

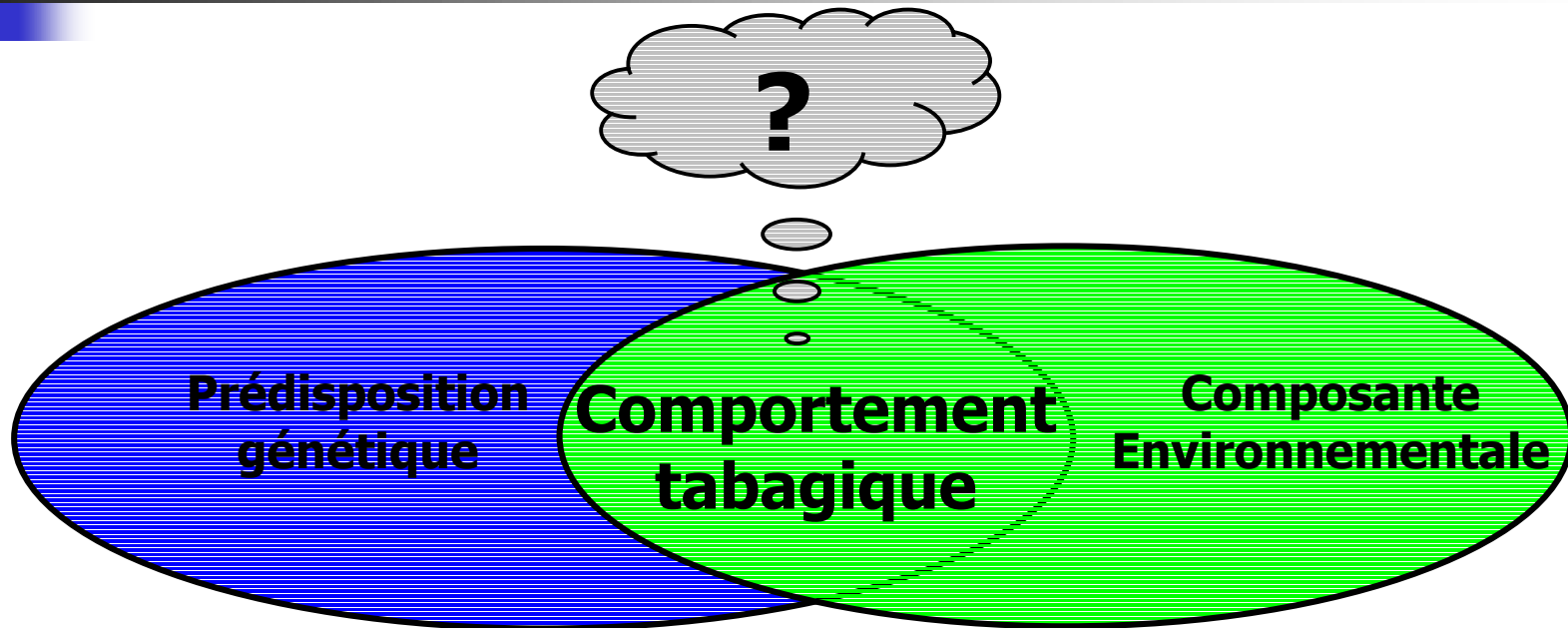


Pharmacogénomique de la dépendance au tabac : Quid du *CYP2A6* ?

GAMBIER N, RIHN B et BATT AM[†] (*in memoriam*)

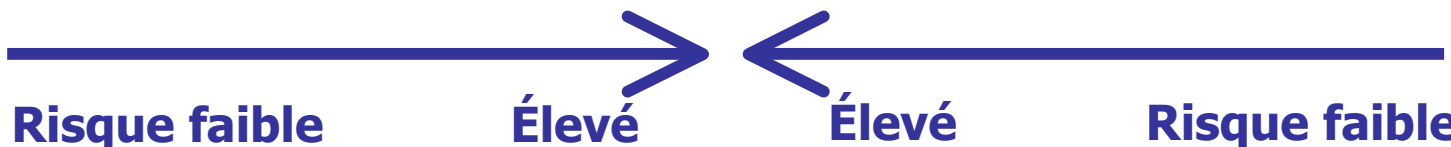
INSERM U525, CEIP, CHU de Nancy

Dépendance au tabac: Problème complexe et multifactoriel

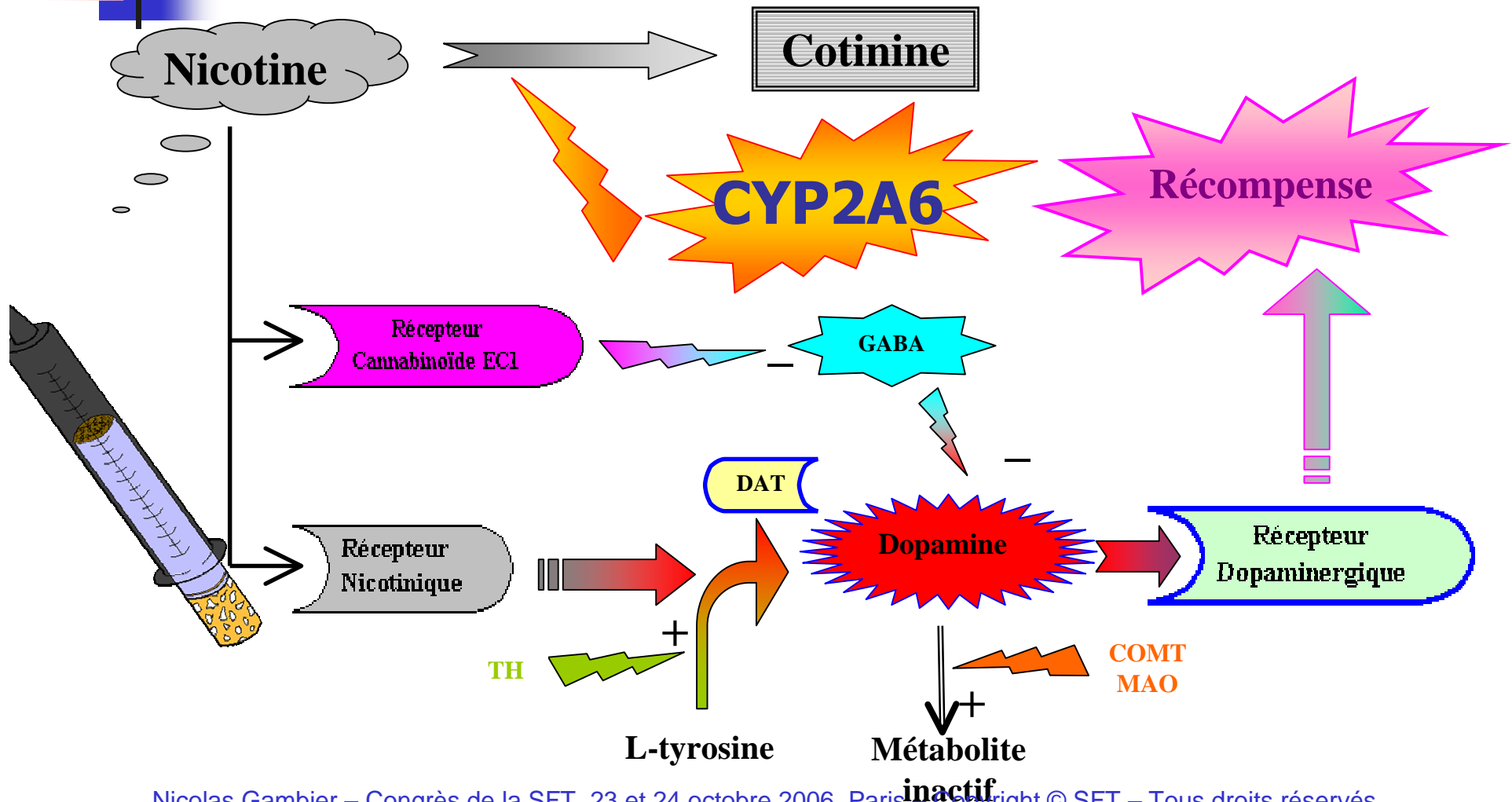


Gènes candidats tolérance,
système récompense cérébrale...

Situations culturelles, sociales,
environnementales...

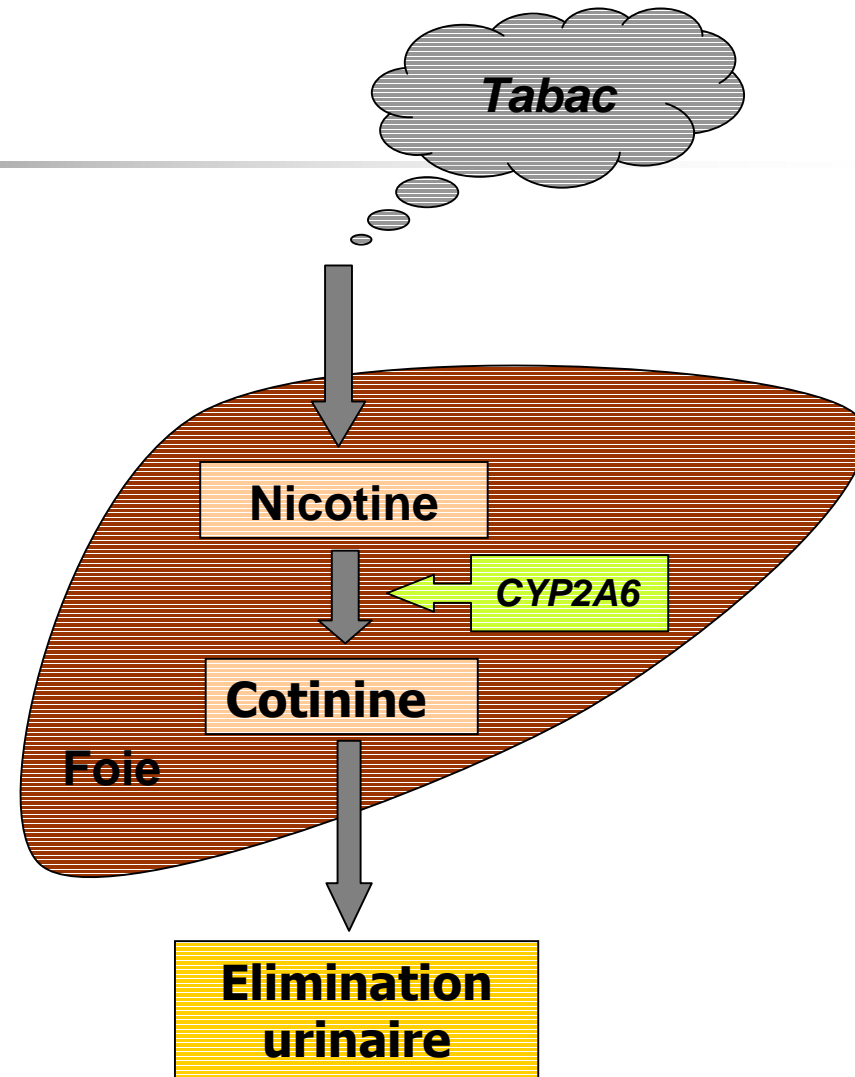


Déterminants génétiques de la dépendance tabagique

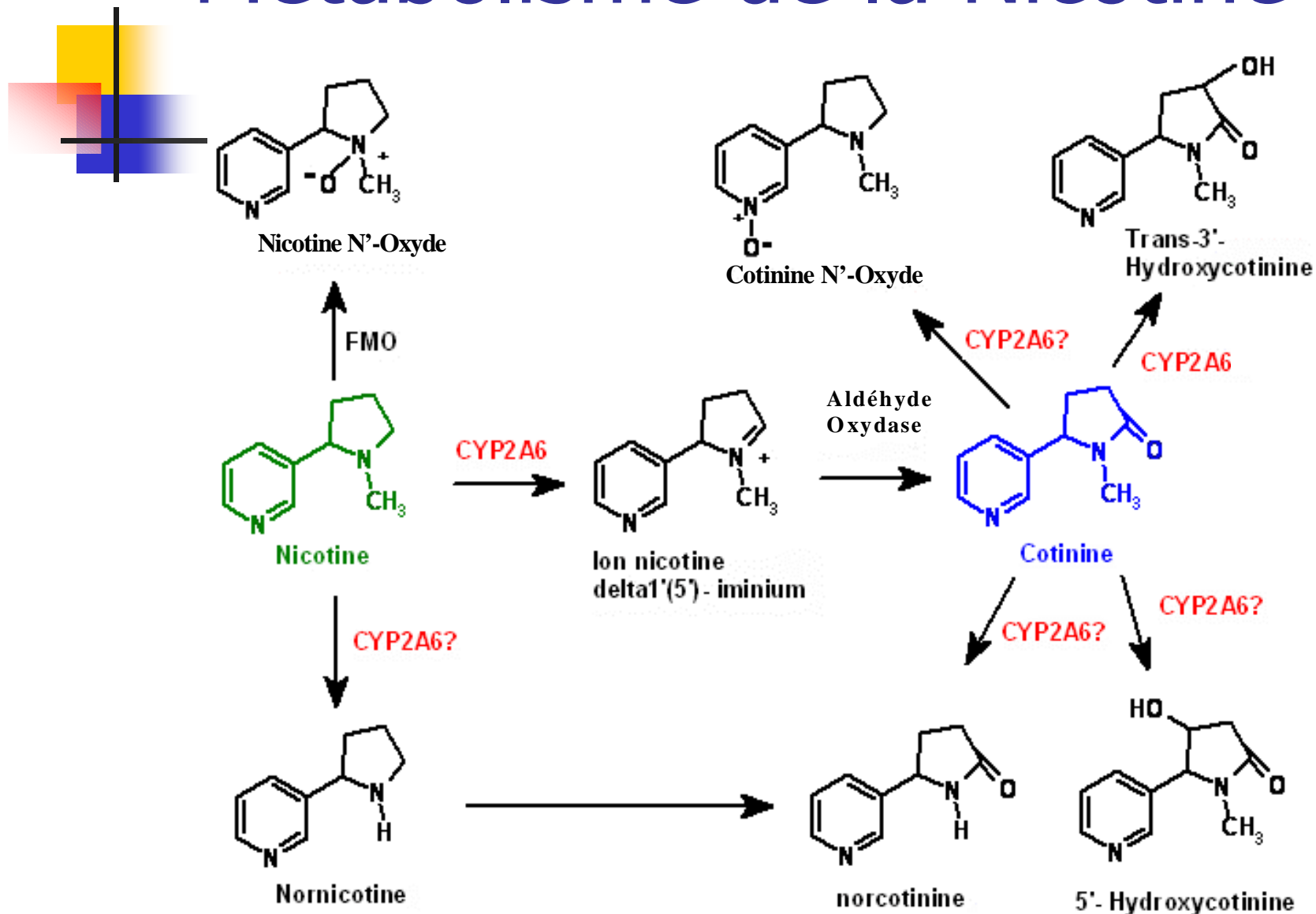


CYP2A6

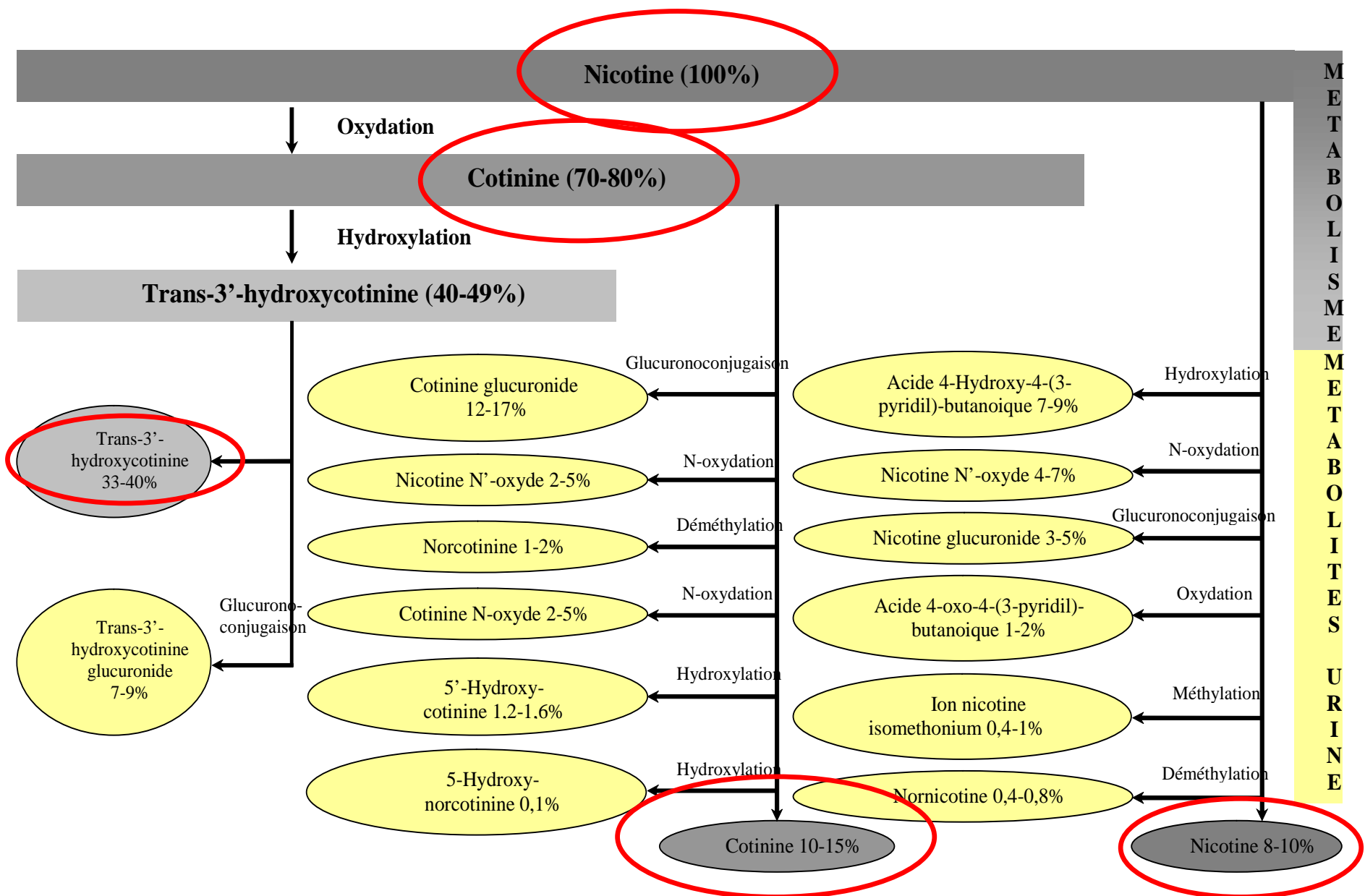
- **CYP: vaste super famille d'enzymes**
 - 57 gènes séquencés chez l'homme
 - 18 familles
 - 43 sous familles
- **CYP2A6: 80% du métabolisme de la Nicotine**



Métabolisme de la Nicotine



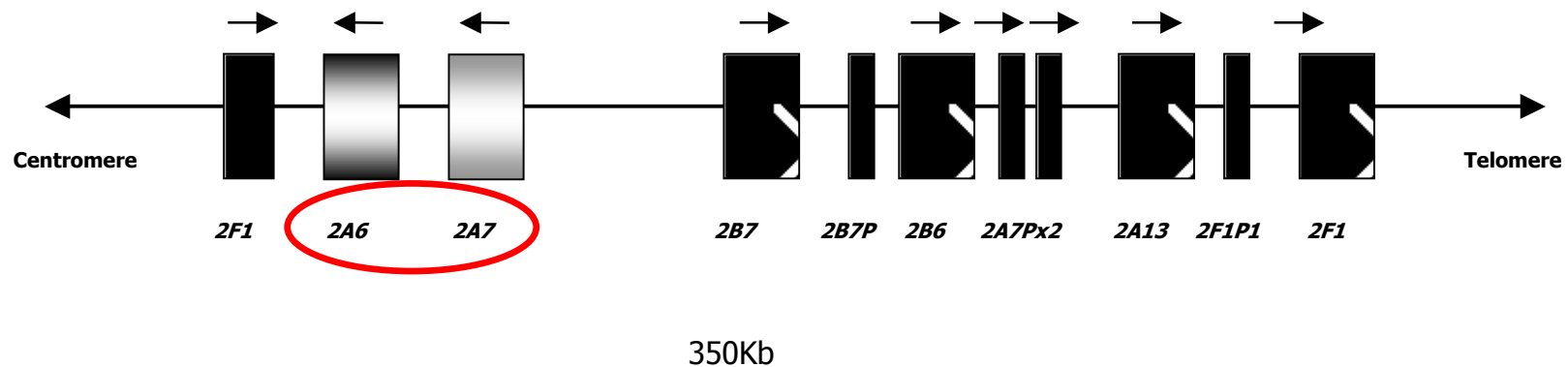
D'après Tutka *et al*, 2005



CYP2A6

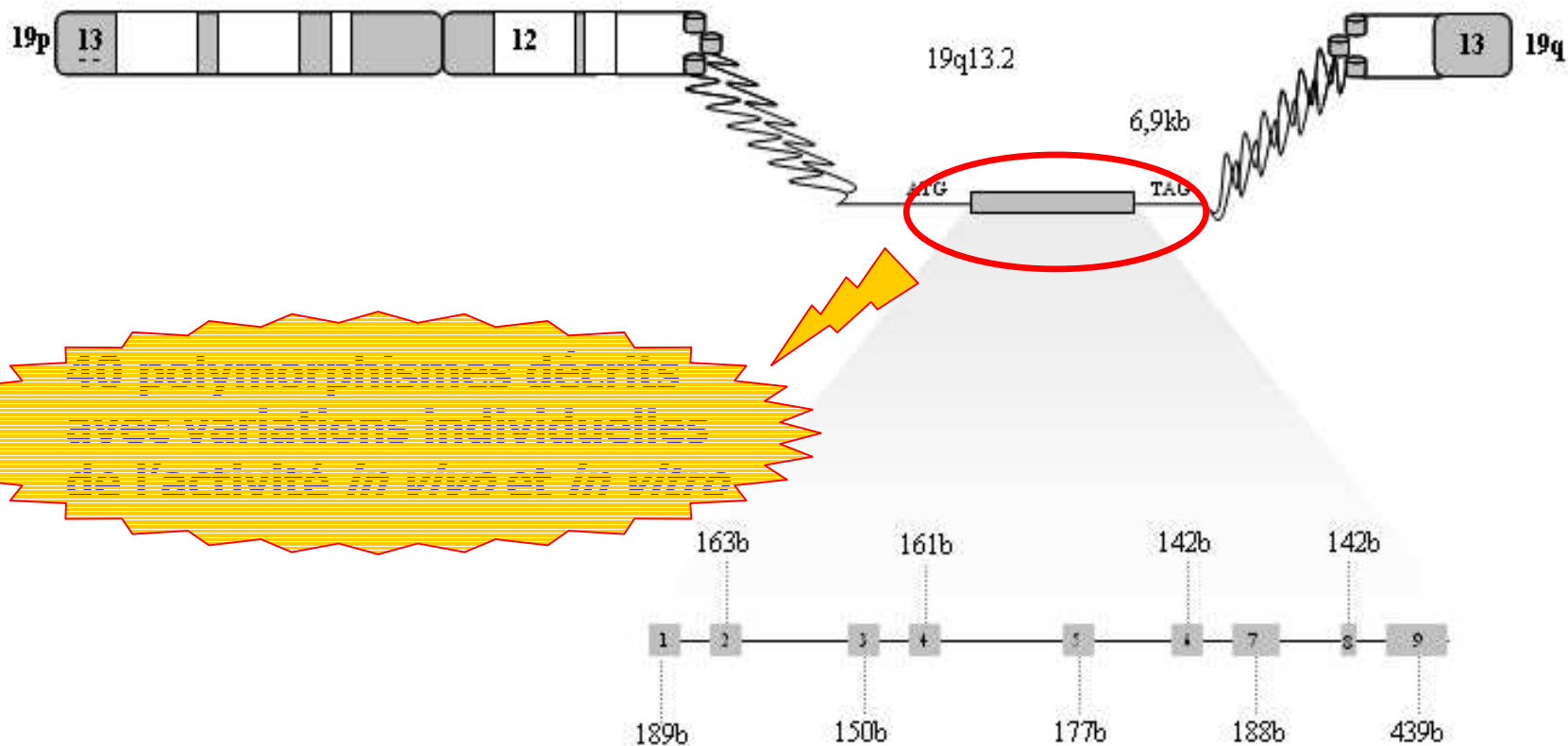
- Localisé sur le chromosome 19

- Cluster de gène d'environ 350Kb



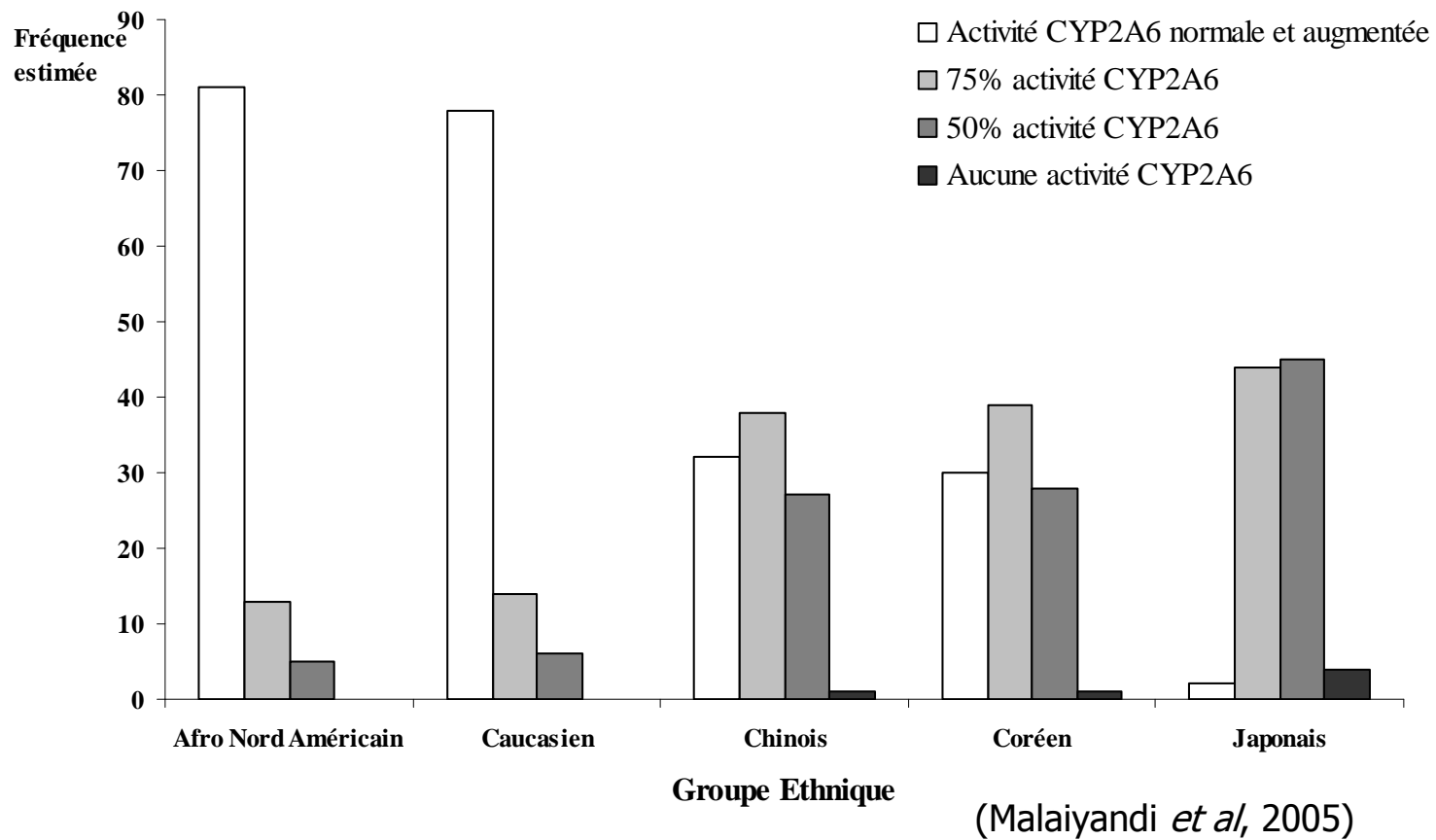
- Ressemblance avec *CYP2A7* (96% d'homologie): difficulté génotypage

CYP2A6: Grande variabilité interindividuelle et interethnique



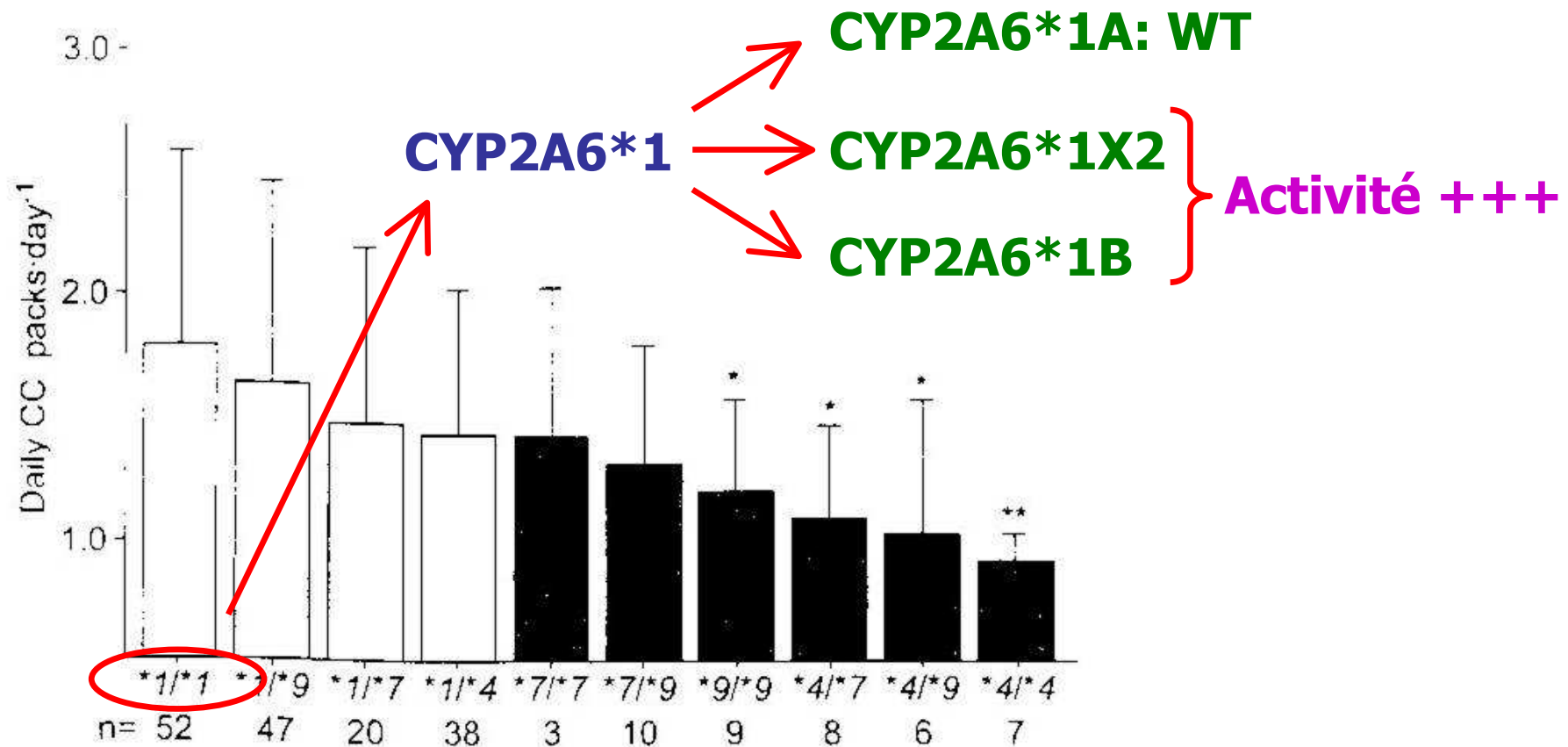
Allèle CYP2A6	Afro Américains	Caucasiens	Turcs	Chinois	Japonais	Coréens
Activité Diminuée						
<i>1. Région promotrice</i>						
CYP2A6*1H		3,1%	5,2%			
CYP2A6*1J		0%	1,8%			
CYP2A6*9 (A et B)	7,1%	5,2-7,2%		15,6-15,7%	20,3-21,3%	22,3%
CYP2A6*13,		0%			1,5%	
CYP2A6*15						
<i>2. Région codante</i>						
CYP2A6*2	0,3-1,1%	1,1-3,0%		0-0,7%	0%	0%
CYP2A6*4	1,9%	0,5-1,4%		3,2-15,1%	20,1-24,2%	11,0%
CYP2A6*5	0%	0-0,1%		0-0,5%	0%	0-0,5%
CYP2A6*6					0-0,4%	0%
CYP2A6*7	0%	0-0,3%		2,2-9,8%	6,3-12,5%	3,6%
CYP2A6*10	0%	0%		0,4-4,0%	1,1-3,2%	0,5%
CYP2A6*11					5 patients	
CYP2A6*12	0,4%	2,0-2,2%		0%	0,8%	
CYP2A6*17	9,4%	0%			0%	0%
CYP2A6*18	0%	1,1%			0%	0,5%
CYP2A6*19	0%	0%			0,5%	1,0%
CYP2A6*20	1,6%	0%			0%	0%
Activité Augmentée						
CYP2A6*1x2		1,7%			0%	0,5%
CYP2A6*1B		30,0-32,8%	28,0%	40,6%	41,3%	37,1-42,8%

Polymorphismes CYP2A6



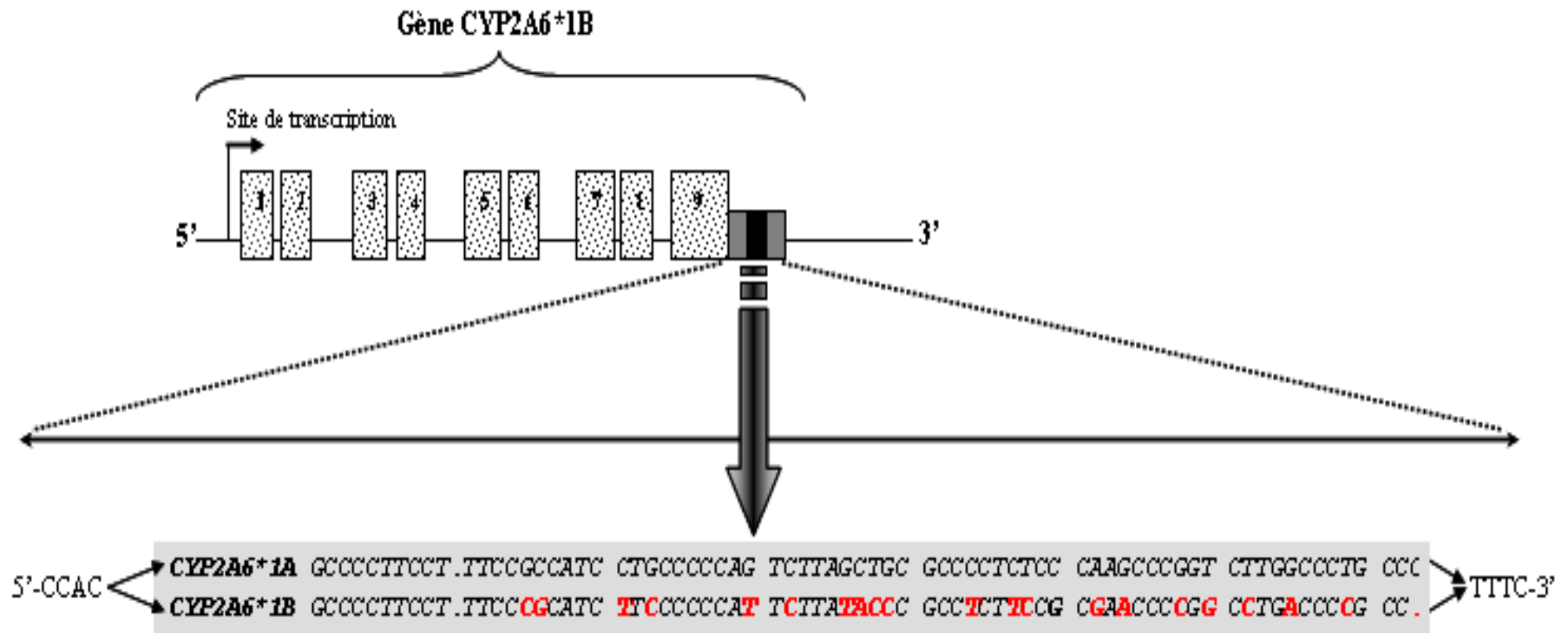
CYP2A6*

Nombre de cigarettes?



(Minematsu et al, 2006 Eur Respir J)

CYP2A6*1B

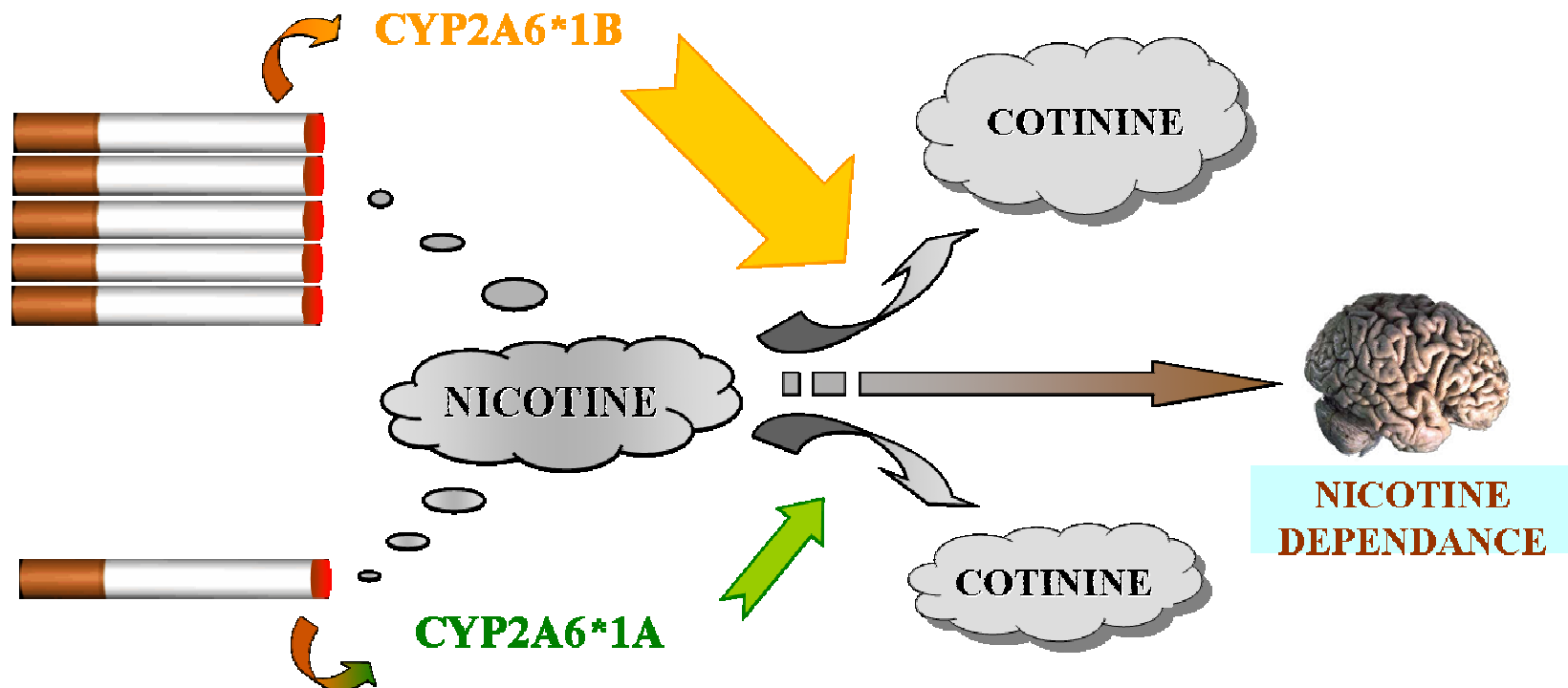


Génotypes *CYP2A6* et nombre de cigarettes fumées

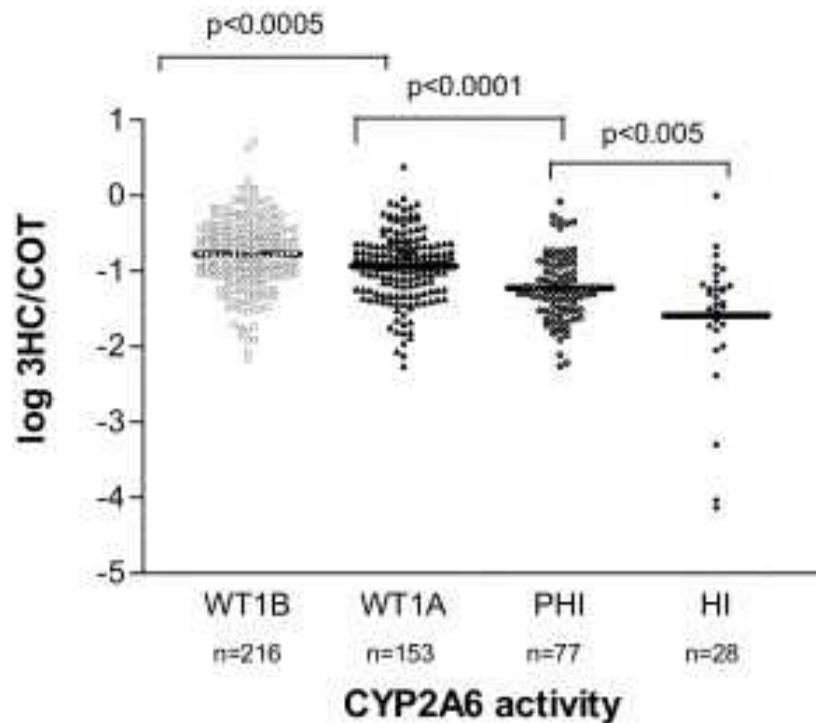
Génotypes <i>CYP2A6</i>	Cigarettes fumées par jour ^a		Δcigarettes
	t ₀	t ₊₅	
<i>CYP2A6*1A/CYP2A6*1A</i> (n=110) ^c	14.0 ± 10.0	15.6 ± 10.2	+1.2 ± 8.6
<i>CYP2A6*1A/CYP2A6*1B</i> (n=117)	16.3 ± 10.6	16.3 ± 10.8	+0.5 ± 7.9
<i>CYP2A6*1B/CYP2A6*1B</i> (n=29)	17.4 ± 9.9**	20.9 ± 11.7***	+3.9 ± 5.7 **
<i>CYP2A6*1A/CYP2A6*4A</i> (n=17)	11.5 ± 6.9	15.0 ± 8.1	+1.2 ± 5.9

(Gambier et al, 2005; *Pharmacogenomics J*)

« Petit » ou « Gros » Fumeur?



Implications?



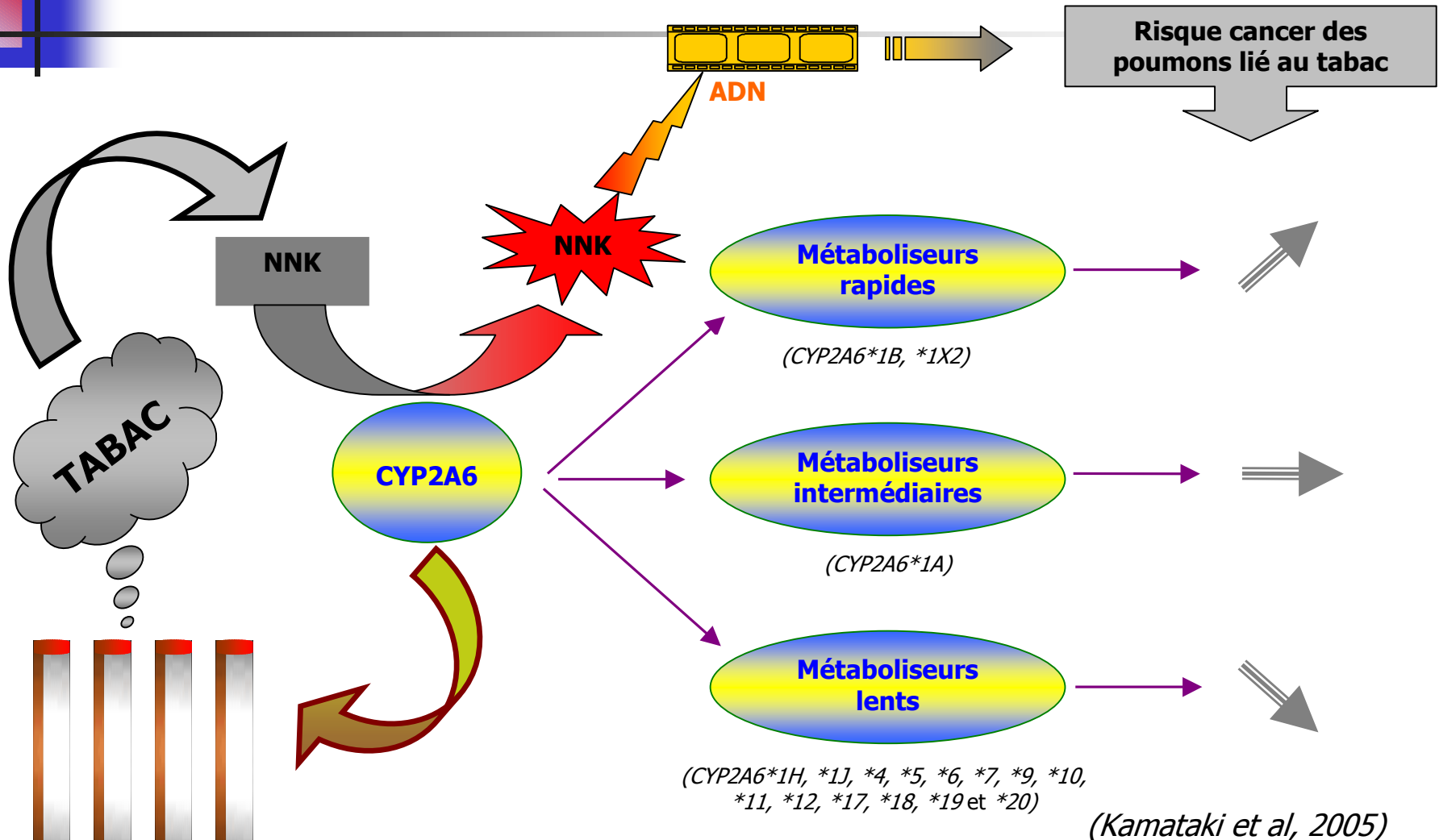
Efficacité du sevrage personnalisé

(Lerman et al, 2006 Clin Pharmacol Ther 79; 600)

(Johnstone et al, 2006 Clin Pharmacol Ther 80; 319)

CYP2A6 et

Risque de pathologies pulmonaires



Conclusion

