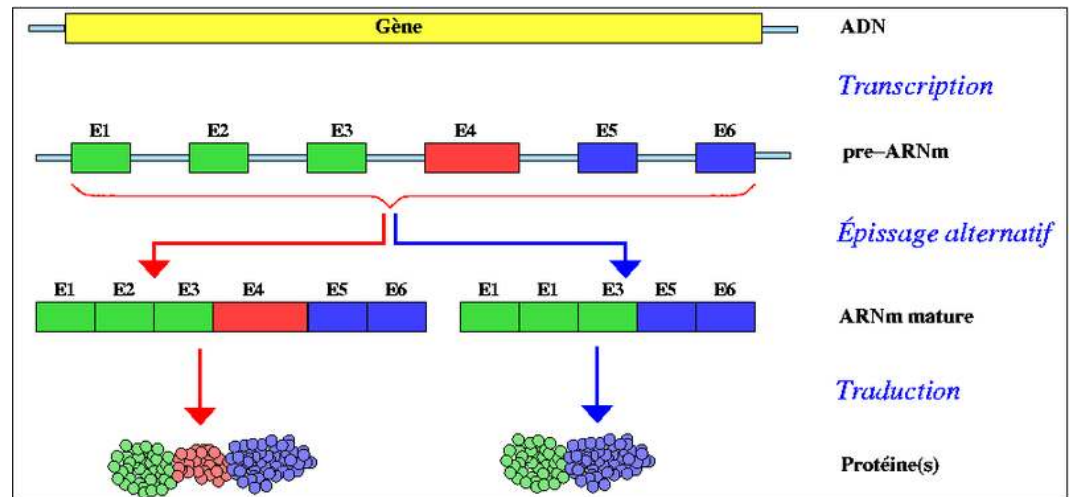
- *Code à 4 lettres = bases*
- *5 milliards de bases*
- *Une variation toutes les 1000 bases: 5 millions / individu*

# QUELQUES BASES DE GÉNÉTIQUE POUR APPRÉCIER: COMPOSITION DE L'ADN

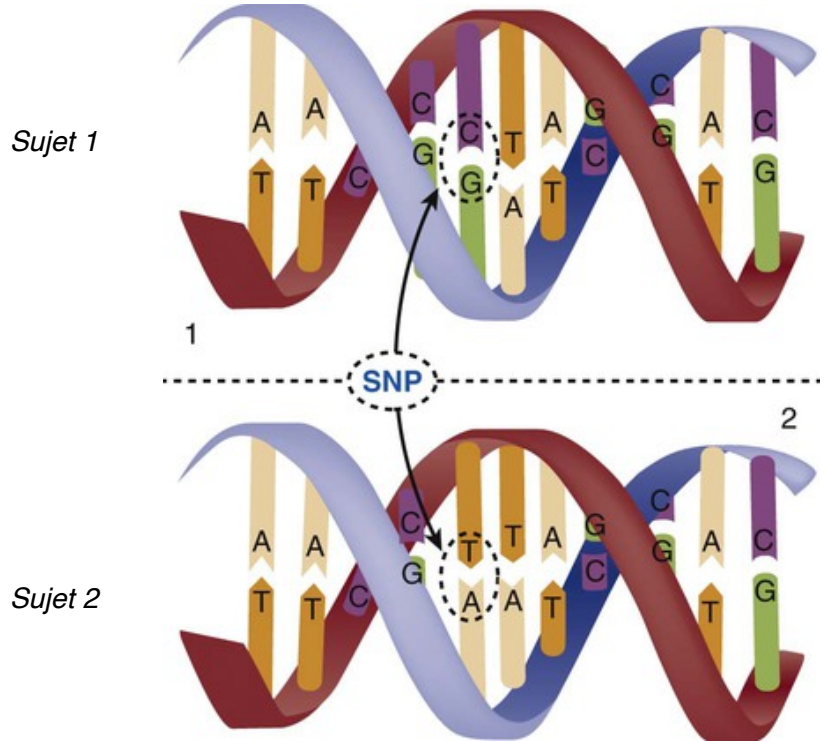


## ADN

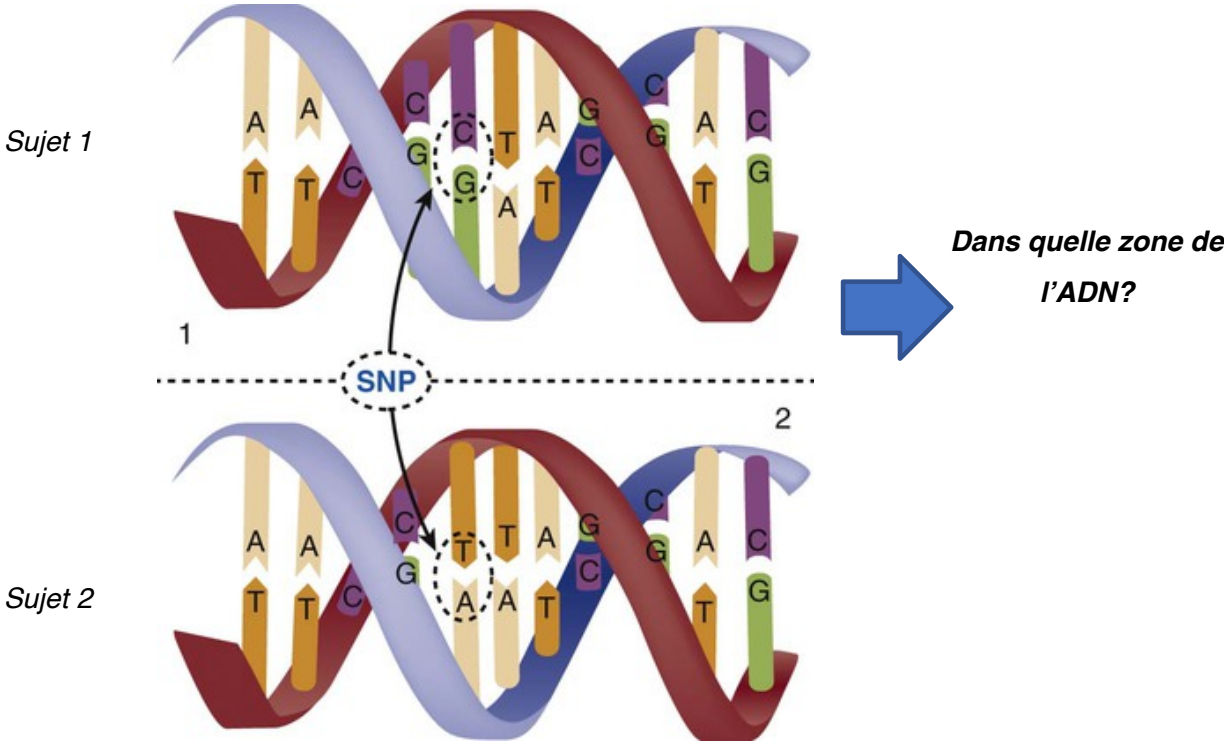
- Code à 4 lettres = bases
- 5 milliards de bases
- Une variation toutes les 1000 bases: 5 millions / individu



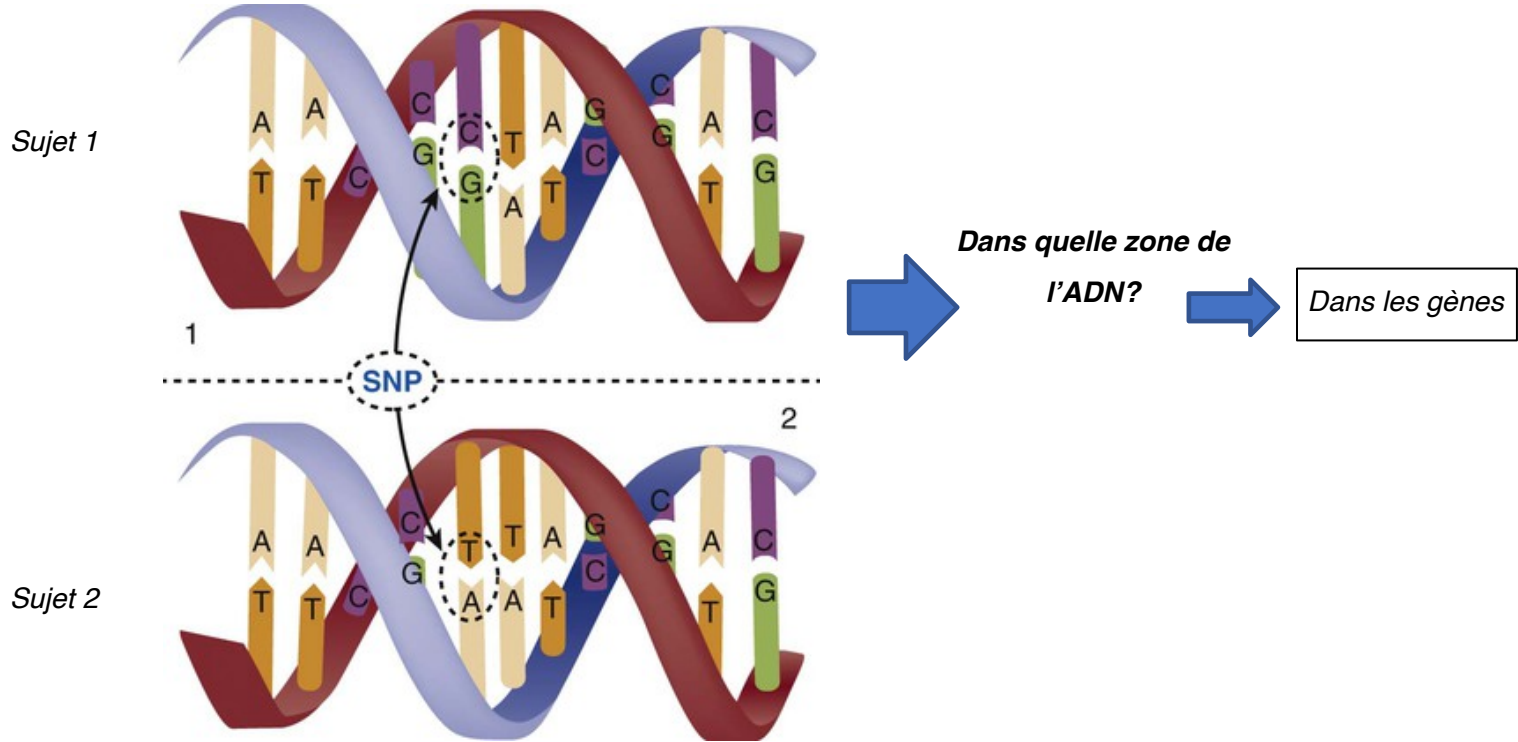
# VARIATIONS DU GÉNOME: IMPACT VARIABLE DES POLYMORPHISMES SIMPLES = SNP



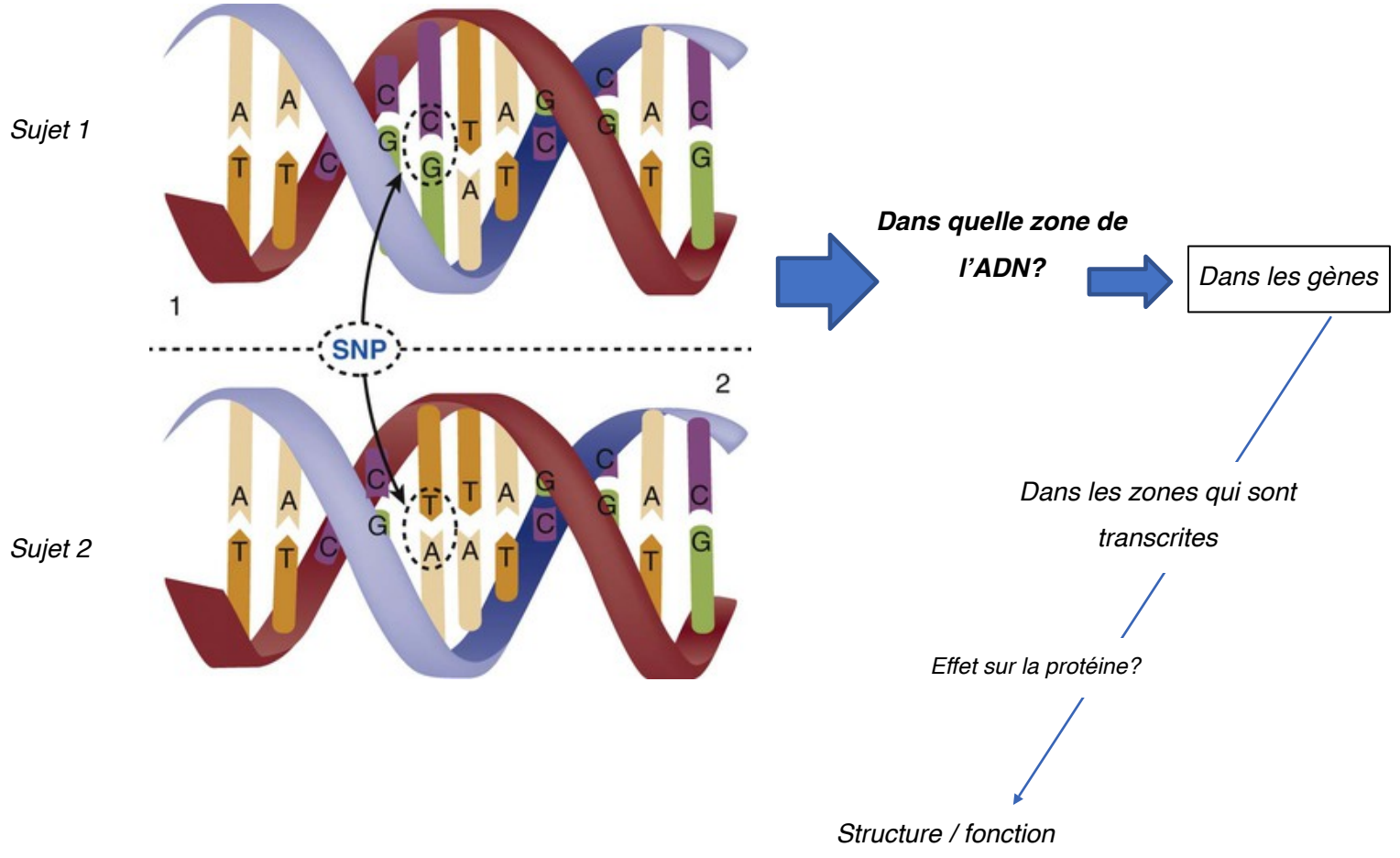
# VARIATIONS DU GÉNOME: IMPACT VARIABLE DES POLYMORPHISMES SIMPLES = SNP



# VARIATIONS DU GÉNOME: IMPACT VARIABLE DES POLYMORPHISMES SIMPLES = SNP

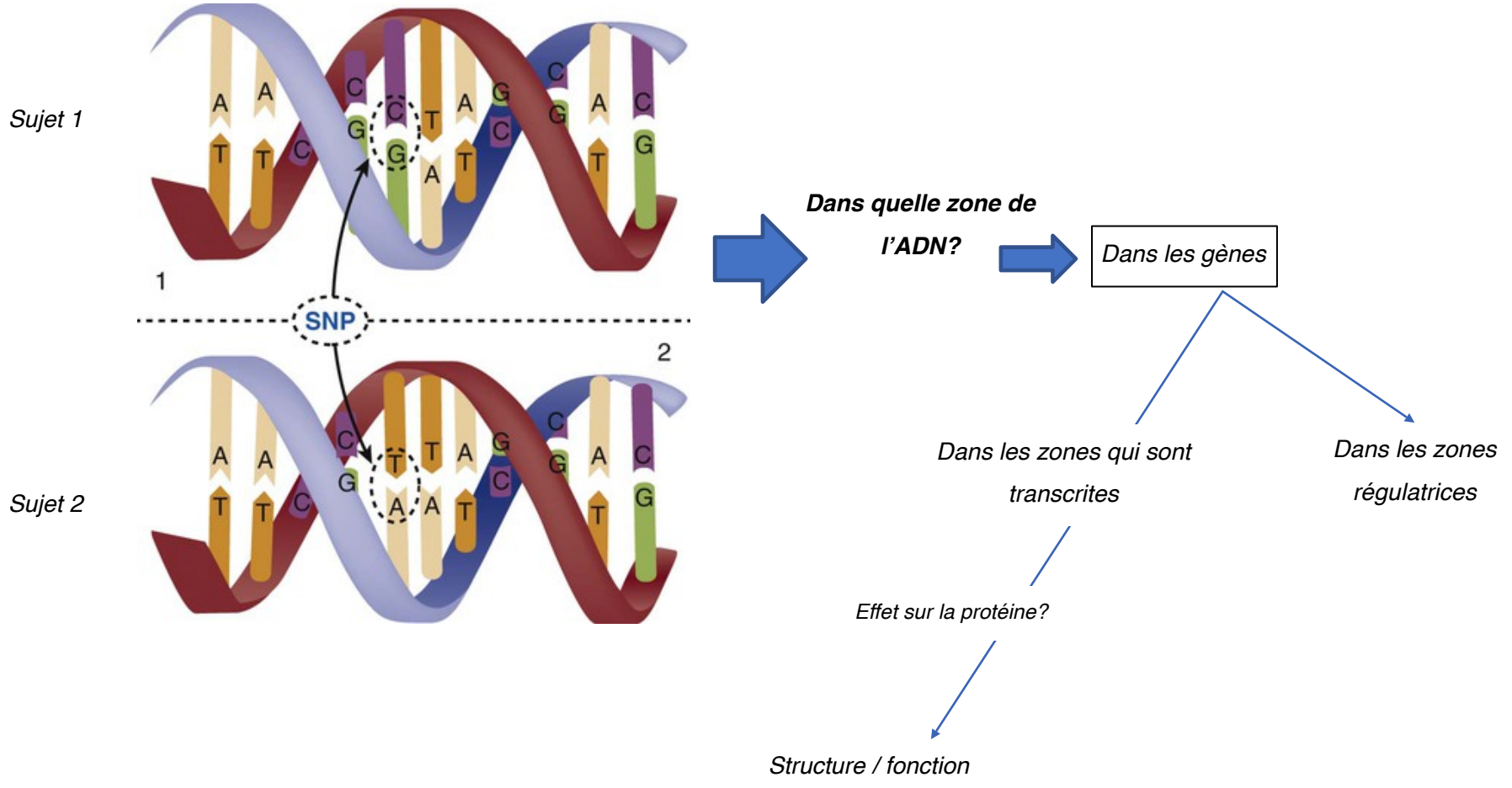


# VARIATIONS DU GÉNOME: IMPACT VARIABLE DES POLYMORPHISMES SIMPLES = SNP

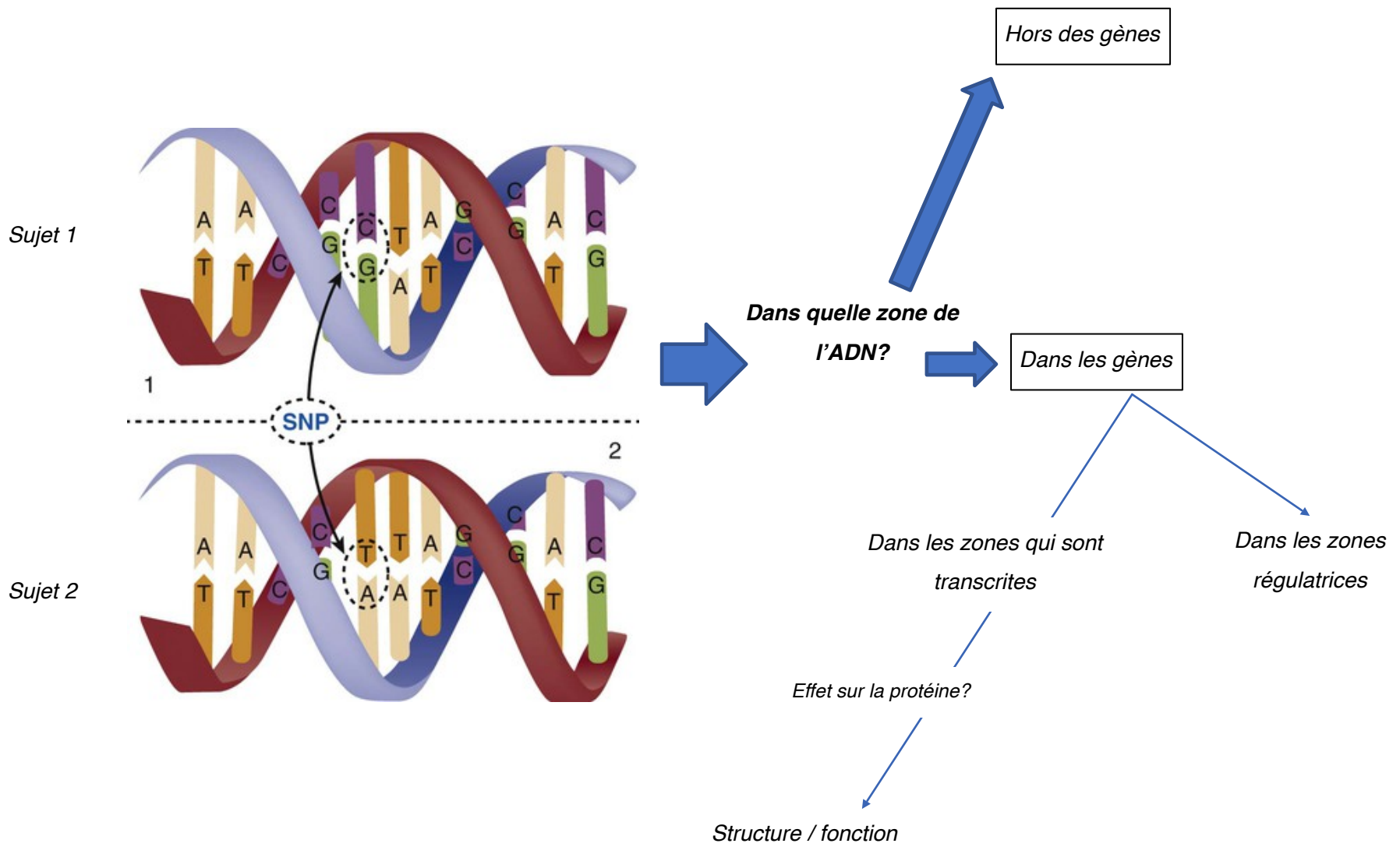




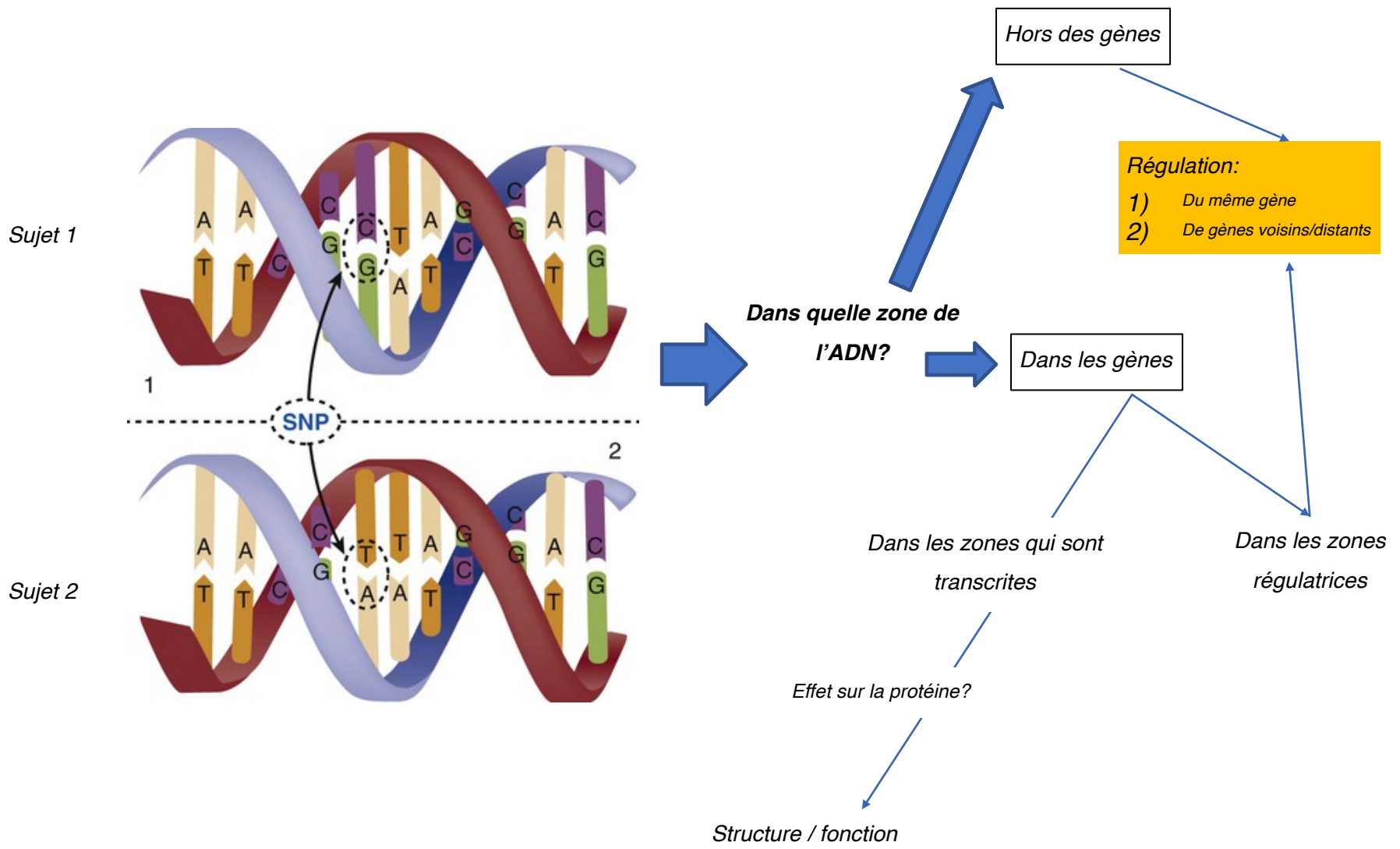
# VARIATIONS DU GÉNOME: IMPACT VARIABLE DES POLYMORPHISMES SIMPLES = SNP



# VARIATIONS DU GÉNOME: IMPACT VARIABLE DES POLYMORPHISMES SIMPLES = SNP



# VARIATIONS DU GÉNOME: IMPACT VARIABLE DES POLYMORPHISMES SIMPLES = SNP



## 2) LE RATIONNEL AVEC LA STAR DES MUTATIONS NICOTINIQUES: le SNP rs16969968

*Les récepteurs nicotiniques contenant  $\alpha 5$  régulent directement la transmission dopaminergique.*

*Où? Le gène qui code pour la sous-unité  $\alpha 5$ , dans un **exon***

*Conséquence? Protéine modifiée*

*=> récepteur moins sensible à la nicotine*

*=> transmission dopaminergique ralentie*

### 3) EN DEHORS DU TABAC, LE PLUS HAUT NIVEAU DE PREUVE EST POUR LA COCAÏNE

*L'addiction à la cocaïne est celle qui a la plus forte base génétique =héritabilité élevée<sup>1</sup>*

*A ce jour, rs16969968 a été associé à une probabilité **diminuée** de dépendance à la cocaïne dans quatre études<sup>1,2,3,4</sup>*

*!!!! De nombreux autres SNPs **régulateurs** influencent l'expression du gène, qui est regroupé avec  $\alpha 3$  et  $\beta 4$  dans un **cluster** génétique<sup>5</sup>*

*Intérêt pour l'étude de ces récepteurs: rationnel biologique fort  
Limites: études gènes-candidats // génome-entier*

<sup>1</sup>Grucza et al. 2008 <sup>2</sup>Sherva et al. 2009  
<sup>3</sup>Zayats et al. 2013 <sup>4</sup>Aroche et al. 2020  
<sup>5</sup>Barrie et al. 2017

## POUR ALLER PLUS LOIN EN CLINIQUE:

### DELAI DE TRANSITION ENTRE INITIATION ET ADDICTION À LA COCAÏNE

- *Nombre de sujets contre profondeur des données*
- *Étude de dimensions de l'addiction parmi les « cas »*

## POUR ALLER PLUS LOIN EN CLINIQUE: DELAI DE TRANSITION ENTRE INITIATION ET ADDICTION À LA COCAÏNE

- *Nombre de sujets contre profondeur des données*
- *Étude de dimensions de l'addiction parmi les « cas »*

Alterations in nicotinic receptor alpha5 subunit gene differentially impact early and later stages of cocaine addiction: a translational study in transgenic rats and patients

Benoît Forget<sup>a, \*</sup>, Romain Icick<sup>a, b, c, d</sup>, Jonathan Robert<sup>a</sup>, Caroline Correia<sup>a</sup>, Marie S. Prevost<sup>e</sup>, Marc Gielen<sup>d, e</sup>, Pierre-Jean Corringer<sup>e</sup>, Frank Bellivier<sup>b, e, d</sup>, Florence Vorspan<sup>b, c, d</sup>, Morgane Besson<sup>a, \*, 1</sup>, Uwe Maskos<sup>a, \*, 1</sup>

## POUR ALLER PLUS LOIN EN CLINIQUE: DELAI DE TRANSITION ENTRE INITIATION ET ADDICTION À LA COCAÏNE

- *Nombre de sujets contre profondeur des données*
- *Étude de dimensions de l'addiction parmi les « cas »*

Alterations in nicotinic receptor alpha5 subunit gene differentially impact early and later stages of cocaine addiction: a translational study in transgenic rats and patients

Benoît Forget<sup>a, \*</sup>, Romain Icick<sup>a, b, c, d</sup>, Jonathan Robert<sup>a</sup>, Caroline Correia<sup>a</sup>, Marie S. Prevost<sup>e</sup>, Marc Gielen<sup>d, e</sup>, Pierre-Jean Corringer<sup>e</sup>, Frank Bellivier<sup>b, e, d</sup>, Florence Vorspan<sup>b, c, d</sup>, Morgane Besson<sup>a, \*, 1</sup>, Uwe Maskos<sup>a, \*, 1</sup>



*250 patients dépendants à la cocaïne et évalués rétrospectivement pour des domaines mesurables chez l'animal*



# POUR ALLER PLUS LOIN EN CLINIQUE: DELAI DE TRANSITION ENTRE INITIATION ET ADDICTION À LA COCAÏNE

- *Nombre de sujets contre profondeur des données*
- *Étude de dimensions de l'addiction parmi les « cas »*

Alterations in nicotinic receptor alpha5 subunit gene differentially impact early and later stages of cocaine addiction: a translational study in transgenic rats and patients

Benoît Forget<sup>a, \*</sup>, Romain Icick<sup>a, b, c, d</sup>, Jonathan Robert<sup>a</sup>, Caroline Correia<sup>a</sup>, Marie S. Prevost<sup>e</sup>, Marc Gielen<sup>d, e</sup>, Pierre-Jean Corringer<sup>e</sup>, Frank Bellivier<sup>b, e, d</sup>, Florence Vorspan<sup>b, c, d</sup>, Morgane Besson<sup>a, \*, 1</sup>, Uwe Maskos<sup>a, \*, 1</sup>



*250 patients dépendants à la cocaïne et évalués rétrospectivement pour des **domaines mesurables chez l'animal***



*1) Le délai entre initiation et addiction à la cocaïne est allongée par le SNP qui modifie la protéine  $\alpha 5$  (rs16969968)*

# POUR ALLER PLUS LOIN EN CLINIQUE: DELAI DE TRANSITION ENTRE INITIATION ET ADDICTION À LA COCAÏNE

- *Nombre de sujets contre profondeur des données*
- *Étude de dimensions de l'addiction parmi les « cas »*

Alterations in nicotinic receptor alpha5 subunit gene differentially impact early and later stages of cocaine addiction: a translational study in transgenic rats and patients

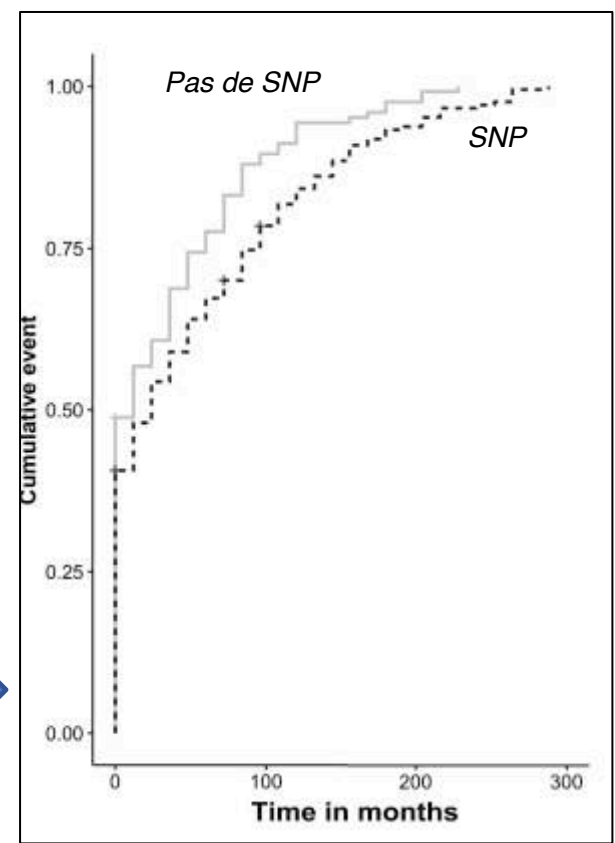
Benoît Forget<sup>a, \*</sup>, Romain Icick<sup>a, b, c, d</sup>, Jonathan Robert<sup>a</sup>, Caroline Correia<sup>a</sup>, Marie S. Prevost<sup>e</sup>, Marc Gielen<sup>d, e</sup>, Pierre-Jean Corringer<sup>e</sup>, Frank Bellivier<sup>b, e, d</sup>, Florence Vorspan<sup>b, c, d</sup>, Morgane Besson<sup>a, \*, 1</sup>, Uwe Maskos<sup>a, \*, 1</sup>



*250 patients dépendants à la cocaïne et évalués rétrospectivement pour des domaines mesurables chez l'animal*



*1) Le délai entre initiation et addiction à la cocaïne est allongée par le SNP qui modifie la protéine  $\alpha 5$  (rs16969968)*

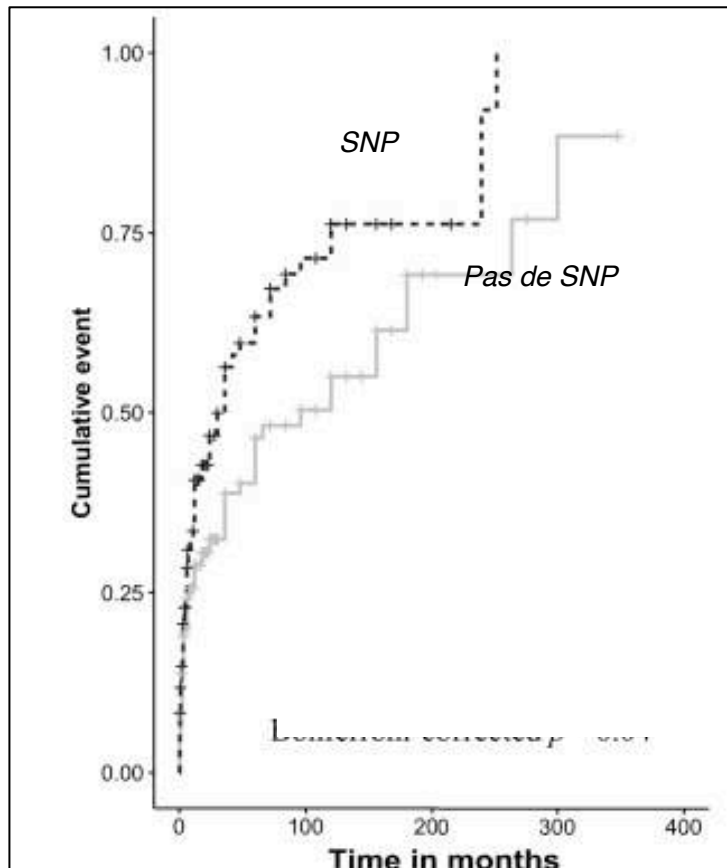


## CLINIQUE .... THÉRAPEUTIQUE?

# DELAI DE RECHUTE DE L'ADDICTION À LA COCAÏNE APRÈS ARRÊT

*Chez ces mêmes patients...*

2) *La rechute est plus précoce en présence d'un SNP de  $\beta 4$  qui influence l'expression du gène  $\alpha 5$*

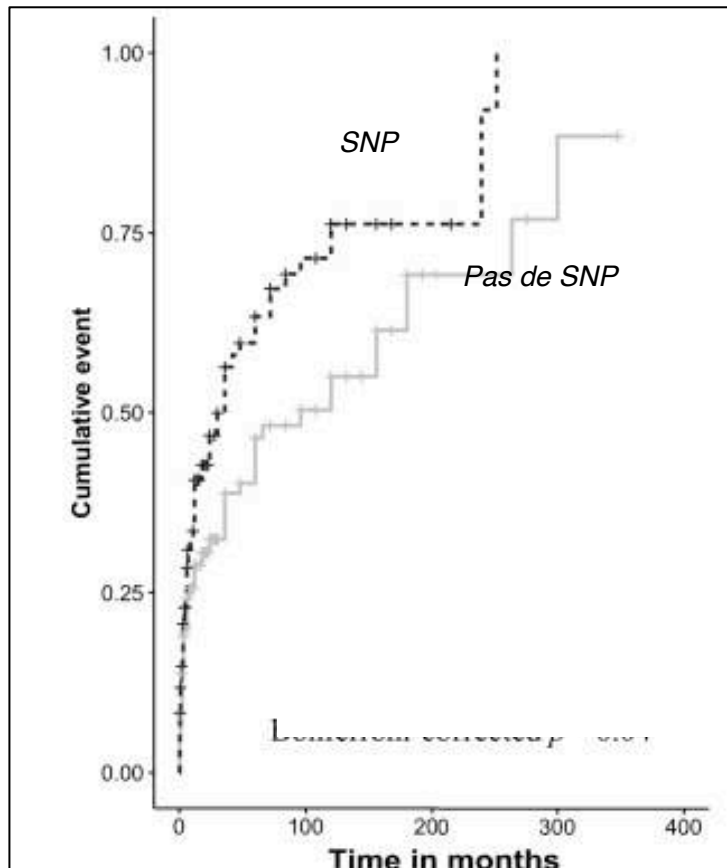


## CLINIQUE .... THÉRAPEUTIQUE?

# DELAI DE RECHUTE DE L'ADDICTION À LA COCAÏNE APRÈS ARRÊT

*Chez ces mêmes patients...*

*2) La rechute est plus précoce en présence d'un SNP de  $\beta 4$  qui influence l'expression du gène  $\alpha 5$*



*1) Pas de traitement médicamenteux disponible dans l'addiction à la cocaïne*

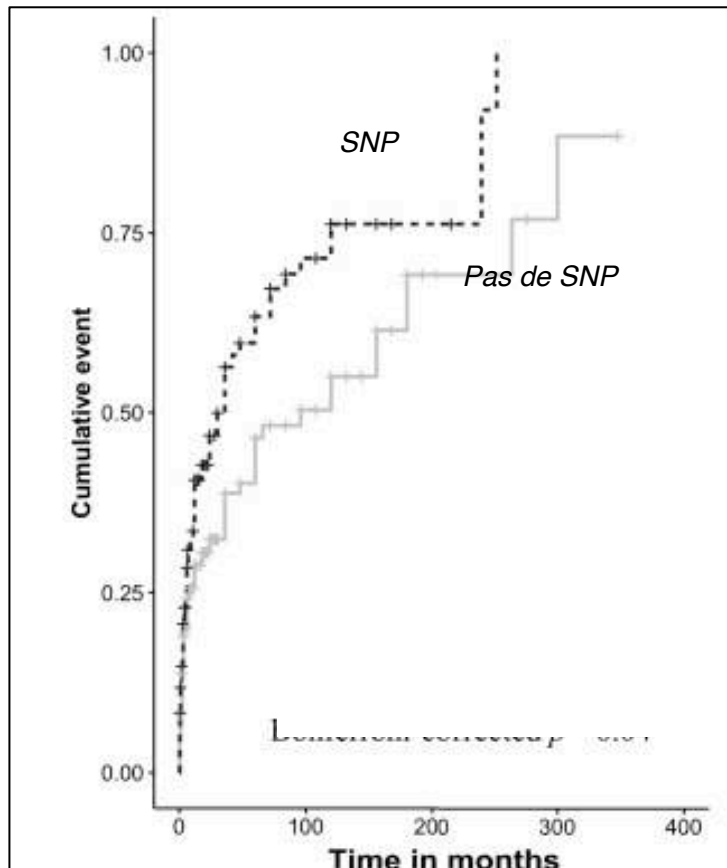
*2) Des molécules modifiant l'activité du récepteur nicotinique  $\alpha 5$  sont en développement*

## CLINIQUE .... THÉRAPEUTIQUE?

# DELAI DE RECHUTE DE L'ADDICTION À LA COCAÏNE APRÈS ARRÊT

*Chez ces mêmes patients...*

*2) La rechute est plus précoce en présence d'un SNP de  $\beta 4$  qui influence l'expression du gène  $\alpha 5$*



*1) Pas de traitement médicamenteux disponible dans l'addiction à la cocaïne*

*2) Des molécules modifiant l'activité du récepteur nicotinique  $\alpha 5$  sont en développement*



*Espoir d'avancées thérapeutiques*

# CANNABIS: UN RÉSULTAT MAJEUR EN 2019 CONFIRMÉ EN 2020

*Diagnostic d'abus ou dépendance au cannabis = 'CUD'*  
*Dans chaque étude, ~10 millions de SNPs testés*

- 1. Etude de 2019: 2387 cas de CUD / 48985 contrôles sans CUD*
- 2. Etude de 2020: 20916 cas de CUD / 363116 contrôles*



SNPs rs4732724 & rs5637282I dans le gène *GULOP*



????????????????????

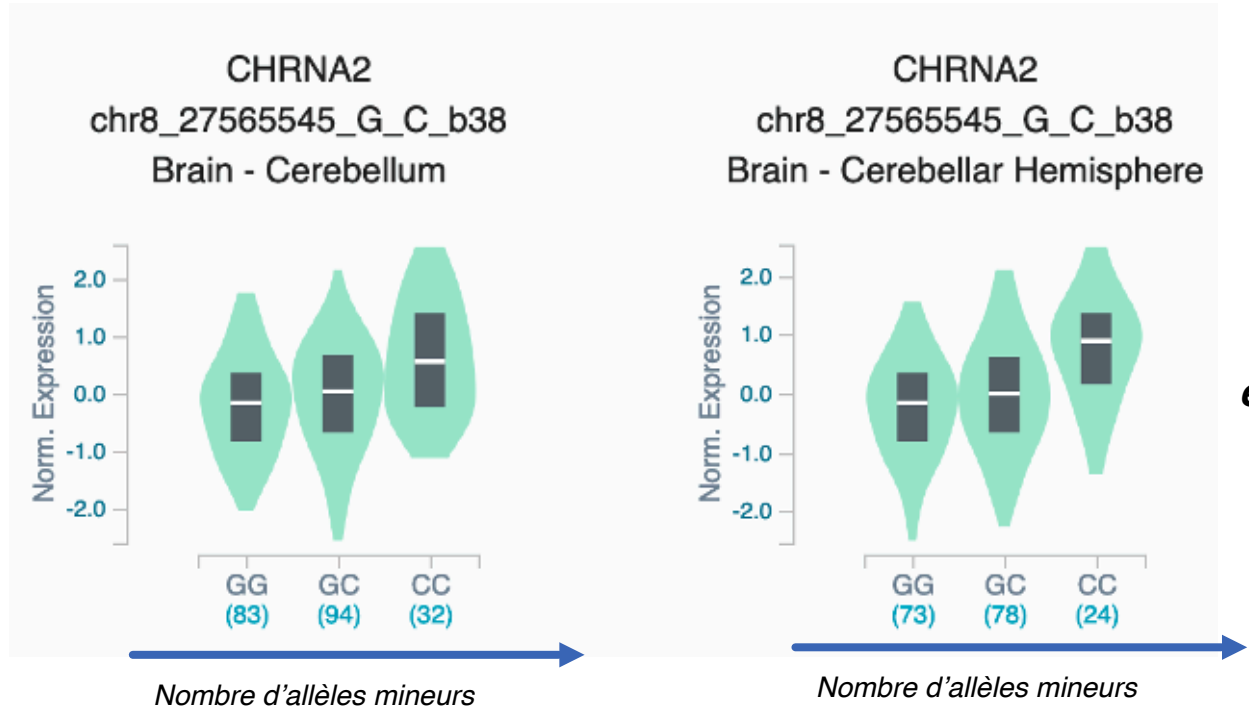
# CANNABIS: UN RÉSULTAT MAJEUR EN 2019 CONFIRMÉ EN 2020

*Diagnostic d'abus ou dépendance au cannabis = 'CUD'*  
*Dans chaque étude, ~10 millions de SNPs testés*

- 1. Etude de 2019: 2387 cas de CUD / 48985 contrôles sans CUD*
- 2. Etude de 2020: 20916 cas de CUD / 363116 contrôles*



SNPs rs4732724 & rs5637282I dans le gène *GULOP*



**Expression d'  $\alpha$ 2  
augmentée  
dans le cervelet  
en présence de ces SNPs**

*Demontis et al., 2019  
Johnson et al., 2020*

# ALCOOL: DU PRÉCLINIQUE A LA CLINIQUE

*Les sous-unités nicotiques  $\alpha 6$ ,  $\alpha 5$  et  $\beta 3$  ont un rôle-clé dans les effets renforçants de l'alcool chez le rongeur<sup>1,2,3</sup>*

*... résultats beaucoup plus partiels en génétique humaine*

- un SNP dans le gène codant pour  $\alpha 5$ <sup>4</sup>*
- des mutations plus larges dans les gènes codant pour  $\alpha 3$  et  $\beta 3$ <sup>5</sup>*
- Les régions chromosomiques englobant les gènes des récepteurs nicotiques<sup>6</sup>*

<sup>1</sup>Dawson et al. 2018

<sup>2</sup>Besson et al. 2019

<sup>3</sup>Moen et al. 2020

<sup>4</sup>Hällfors et al. 2013

<sup>5</sup>Haller et al. 2014

<sup>6</sup>Zuo et al. 2016



# ALCOOL: DU PRÉCLINIQUE A LA CLINIQUE

*Les sous-unités nicotiques  $\alpha 6$ ,  $\alpha 5$  et  $\beta 3$  ont un rôle-clé dans les effets renforçants de l'alcool chez le rongeur<sup>1,2,3</sup>*

*... résultats beaucoup plus partiels en génétique humaine*

- un SNP dans le gène codant pour  $\alpha 5$ <sup>4</sup>*
- des mutations plus larges dans les gènes codant pour  $\alpha 3$  et  $\beta 3$ <sup>5</sup>*
- Les régions chromosomiques englobant les gènes des récepteurs nicotiques<sup>6</sup>*

## **AU TOTAL**

**- des résultats très partiels**

**- Mais un rationnel fort: modèles animaux + mutations affectant les protéines**

<sup>1</sup>Dawson et al. 2018

<sup>2</sup>Besson et al. 2019

<sup>3</sup>Moen et al. 2020

<sup>4</sup>Hällfors et al. 2013

<sup>5</sup>Haller et al. 2014

<sup>6</sup>Zuo et al. 2016

# CONCLUSION

## *Étude complexe*

- *Phénotypes multiples et comorbides*
- *Interactions entre les gènes*

## *Résultats convergents*

- *Cocaïne*
- *Cannabis*

## *Intérêt pour la clinique: trop prématuré*

- *Prédire le risque individuel?*
- *Modulateurs d'expression pour prévenir...*
  - *La rechute ?*
  - *La dépendance ?*

## REMERCIEMENTS



***Fernand Widal, Inserm/AP-HP***

*Florence Vorspan*

*Bruno Etain*

*Frank Bellivier*



***Labex Bio-Psy***

*Brigitte Bouchard*



***C3BI, Institut Pasteur***

*Marie-Agnès Dillies*

*Anne Biton*



***NISC, Institut Pasteur***

*Morgane Besson*

*Uwe Maskos*