

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie nationale de médecine.

L'Académie dans sa séance du mardi 25 janvier 2022, a adopté le texte de ce rapport par 78 voix pour, 4 voix contre et 9 abstentions.

Drogues licites et illicites et modifications de l'épigénome *Legal and illegal drugs and epigenomic alterations*

GOULLÉ J.-P.*, HAMON M.* (Rapporteurs) au nom de la sous-commission addictions** rattachée à la Commission V (Santé mentale – Neurosciences - Addictions), HAUW J.-J.*, LÉGER J.-M.*

* Membres de l'Académie nationale de médecine

Les enquêtes attestent de la prévalence élevée d'usage du tabac, de l'alcool et du cannabis, débutant dès l'adolescence, période critique pour la maturation cérébrale qui s'en trouve perturbée. Les consommateurs sont exposés à une double peine : pour eux-mêmes en raison des effets délétères directs de ces drogues, mais aussi par les marques épigénétiques qu'ils acquièrent et qu'ils pourraient transmettre à leur descendance. Les études chez animal démontrent que ces marques épigénétiques, qui n'affectent pas la séquence de l'ADN, modifient à la fois le niveau d'expression de certains gènes impliqués dans la réponse comportementale aux drogues et la vulnérabilité aux addictions. Les marques épigénétiques correspondent, en quelque sorte, à une mémoire cellulaire de l'exposition à certaines substances qui peut être transmise à la génération suivante, voire aux suivantes. Les régulations épigénétiques peuvent concerner différentes pathologies, et pourraient rendre compte en particulier de vulnérabilités aux comorbidités psychiatriques associées aux addictions.

**Ont participé à l'élaboration de ce rapport : Monique Adolphe, Catherine Barthélémy, Dominique Lecomte, Françoise Morel, Jean Adès, Jean-François Allilaire, Jean Costentin, Claude Dreux †, Gérard Dubois, Claude-Pierre Giudicelli, Jean-Pierre Goullé, Michel Hamon, Jean-Jacques Hauw, Roger Henrion, Bernard Lechevalier, Jean-Roger Le Gall, Jean-Marc Léger, Jean-Pierre Olié, Alain Privat, Yvan Toutou.

Auditions : la sous-commission a auditionné des experts sur différentes thématiques : addictions et génétique (Philip Gorwood), addictions et épigénétique (Jean Zwiller), nicotine et épigénétique (Rafaël Maldonado), alcool et épigénétique (Mickaël Naassila), cannabis et épigénétique (Jean Costentin), cocaïne et épigénétique (Florence Noble).

L'épigénétique des addictions devrait être mieux connue des décideurs et inspirer une politique de prévention par l'information à tous les âges de la vie.

ABSTRACT

Prevalence surveys all confirm the high level of tobacco, alcohol and cannabis use, which begins in adolescence, a critical period for brain maturation which will then be disturbed. Adult users are concerned in two ways: - because of the direct harmful effects of these drugs of abuse (legal or illegal), and - through the epigenetic marks that these consumers could convey to their descendants. Convergent studies in animals have demonstrated that these epigenetic marks, which do not alter DNA sequence, affect both the expression of genes implicated in the behavioral response to drugs and the vulnerability to drug addiction. Epigenetic marks correspond to a cellular memory due to exposure to certain substances whose transmission is possible to the next generation, or even to the following ones. Epigenetic regulation can affect peripheral and central functions, and may play a causal role in comorbid psychiatric disorders associated with addiction. The implication of epigenetics in addiction should be known to decision-makers and inspire a real prevention policy through information at all ages of life.

MOTS-CLES : *EPIGENETIQUE, ADDICTIONS, HERITAGE TRANSGENERATIONNEL, TABAC, ALCOOL, CANNABIS, COCAÏNE*

KEY WORDS: *EPIGENETICS, ADDICTION, TRANSGENERATIONAL INHERITANCE, TOBACCO, ALCOHOL, CANNABIS, COCAINE*

4- INTRODUCTION

Avant d'aborder la problématique de l'épigénétique en rapport avec la consommation d'alcool, de tabac, de cannabis et de cocaïne, rappelons quelques chiffres. En France annuellement, la consommation de tabac est responsable de 75.000 décès et le coût social de cette drogue licite est de 120 milliards d'euros. Un coût social identique est estimé pour la consommation d'alcool à l'origine de 41.000 morts chaque année, et celui des drogues illicites se monte à 9 milliards d'euros. Quant au *coût social individuel annuel* des consommateurs présentant des troubles de l'usage, il est de 32.000 euros pour l'alcool, de 29.000 euros pour les drogues illicites et de 9.000 euros pour le tabac. Le montant des taxes perçues sur le tabac et l'alcool ne couvre respectivement que 40% et 37% du coût des soins engendrés par les pathologies liées à leur consommation. Pour le cannabis, selon l'enquête EnCLASS de l'Observatoire français des drogues et toxicomanies, l'*expérimentation* débute plus tardivement que pour l'alcool ou le tabac [1]. Avec 2,2% d'expérimentateurs, elle débute tout de même dès la classe de cinquième. Au lycée, période privilégiée pour sa diffusion, un quart des lycéens en classe de seconde, précisément 25,2%, déclarent en avoir déjà fumé et ce pourcentage atteint 42,4%, soit presque un élève sur deux en classe de terminale. De

même, le pourcentage d'*usagers réguliers* de cannabis (10 fois par mois) progresse de 4,6% à 7,8% entre la seconde et la terminale, mais ils restent en nombre relativement limité, comparativement à ceux de l'alcool. Comme pour ce dernier, un usage régulier de cannabis demeure avant tout l'apanage des garçons : en terminale, il concerne 9,8% des garçons contre 5,8% des filles [1]. Les troubles d'usage de la drogue, extrêmement préoccupants, sont en augmentation régulière chez les jeunes, comme le montrent les dernières enquêtes réalisées chez les lycéens à 17 ans. A cet âge, ce sont 7,4% des sujets des deux sexes qui présentent un trouble de l'usage de cannabis.

2 – EPIGENETIQUE ET ADDICTIONS

2-1 Définition de l'épigénétique

Le terme **épigénétique** a été inventé en 1942 par le biologiste britannique Conrad Hal Waddington pour réconcilier le monde de la génétique avec celui de l'embryologie [2]. Les gènes ont été découverts au début du XX^{ème} siècle et à cette époque les généticiens s'occupaient de l'hérédité et des traits transmis aux générations suivantes, tandis que les embryologistes étaient préoccupés par leurs modalités d'action au cours du développement. Waddington voulait ainsi créer une nouvelle discipline réunissant ces questions de génétique et d'embryogenèse appelée aussi depuis le XVIII^{ème} siècle épigénèse. Le terme épigénétique est donc né il y a quatre-vingts ans. La notion a évolué, car on a découvert l'ADN en 1953 et constaté que toutes les cellules de notre corps avaient le même ADN que l'œuf fécondé. L'intégralité du code ADN étant conservée dans les cellules, la question est devenue : comment les cellules acquièrent-elles leur identité, et comment celle-ci se maintient-elle au cours des divisions cellulaires ? Nous arrivons à la définition actuelle de l'épigénétique, discipline de la biologie qui étudie la nature des mécanismes modifiant de manière réversible, transmissible et adaptative, l'expression des gènes sans en changer la séquence nucléotidique. C'est par ces mécanismes que les cellules acquièrent leur identité et la conservent, avec l'expression ou au contraire l'extinction de certains gènes. L'épigénétique est donc une sorte de mémoire cellulaire, pouvant être transmise aux générations suivantes de cellules. Cette mémoire peut être réversible, se modifier ou s'effacer.

L'exemple de l'inactivation du chromosome X, illustre la puissance de contrôle de l'expression génique. Les mammifères femelles portent deux chromosomes X, hérités de chacun de leurs parents, tandis que les mâles ont un chromosome Y hérité de leur père et un chromosome X hérité de leur mère. Le chromosome Y ne porte guère plus d'une centaine de gènes (qui sont importants pour les caractères sexuels masculins), tandis que le chromosome X en compte près d'un millier. Pour compenser ce déséquilibre entre mâles et femelles, un processus de désactivation de l'un des deux chromosomes X est mis en place chez les femelles. Ce processus éteint un chromosome X entier. Chez la plupart des mammifères, le choix du chromosome X à inactiver au cours du développement est totalement aléatoire d'une cellule à l'autre. C'est l'ARN Xist (Inactive specific transcript) présent chez les femelles des mammifères, dont les humains, qui est impliqué dans l'extinction

aléatoire d'un de deux chromosomes X. Au sein du noyau, le chromosome X inactivé constitue le corpuscule de Barr, une structure compacte caractéristique de l'hétérochromatine à partir de laquelle toute transcription génique est impossible. La femme est donc une véritable mosaïque pour ce qui concerne l'expression des gènes du chromosome X. Dans chaque tissu (le cerveau, le foie, etc.), la proportion de cellules qui activent le chromosome X paternel par rapport au chromosome X maternel peut être différente. Elle varie aussi d'un individu à l'autre. Ceci explique que des jumeaux monozygotes pourtant issus du même œuf fécondé ne sont pas identiques.

2-2 Les mécanismes mis en jeu

Dans les cellules eucaryotes, l'essentiel de l'ADN est empaqueté dans la chromatine. L'unité fondamentale de la chromatine est le nucléosome qui comporte deux tours quasi complets de super hélice d'ADN, soit 147 paires de nucléotides, enroulée autour d'un cœur formé de quatre homodimères d'histones H2A, H2B, H3 et H4. La conformation de la chromatine varie entre des états permettant une transcription plus ou moins active en fonction des processus régulant son degré de compaction (Fig. 1) [3]. Ces processus mettent en jeu divers mécanismes, eux-mêmes le plus souvent dépendants d'enzymes codés par le génome, qui aboutissent à des changements dans les interactions entre les histones et l'ADN et donc dans le niveau d'expression des gènes. Ces mécanismes mis en jeu (parce qu'ils interviennent « au-dessus » des gènes) sont de diverse nature [3]. Il s'agit :

- de modifications des histones (acétylation, désacétylation, méthylation, phosphorylation), dont les effets sont rapides et brefs,
- de la méthylation/déméthylation de l'ADN, dont les effets sont stables,
- d'ARN interférents: micro-ARN (miARN),
- de variants d'histones,
- de facteurs dépendants de l'ATP,
- du remodelage de la chromatine.

Les variants d'histones concernent la nature même des isoformes d'histones présentes dans les nucléosomes. D'autres facteurs utilisent l'énergie de l'ATP pour générer divers degrés de compaction de la chromatine [3]. Au sein de la vaste famille des ARN interférents, les microARN ou miARN sont les mieux caractérisés. Ce sont des ARN non codants comprenant approximativement 22 nucléotides, qui régulent l'expression génique en se liant à des séquences complémentaires de certains ARN messagers. Ils interviennent aussi dans le noyau pour réguler la transcription, en interagissant avec des enzymes responsables du remodelage chromatinien.

La méthylation de l'ADN concerne la position 5 de la cytosine. Chez les mammifères, cette méthylation a lieu majoritairement sur la séquence CpG (Cytosine-phosphate-Guanine) [3]. La 5-méthyl-cytosine (5mC) constitue à peu près 1% des bases totales du génome humain. La méthylation est catalysée par des enzymes nommées DNA méthyltransférases (DNMT) qui sont responsables soit de la maintenance de la méthylation pendant la réplication, soit d'une méthylation *de novo*.

Les extrémités amino-terminales des histones renferment un ensemble de résidus susceptibles d'être modifiés de manière covalente. Ces modifications concernent l'acétylation ou la méthylation ; en général, l'acétylation de résidus lysine entraîne

un état ouvert de la chromatine, donc une transcription activée [3]. Un grand nombre d'enzymes sont nécessaires pour établir ces marques et aussi les effacer car elles sont réversibles. Ces enzymes sont d'une part les histones acétyltransférases (HAT) qui catalysent l'acétylation, et d'autre part les histones désacétylases (HDAC) qui hydrolysent les groupements acétyles. Les HAT sont regroupées en au moins quatre familles. On distingue par ailleurs cinq classes d'HDAC suivant la nature de leur cofacteur et leurs localisations subcellulaires.

De nombreuses études chez l'animal démontrent que ces marques épigénétiques peuvent être transmises à la descendance au travers d'altérations affectant les gamètes. De fait, le taux d'héritabilité de désordres comportementaux, notamment de l'addiction à certaines drogues, dépasse largement celui qui peut être déduit de la transmission de variants de gènes, montrant qu'il implique aussi des processus épigénétiques [4]. Cependant, comme il est généralement admis que les marques épigénétiques sur l'ADN sont éliminées pour la reproduction (méiose et fécondation), les mécanismes par lesquels elles peuvent se retrouver d'une génération à l'autre ne sont pas encore complètement élucidés.

Chez l'Homme, plusieurs études épidémiologiques montrent l'existence possible d'une transmission non-génétique de troubles comportementaux. C'est en particulier le cas chez des descendants de survivants des camps de la mort nazis qui présentent une vulnérabilité augmentée au syndrome de stress post-traumatique. Cependant ces études purement observationnelles et rétrospectives ne font que suggérer l'implication de processus épigénétiques [4].

Dans le cas de l'addiction aux drogues, des altérations comportementales transgénérationnelles ont également été rapportées. Comme nous l'analysons dans les chapitres suivants, les liens avec les marques épigénétiques induites par la prise de drogue à la première génération font l'objet de nombreux travaux à l'heure actuelle.

3 – TABAC/NICOTINE ET EPIGENETIQUE

Parmi toutes les drogues licites et illicites, la nicotine est la plus addictive : 32% des fumeurs réguliers de tabac développent une addiction. Les modifications épigénétiques observées sous l'action de la nicotine affectent à la fois la méthylation de l'ADN, les histones associées à l'ADN, la production d'ARN non codants.

3-1 Nicotine et méthylation de l'ADN

Une diminution de la méthylation de sites CpG a été rapportée sur plusieurs loci chromosomiques dans les lymphocytes des fumeurs de tabac [5]. Cette modification est d'autant plus marquée que le tabagisme s'étend sur des décennies, et persiste en partie plusieurs années après l'arrêt du tabac, confirmant le fait que la déméthylation de l'ADN est un processus très lent, au contraire de la méthylation qui s'installe rapidement [5]. Ainsi, le degré de méthylation de ces loci chromosomiques pourrait être considéré comme un biomarqueur chez les fumeurs chroniques.

L'expérimentation chez la souris a montré des modifications de la méthylation de sites CpG sous l'action de la nicotine, notamment au niveau du promoteur du gène codant un récepteur de la dopamine. Cette modification est retrouvée à la première génération (F1) d'animaux provenant de mâles traités à la nicotine [6]. Transmise par les spermatozoïdes du géniteur, elle est associée à une diminution des capacités cognitives, des concentrations de noradrénaline dans le cortex frontal et de dopamine

dans le striatum, ainsi que de l'expression des récepteurs dopaminergiques dans cette dernière structure chez les mâles (mais pas chez les femelles) F1.

3-2 Nicotine et modifications des histones

Toujours chez la souris, Hamilton et Nestler [7] ont rapporté récemment qu'un prétraitement à la nicotine conduit à une hyperacétylation des histones H3 et H4 dans le noyau accumbens, et que cette marque épigénétique est associée à une augmentation des effets récompensants de la cocaïne. La même observation a été faite chez des souris prétraitées avec des inhibiteurs d'HDAC, montrant que c'est bien le degré d'acétylation des histones qui influe sur l'intensité des effets de la cocaïne. Ces résultats font penser que la consommation préalable de tabac est susceptible d'augmenter l'appétence pour la cocaïne, via des modifications épigénétiques de type hyperacétylation affectant les histones du noyau accumbens.

Toujours chez la souris, il a été montré que l'administration périnatale de nicotine entraîne des altérations de la plasticité synaptique (visualisée par une augmentation de la densité des épines dendritiques) dans le cortex frontal de la descendance résultant d'une hyperméthylation des histones. Ainsi, c'est un mécanisme épigénétique qui sous-tend la perturbation de la maturation cérébrale induite par la nicotine au cours du développement.

3-3 Nicotine et ARN non-codants

Chez le rat, l'administration périnatale de nicotine affecte l'expression de plusieurs miARN de l'aire tegmentale ventrale de la progéniture [8,9]. La diminution des concentrations du miARN mm-miR-29c-3p pourrait même constituer un biomarqueur de l'exposition à la nicotine. Plus généralement, ce miARN semble jouer un rôle dans les comportements addictifs, comme le montre l'expérience conduite par l'équipe de R. Maldonado [10] qui est parvenue à induire la prise compulsive de chocolat chez des souris après trois mois d'exposition continue à cette friandise. La perte de contrôle de la consommation s'est révélée être associée à une diminution des concentrations de mm-miR-29c-3p dans le cortex préfrontal [10]. Son rôle causal a pu être attesté car une baisse artificielle de ce miARN suffit à induire une appétence anormalement élevée pour le chocolat chez des animaux qui n'ont jamais été exposés auparavant. La diminution des concentrations de mm-miR-29c-3p résultant de l'exposition périnatale à la nicotine pourrait constituer un autre facteur déterminant du développement de l'addiction au produit, voire à d'autres composés potentiellement addictifs. En conclusion, des modifications de la méthylation de l'ADN, de la méthylation et de l'acétylation des histones, ainsi que de l'expression de certains miARN pourraient rendre compte du très fort pouvoir addictogène de la nicotine. De plus, comme de telles modifications affectent également les cellules germinales, elles pourraient rendre compte des altérations des performances cognitives et des comportements observés dans la descendance des rats/souris exposés à la nicotine [4].

4- ALCOOL ET EPIGENETIQUE

Après ingestion de quantités modérées d'alcool, la chromatine subit de légères modifications, mais reste cependant « ouverte » permettant une transcription normale

des gènes, et seul un effet euphorique sera observé (Fig. 2) [11]. En cas de consommation plus importante, la chromatine peut conserver une structure normale à la condition qu'une tolérance chronique s'installe. Mais l'abus répété d'alcool est susceptible de conduire à des modifications de la chromatine qui va se « refermer » sous forme d'hétérochromatine compacte, ne permettant plus la transcription, en lien avec une dégradation de l'affect (anxiété, dépression) et le développement de l'addiction (Fig. 2) [11]. Ces modifications impliquent l'action de marques épigénétiques induites par la prise d'alcool, en particulier sur les gènes codant des protéines du « circuit dopaminergique de la récompense » [4].

4-1 Nature des modifications épigénétiques dans l'addiction à l'alcool et perspectives thérapeutiques

L'addition d'éthanol dans le milieu de culture de neurones augmente l'expression du récepteur NMDA du glutamate. Cet effet est sous-tendu par la déméthylation des résidus de cytosine du promoteur du gène codant ce récepteur. L'acétylation des histones couplées à l'ADN est également impliquée dans les mécanismes épigénétiques de contrôle de la prise d'alcool, et différentes équipes ont ciblé les HDAC dans le traitement de l'addiction afin de relâcher la chromatine pour rétablir une transcription génique normale. De fait, les inhibiteurs d'HDAC ont la capacité de réduire la consommation d'éthanol chez des souris, ainsi que la motivation de rats à s'auto-administrer de l'éthanol [11]. Ainsi l'expérimentation avec du MS-275, pour inhiber les HDAC, réduit la consommation d'alcool chez le rat, sa motivation à le consommer ainsi que le phénomène de rechute [12]. Le butyrate de sodium, par son action inhibitrice des HDAC, réduit de 20% la consommation d'éthanol et prévient l'escalade de cette consommation tant chez des rats dépendants que non dépendants. De plus, il prévient la sensibilisation des animaux aux effets stimulants de l'alcool [13]. Ces données précliniques confirment l'intérêt thérapeutique potentiel du ciblage des mécanismes épigénétiques dans l'alcoolisation excessive avec, en particulier, l'utilisation d'inhibiteurs des histones désacétylases permettant de contrecarrer les effets de modifications des niveaux d'acétylation des gènes induits par l'alcool. De tels effets interviennent notamment au niveau des noyaux amygdaliens du cerveau où l'épigénome est modifié par l'alcoolisation aiguë ou chronique, ou par le sevrage, en lien avec le passage de la consommation occasionnelle à l'addiction [14].

4-2 Mécanismes épigénétiques impliqués dans la « beuverie express » chez l'adolescent

Les travaux expérimentaux de Sakharkar et coll. [15] chez le rat ont permis de préciser les mécanismes impliqués dans la « beuverie express » à l'adolescence et ses conséquences à l'âge adulte. Ce comportement a pour effet d'augmenter, à l'âge adulte, l'anxiété, la consommation d'alcool, et l'activité de la DNMT dans l'amygdale cérébrale avec pour conséquence l'hyperméthylation du gène codant le neuropeptide Y (NPY) et de l'exon IV du gène codant le facteur neurotrophique BDNF (*Brain-derived neurotrophic factor*). De fait, la « beuverie express » est à l'origine de la condensation de la chromatine et de la diminution de l'expression des gènes *BDNF* et *NPY*. Celle-ci altère la plasticité synaptique, conduisant à des troubles psychopathologiques à type d'anxiété et de mésusage d'alcool à l'âge adulte. C'est par ce mécanisme que

l'alcoolisation massive à l'âge adulte produit les mêmes affections psychopathologiques [16].

4-3 Effets épigénétiques directs démontrés dans le syndrome d'alcoolisation foétale

Les effets épigénétiques directs de l'alcool au cours du développement ont été particulièrement étudiés chez le rat. Guo et ses collègues ont montré que la protéine CREB (*cAMP Response Element-Binding protein*) est largement exprimée dans les grains et les cellules de Purkinje du cortex cérébelleux dès le 8^{ème} jour postnatal [17]. Ils ont ensuite établi que l'exposition chronique à des vapeurs d'éthanol chez une ratte lactante et ses petits entre le 2^{ème} et le 12^{ème} jour après la naissance (équivalent du 3^{ème} trimestre de la grossesse humaine) réduit les niveaux de CREB dans le cervelet de la progéniture. Cet effet de l'éthanol, médié par une hypoacétylation d'histones [17], pourrait être responsable des déficits de coordination motrice qui caractérisent les troubles du spectre de l'alcoolisation foétale.

4-4 Alcool et transmission intergénérationnelle de marques épigénétiques

L'alcool modifie l'épigénome de la lignée germinale mâle avec pour conséquence des altérations de la physiologie cérébrale et des comportements liés à l'alcool chez la descendance de sexe masculin arrivée à l'âge adulte. Certains des loci génomiques affectés par des altérations épigénétiques dans les spermatozoïdes sous l'action de l'alcool et qui sont associés à ces effets intergénérationnels sont d'ores et déjà connus [4, 18]. Récemment, il a même été montré qu'un gène pouvait être hyperméthylé pendant trois générations. Ces marques épigénétiques de l'alcool font l'objet d'une transmission transgénérationnelle via la lignée germinale mâle. Ainsi, le chromosome 2 porteur de ce gène dans les spermatozoïdes pourrait être impliqué dans les réponses physiologiques et comportementales à l'alcool en transmettant des marques épigénétiques de sa consommation sur plusieurs générations [19]. Des conséquences de la prise d'alcool exclusivement par le rongeur femelle antérieurement à la gestation ont également été décrites chez la descendance. En particulier, une vulnérabilité accrue au stress, sous-tendue par une plus grande réactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-adrénocorticotrope, a été rapportée chez sa progéniture mâle. De plus, la recherche de marques épigénétiques associées a montré des modifications du niveau de la méthylation d'îlots CpG du gène codant la corticolibérine (*corticotropin releasing factor*, CRF) dans plusieurs structures cérébrales, et le lien causal entre ces phénomènes a pu être démontré par la capacité du blocage pharmacologique de DNMT au cours des 5 premiers jours après la naissance à normaliser la réactivité au stress chez la descendance [4].

5 – CANNABIS ET EPIGENETIQUE

Le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC), principal constituant pharmacologiquement actif du cannabis, est également susceptible d'engendrer des modifications épigénétiques. Elles pourront s'observer chez une personne dont les deux parents ont, ou un parent seulement a, consommé la drogue avant sa conception, ou encore dont la mère l'a consommée pendant la gestation, ou enfin qui s'est exposée au THC au cours de son adolescence, voire ultérieurement.

5-1 Exposition au THC pendant la gestation – Des effets tératogènes

Au Colorado, où le cannabis a été légalisé à des fins thérapeutiques en l'an 2000, le nombre de jeunes femmes ayant moins de 24 ans qui consommaient du cannabis pendant leur grossesse a presque doublé entre 2009 et 2016, progressant de 12 à 22% [20]. De ce fait, la population du Colorado se prêtait bien à la réalisation d'une étude sur l'évolution de la fréquence des manifestations tératogènes imputables à cette drogue [21]. Leur fréquence a été multipliée par 5, voire même 37 (!), selon leur nature en comparaison de celle des naissances, dont l'accroissement n'était que de 3,5% pendant la même période. Citons parmi les anomalies majeures, spina bifida, microcéphalie, absence de cloison inter-auriculaire ou inter-ventriculaire, trisomie 21. En 2019, la consommation de cannabis était corrélée avec ces anomalies majeures ($r = 0,77$, $p = 0,001$). Or les cannabinoïdes sont connus de longue date pour modifier les histones, le transcriptome, ainsi que la méthylation de l'ADN, altérant ainsi tous les principaux systèmes de régulation de l'expression génique. Les mécanismes qui président à ces anomalies peuvent donc avoir une base épigénétique, même si d'autres mécanismes peuvent également être en cause [22].

5-2 Le THC induit une vulnérabilité aux toxicomanies

Des fœtus humains provenant d'avortements de gestantes consommatrices de cannabis ont été comparés à des fœtus du même âge, dont les mères n'en consommaient pas. Dans le noyau accumbens des premiers, il a été constaté une diminution de l'ARNm codant les récepteurs dopaminergiques, ainsi qu'une raréfaction de ces récepteurs [23]. Cette observation a été reproduite en exposant au THC des rattes pendant la durée de leur gestation. A leur naissance, les ratons présentaient dans leur noyau accumbens une diminution de l'ARNm codant les récepteurs DRD2, ainsi que du nombre de ces récepteurs [23]. Cette sous-expression des récepteurs dopaminergiques persistait chez les rats à l'âge adulte. Ces derniers présentaient également une augmentation des effets appétitifs de la morphine révélant ainsi une vulnérabilité aux toxicomanies. La sous-expression/diminution du nombre de ces récepteurs dopaminergiques sera à l'origine de la recherche de drogues via une altération fonctionnelle du circuit de la récompense, substratum de la dépendance psychique [23].

5-3 Le THC affecte le système immunitaire

Les cannabinoïdes peuvent traverser la barrière placentaire et affecter directement le fœtus. Ils exercent leurs effets principalement via les récepteurs cannabinoïdes CB₁ et CB₂. En plus d'effets neurologiques majeurs, ils peuvent déclencher une puissante immunomodulation en modifiant les niveaux de cytokines et en facilitant le développement de cellules immunosuppressives [24]. L'exposition de la mère pendant la grossesse pourrait conduire à une dérégulation du système immunitaire inné et adaptatif au cours du développement du fœtus, conduisant plus tard à un affaiblissement potentiel des défenses immunitaires contre les infections et contre le cancer (Fig. 3) [24]. Des preuves émergentes indiquent également le rôle sous-jacent de mécanismes épigénétiques provoquant un impact durable après une exposition aux cannabinoïdes *in utero*. En effet, des études animales ont montré que les propriétés immunosuppressives des cannabinoïdes sont médiées par des mécanismes

épigénétiques (production de miARN interférents, méthylation de l'ADN et modifications des histones). Ainsi, l'exposition parentale ou prénatale au cannabis pourrait être responsable de modifications épigénétiques avec des conséquences immunologiques importantes pour la descendance ainsi que des effets transgénérationnels à plus long terme.

5-4 Exposition au THC au stade pré-conceptionnel

Les associations entre l'exposition au cannabis ou au THC et les modifications de la méthylation de l'ADN dans le sperme d'humains et celui de rats ont été étudiées [25]. Chez l'homme, la méthylation de l'ADN des spermatozoïdes est altérée par la consommation de cannabis. Des altérations de la méthylation ont également été constatées au niveau de l'épigénome de rats issus de parents exposés au THC avant leur conception. Un nombre croissant de preuves montre que l'épigénome peut conserver la marque d'expositions environnementales très variées, et ceci, sur plusieurs générations [26]. Enfin, il a été rapporté que des rats adultes qui n'avaient jamais été exposés au THC, mais issus de parents qui l'avaient été avant qu'ils ne soient conçus, manifestaient une appétence redoublée pour l'héroïne [27]. Ainsi, par un mécanisme épigénétique, les individus en âge de procréer, qui exposent leurs gamètes au cannabis / THC, pourraient conférer à leur descendance une vulnérabilité accrue aux drogues.

5-5 Exposition au THC à l'adolescence

Effets du THC sur la maturation cérébrale

Chez l'Homme, il a été établi que le THC perturbe la maturation cérébrale, qui n'est achevée qu'entre 20 et 25 ans. L'exposition au cannabis avant cet âge est susceptible d'avoir des conséquences cognitives, psychotiques et addictives persistant bien au-delà de la période d'exposition [28]. L'adolescence est une phase critique pour la maturation du cortex préfrontal [29] et la consommation de cannabis à cet âge est liée à une éventuelle vulnérabilité ultérieure à des troubles psychiatriques : conduites toxicophiles, schizophrénie [30]. Le THC, par des mécanismes épigénétiques, modifie les réseaux de gènes liés à la morphogenèse cellulaire, au développement dendritique et à l'organisation du cytosquelette, et les altérations morpho-fonctionnelles qui en résultent présentent des analogies avec celles qui sont constatées chez les patients schizophrènes [31]. Plus généralement, de nombreux travaux fournissent des preuves que l'exposition au cannabis pendant le développement cérébral (périodes prénatale, périnatale et adolescence) peut induire un large éventail de modifications neurales et comportementales à l'âge adulte (Fig. 4) [31]. Le THC affecte plusieurs systèmes neurobiologiques dans les régions du cerveau impliquées dans des troubles psychotiques / affectifs. Compte tenu des données accumulées à ce jour, il convient d'informer le public du risque potentiel pour la santé des enfants et des effets à long terme de la consommation de cannabis sur la santé mentale des adultes.

Effets du THC sur la cognition

Après une exposition de rattes au THC pendant leur adolescence et à l'âge adulte, Prini et coll. ont réalisé une analyse des histones, des enzymes de remodelage de la chromatine, et de l'expression des gènes dans le cortex préfrontal [32]. Ils ont montré que des altérations épigénétiques qui affectent l'expression de gènes de plasticité sont

clairement en cause dans le développement des déficits cognitifs dus au THC. Récemment, les mêmes auteurs ont publié une revue des travaux sur les modèles animaux qui ont permis d'établir une relation causale entre l'administration de cannabis et les altérations épigénétiques qui y sont associées et d'élucider les mécanismes neurobiologiques dans les troubles de la mémoire induits par la drogue [33]. Enfin, le niveau éducatif a été clairement identifié comme un facteur de protection de l'usage du cannabis. Ceci suggère que l'élaboration, la mise en œuvre et le développement de programmes éducatifs dès la petite enfance constituent une stratégie pour prévenir les troubles liés à l'usage du cannabis à l'adolescence et plus tard dans la vie.

L'effet du THC sur l'appétence aux autres drogues est désormais bien établi

Dès 2012, Tomaszewicz et coll. [34] avaient montré, chez le rat, qu'un mécanisme épigénétique sous-tendait la capacité d'une consommation de THC à l'adolescence à induire une appétence pour d'autres drogues. Selon ces auteurs, cette altération comportementale était le résultat d'une surexpression génique liée à une diminution de la méthylation de l'histone H3. Plus récemment, il a été rapporté, chez des rats génétiquement vulnérables à la dépendance, que l'exposition au cannabis au cours de la période correspondant à l'adolescence chez l'Homme augmente leur appétence pour l'héroïne [35]. Le constat de l'effet « passerelle » du THC sur l'appétence pour d'autres drogues, déjà suggéré par des études épidémiologiques, semble désormais bien établi au travers de ces expérimentations animales.

6 – COCAINE ET EPIGENETIQUE

6-1 Analyses transcriptomiques des effets de la cocaïne

Le processus addictif intervenant dans la durée, les modifications d'expression génique qui y sont associées ont fait l'objet d'analyses transcriptomiques en vue d'identifier les gènes en lien avec l'addiction à la cocaïne. Des analyses conduites dans différentes régions cérébrales chez le rongeur au terme de 10-15 jours d'auto-administration de cocaïne montrent que des centaines de gènes ont leur expression modifiée [36]. Dans leur très grande majorité, ces gènes diffèrent d'une structure cérébrale à une autre. De plus, les modifications de leur expression interviennent dans des fenêtres temporelles limitées, variables selon les structures. Ainsi, la neuroplasticité qui sous-tend le développement et l'installation de l'addiction à la cocaïne est un processus dynamique très complexe, qui implique des modifications transitoires de l'expression de très nombreux gènes sans qu'il soit possible de repérer ceux qui pourraient constituer d'éventuels « gènes marqueurs » de la conduite addictive. L'expression génique étant sous le contrôle de processus épigénétiques, ces données transcriptomiques ont conduit à rechercher quels pouvaient être les effets de la cocaïne sur ces processus, à savoir l'acétylation et la méthylation des histones associées à l'ADN génomique, la méthylation de l'ADN et la production d'ARN non codants.

6-2 Effets épigénétiques de la cocaïne

Acétylation et méthylation des histones

Plusieurs travaux ont montré une augmentation de l'acétylation des histones, notamment dans l'aire tegmentale ventrale, le noyau accumbens et le cortex

préfrontal, suite à l'auto-administration de cocaïne chez le rongeur [3]. En décompactant l'ADN et en rendant les gènes accessibles à leur transcription, cette acétylation entraîne l'augmentation des concentrations d'ARNm codant des protéines impliquées dans la neuroplasticité. Comme l'augmentation pharmacologique directe de l'acétylation d'histones par des inhibiteurs d'HDAC entraîne une diminution de l'auto-administration de cocaïne et de la réinstallation de ce comportement après son extinction, il pourrait s'agir d'un mécanisme de rétrocontrôle. D'ailleurs, l'acétylation induite par la cocaïne est à l'origine d'une augmentation de la méthylation des histones qui, au contraire de l'acétylation, entraîne une diminution de la transcription génique et s'oppose ainsi aux effets stimulants de l'acétylation sur la neuroplasticité associée à l'addiction au psychostimulant.

Méthylation de l'ADN

Une relation négative est généralement rapportée entre le taux de méthylation de l'ADN et le niveau d'expression génique. En l'occurrence, il a été montré chez l'animal que la méthylation de la cytosine des îlots CpG de l'ADN par les DNMT influe sur l'expression génique sous-tendant la neuroplasticité associée à l'auto-administration de cocaïne. De plus, des inhibiteurs de ces enzymes, qui diminuent la méthylation de l'ADN, entraînent une augmentation de l'auto-administration de la drogue chez le rongeur [3].

ARN non-codants

Dans les conditions d'auto-administration compulsive de cocaïne chez l'animal, il a été rapporté une élévation de la concentration du miR-212 dans le striatum dorsal. Celle-ci pourrait jouer un rôle dans le contrôle de ce comportement puisqu'une diminution de la prise de cocaïne est provoquée par une augmentation d'expression de miR-212 directement induite par l'injection locale d'un lentivirus recombinant. Au contraire, une diminution induite par un ARN interférent de l'expression de miR-212 augmente l'auto-administration de cocaïne. Ces modifications d'expression de miR-212 mettent en jeu la voie de signalisation dépendante du facteur CREB. Comme dans le cas des données transcriptomiques citées précédemment, l'augmentation d'expression de miR-212 n'intervient que pendant une fenêtre temporelle limitée [37]. Outre miR-212, d'autres miARN présentent des modifications d'expression secondaire à l'auto-administration de cocaïne. Celles-ci semblent responsables de modulations de la neurotransmission glutamatergique via une diminution de l'expression du gène codant un transporteur spécifique du glutamate [38, 39]. Enfin, des modifications des concentrations de circARN (ARN circulaires) ont été rapportées suite à l'auto-administration de cocaïne chez la souris. En piégeant les miARN qui s'y fixent « comme dans des éponges », ces circARN diminuent leurs effets. Il a été montré que certains circARN peuvent entraîner une baisse des concentrations de miR-212, avec pour conséquence (attendue) une augmentation de l'auto-administration de cocaïne [40].

6-3 Transmission transgénérationnelle des modifications épigénétiques induites par la cocaïne

Elle a pu être démontrée dans la descendance (génération F1) d'un couple de souris dont seul le mâle avait été traité par la cocaïne pendant 14 jours. Elle implique différentes altérations épigénétiques retrouvées dans les cellules germinales [41].

COMMENTAIRES

Des modifications de l'acétylation et de la méthylation des histones, de la méthylation de l'ADN et de l'expression d'ARN non-codants jouent un rôle dans la neuroplasticité qui sous-tend le comportement d'auto-administration des drogues licites et illicites chez le rongeur rendu addict. Cependant, les caractéristiques dynamiques de ces mécanismes épigénétiques, en particulier leurs interventions transitoires à différents stades du processus addictif, ne permettent pas encore d'identifier ceux qui pourraient constituer d'éventuels biomarqueurs de l'addiction à ces drogues.

Chez l'Homme, c'est surtout le dosage des miARN plasmatiques qui semble particulièrement prometteur pour l'identification de biomarqueurs potentiels de l'addiction aux drogues. Ainsi Zhao et coll. Suggèrent que les miR-181a, miR-15b, miR-let-7^e et miRlet-7d peuvent jouer un rôle dans la pathologie du mésusage de la méthamphétamine et pourraient constituer des biomarqueurs périphériques potentiels de l'addiction à cette drogue [42]. Plus récemment, la même équipe a mis en évidence une concentration anormalement élevée de miR-181a dans le plasma de patients qui semble être une conséquence du processus pathologique d'abus d'héroïne [43]. Ces données laissent penser que les études épigénétiques pourraient prochainement déboucher sur l'identification de nouveaux biomarqueurs pour le diagnostic de l'addiction aux drogues.

Enfin la mise en évidence de la transmission à la descendance de certaines modifications épigénétiques associées aux addictions apporte un substrat biologique aux nombreuses données épidémiologiques et psycho-sociétales convergentes qui démontrent que la vulnérabilité à ces pathologies comportementales observée chez les enfants de parents dépendants aux drogues peut impliquer non seulement des particularités (variants) génétiques mais aussi les conditions environnementales (au sens large : milieu familial, éducation...) qui impactent ces régulations épigénétiques. Celles-ci pourraient constituer des cibles potentielles pour une meilleure prise en charge des addictions et surtout de leur prévention par des actions sociétales, voire pharmacologiques (méthylation, acétylation, mi-ARN, etc), spécifiques et appropriées. De fait, des études précliniques convergentes chez des rongeurs préalablement rendus appétents à la cocaïne ont montré que l'installation de ces animaux dans un environnement enrichi, permettant des activités ludiques (roue d'activité, jouets, labyrinthe...) avec des congénères, diminuait leur appétence pour la drogue au travers de modifications épigénétiques dans leur noyau accumbens, au cœur du « circuit dopaminergique de la récompense » [44].

RECOMMANDATIONS

Au-delà de l'interdiction du cannabis, de l'augmentation des prix du tabac, de l'interdiction de vente de l'alcool et du tabac aux mineurs, et de la limitation de leur publicité, l'Académie nationale de médecine recommande :

- 1) d'intégrer dès l'école primaire et jusque dans les structures d'enseignement supérieur, une information régulière sur les dangers de ces drogues ;
- 2) de promouvoir des actions collectives de sensibilisation sur les dommages multiples (sanitaires, sociaux et sociétaux) causés par les drogues licites et illicites, à destination prioritairement des parents, des femmes enceintes, des jeunes adultes, des professionnels de santé, des enseignants, des milieux professionnels et politiques ;
- 3) de mettre en place une vaste campagne d'information, ciblant particulièrement les jeunes adultes en âge de procréer, sur les risques de transmission à la descendance de l'appétence aux drogues via des mécanismes épigénétiques ;
- 4) de développer davantage les programmes d'activités sociales, culturelles et sportives afin de réduire le risque de consommation de drogue comme le démontre expérimentalement la capacité d'un environnement « enrichi » à réduire l'appétence pour les drogues au travers de mécanismes épigénétiques ;
- 5) de mettre en œuvre des programmes ambitieux de recherche préclinique et clinique en vue de disposer de marqueurs épigénétiques de l'addiction aux drogues, d'étayer la transmissibilité intergénérationnelle des altérations induites de l'épigénome, voire de concevoir des stratégies thérapeutiques innovantes des addictions fondées sur l'épigénétique.

Déclarations de liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

- [1] Spilka S, Godeau E, Le Nézet O, Ehlinger E, Janssen E, Brissot A, et al. Usages d'alcool, de tabac et de cannabis chez les adolescents du secondaire en 2018. Enquête EnCLASS 2018 (enquêtes HBSC/ESPAD 2018). Tendances n°132, Observatoire français des drogues et toxicomanies, Paris, juin 2019, 4 p.
- [2] Waddington CH. Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature*, 1942 ;50 :563-5.
- [3] Zwiller J. Addiction et régulations épigénétiques. Implications de MeCP2 et de l'acétylation des histones. *Med Sci (Paris)*, 2015 Apr;31(4):439-46. Doi: 10.1051/medsci/20153104019.
- [4] Baratta AM, Rathod RS, Plasil SL, Seth A, Homanics GE. Exposure to drugs of abuse induce effects that persist across generations. *Int Rev Neurobiol*, 2021; 156:217-77. Doi: 10.1016/bs.irn.2020.08.003.
- [5] Shenker NS, Ueland PM, Polidoro S, van Veldhoven K, Ricceri F, Brown R, et al. DNA methylation as a long-term biomarker of exposure to tobacco smoke. *Epidemiology*, 2013 Sep;24(5):712-6. Doi: 10.1097/EDE.0b013e31829d5cb3.
- [6] McCarthy DM, Morgan TJ Jr, Lowe SE, Williamson MJ, Spencer TJ, Biederman J et al. Nicotine exposure of male mice produces behavioral impairment in multiple generations of descendants. *PLoS Biol*, 2018 Oct 16;16(10):e2006497. Doi: 10.1371/journal.pbio.2006497.
- [7] Hamilton PJ, Nestler EJ. Epigenetics and addiction. *Curr Opin Neurobiol*, 2019 Dec;59:128-36. Doi: 10.1016/j.conb.2019.05.005.

- [8] Kazemi T, Avci NG, Keller RF, Akay YM, Akay M. Investigating the influence of perinatal nicotine exposure on genetic profiles of neurons in the sub-regions of the VTA. *Sci Rep*, 2020 Feb 12;10(1):2419. Doi: 10.1038/s41598-020-59248-0.
- [9] Kazemi T, Huang S, Avci NG, Waits CMK, Akay YM, Akay M. Investigating the influence of perinatal nicotine and alcohol exposure on the genetic profiles of dopaminergic neurons in the VTA using miRNA-mRNA analysis. *Sci Rep*, 2020 Sep 14;10(1):15016. Doi: 10.1038/s41598-020-71875-1.
- [10] Garcia-Blanco A, Domingo-Rodriguez L, Cabana-Dominguez J, Fernández-Castillo N, Pineda-Cirera L., Mayneris-Perxachs J, et al. MicroRNAs signatures for vulnerability to food addiction. *J Clin Invest*, 2021 (en colorada).
- [11] Bourguet E, Ozdarska K, Moroy G, Jeanblanc J, Naassila M. Class I HDAC Inhibitors: Potential New Epigenetic Therapeutics for Alcohol Use Disorder (AUD). *J Med Chem*, 2018 Mar 8;61(5):1745-66. Doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00115.
- [12] Jeanblanc J, Lemoine S, Jeanblanc V, Alaux-Cantin S, Naassila M. The Class I-Specific HDAC Inhibitor MS-275 Decreases Motivation to Consume Alcohol and Relapse in Heavy Drinking Rats. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015 Mar 11;18(9):pyv029. Doi: 10.1093/ijnp/pyv029.
- [13] Simon-O'Brien E, Alaux-Cantin S, Warnault V, Buttolo R, Naassila M, Vilpoux C. The histone deacetylase inhibitor sodium butyrate decreases excessive ethanol intake in dependent animals. *Addict Biol*, 2015 Jul;20(4):676-89. Doi: 10.1111/adb.12161. Epub 2014 Jul 8.
- [14] Pandey SC, Kyzar EJ, Zhang H. Epigenetic basis of the dark side of alcohol addiction. *Neuropharmacology*, 2017 Aug 1;122:74-84. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.02.002.
- [15] Sakharkar AJ, Kyzar EJ, Gavin DP, Zhang H, Chen Y, Krishnan HR, et al. Altered amygdala DNA methylation mechanisms after adolescent alcohol exposure contribute to adult anxiety and alcohol drinking. *Neuropharmacology*, 2019 Oct;157:107679. Doi:10.1016/j.neuropharm.2019.107679.
- [16] Kyzar EJ, Floreani C, Teppen TL, Pandey SC. Adolescent Alcohol Exposure: Burden of Epigenetic Reprogramming, Synaptic Remodeling, and Adult Psychopathology. *Front Neurosci*, 2016 May 31;10:222. Doi: 10.3389/fnins.2016.00222. eCollection 2016.
- [17] Guo W, Crossey EL, Zhang L, Zucca S, George OL, Valenzuela CF, et al. Alcohol exposure decreases CREB binding protein expression and histone acetylation in the developing cerebellum. *PLoS One*, 2011 ; 6(5) :e19351. Doi :10.1371/journal.pone.0019351.
- [18] Rompala GR, Homanics GE. Intergenerational Effects of Alcohol: A Review of Paternal Preconception Ethanol Exposure Studies and Epigenetic Mechanisms in the Male Germline. *Alcohol Clin Exp Res*, 2019 Jun;43(6):1032-45. Doi: 10.1111/acer.14029.
- [19] Sarkar DK. Male germline transmits fetal alcohol epigenetic marks for multiple generations: a review. *Addict Biol*, 2016 Jan;21(1):23-34. Doi: 10.1111/adb.12186. Epub 2015 Jan 12.
- [20] Young-Wolff KC, Tucker L, Alexeeff S, Armstrong MA, Conway MA, Weisner C, et al. Trends in self-reported and biochemically tested marijuana use among pregnant females in California from 2009-2016. *JAMA*, 2017 Dec 26;318(24):2490-1. Doi: 10.1001/jama.2017.17225.
- [21] Reece AS, Hulse GK. Cannabis teratology explains current patterns of Colorado congenital defects: The contribution of increased cannabinoid exposure to rising

- teratological trends. *Clin Pediatr (Phila)*, 2019 Sep;58(10):1085-123. Doi: 10.1177/0009922819861281.
- [22] Reece AS, Hulse GK. Chromothripsis and epigenetics complete causality criteria for cannabis-and addiction-connected carcinogenicity, congenital toxicity and heritable genotoxicity. *Mutat Res*, 2016 Jul ;789 :15-25. Doi : 10.1016/j.mrfmmm.2016.05.002.
- [23] Costentin J. Effets épigénétiques du cannabis/tétrahydrocannabinol. *Bull Acad Natl Med*, 2020 Jun;204(6):570-6. Doi: 10.1016/j.banm.2020.04.004.
- [24] Dong C, Chen J, Harrington A, Vinod KY, Hedge ML, Hedge VL. Cannabinoid exposure during pregnancy and its impact on immune function. *Cell Mol Life Sci*, 2019 Feb;76(4):729-43. Doi: 10.1007/s00018-018-2955-0.
- [25] Murphy SK, Itchon-Ramos N, Visco Z, Huang Z, Grenier C, Schrott R et al. Cannabinoid exposure and altered DNA methylation in rat and human sperm. *Epigenetics*, 2018;13(12):1208-21. Doi: 10.1080/15592294.2018.1554521.
- [26] Reece AS, Hulse GK. Impact of cannabinoid epigenetics on human development: reflections on Murphy et al. Cannabis exposure and altered DNA methylation in rat and human sperm. *Epigenetics*, 2019 Nov;14(11):1041-56. Doi: 10.1080/15592294.2019.1633868.
- [27] Szutorisz H, DiNieri JA, Sweet E, Egervari G, Michaelides M, CarterJM et al. Parental THC exposure leads to compulsive heroin-seeking and altered striatal synaptic plasticity in the subsequent generation. *Neuropsychopharmacology*, 2014 May;39(6):1315-23. Doi: 10.1038/npp.2013.352.
- [28] Krebs MO, Kebir O, Jay TM. Exposure to cannabinoids can lead to persistent cognitive and psychiatric disorders. *Eur J Pain*, 2019 Aug ;23(7) :1225-33. Doi : 10.1002/ejp.1377.
- [29] Dubois B, Lechevalier B, Bioulac B. Rapport 21-04. Méconnaissance du Cortex Préfrontal. *Bull Acad Natl Med* 2021; 205: 673-82.
- [30] Miller ML, Chadwick B, Dickstein DL, Purushothaman I, Egervari G, Rahman T et al. Adolescent exposure to Δ^9 -tetrahydrocannabinol alters the transcriptional trajectory and dendritic architecture of prefrontal pyramidal neurons. *Mol Psychiatry*, 2019 Apr;24(4):588-600. Doi: 10.1038/s41380-018-0243-x.
- [31] Hurd Y, Mazoni OJ, Pletnikov MV, Lee FS, Bhattacharyya S, Melis M. Cannabis and the developing brain: Insights into its long-lasting effects. *J Neurosci*, 2019 Oct 16 ;39(42) :8250-8. Doi : 10.1523/JNEUROSCI.1165-19.2019.
- [32] Prini P, Rusconi F, Zamberletti E, Gabaglio M, Penna F, Fasano M *et al.* Adolescent exposure in female rats leads to cognitive deficits through a mechanism involving chromatin modifications in the prefrontal cortex. *J Psychiatry Neurosci*, 2018 Mar;43(2):87-101. Doi: 10.1503/jpn.170082.
- [33] Prini P, Zamberletti E, Manenti C, Gabaglio M, Parolaro D, Rubino T. Neurobiological mechanisms underlying cannabis-induced memory impairment. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2020 Jul;36:181-90. Doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.02.002.
- [34] Tomasiewicz HC, Jacobs MM, Wilkinson MB, Wilson SP, Neztler EJ, Hurd YL. Proenkephalin mediates the enduring effects of adolescent cannabis exposure associated with adult opiate vulnerability. *Biol Psychiatry*, 2012 Nov 15 ;72(10) :803-10. Doi : 10.1016/j.biopsych.2012.04.026.
- [35] Lecca D, Scifo A, Pisanu A, Valentini V, Piras G, Sil A, et al. Adolescent cannabis exposure increases heroin reinforcement in rats genetically vulnerable to addiction. *Neuropharmacology*, 2020 Apr;166:107974. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.07974.
- [36] Walker DM, Cates HM, Loh YE, Purushothaman I, Ramakrishnan A, Cahill KM, et al. Cocaine Self-administration Alters Transcriptome-wide Responses in the Brain's

- Reward Circuitry. *Biol Psychiatry*, 2018 Dec 15 ;84(12) :867-80. Doi : 10.1016/j.biopsych.2018.04.009.
- [37] Lenoir M, Bondi I, Clemenceau L, Nondier I, Ballé M, Jacques S et al. Inhibition of striatal SEZ6 by miR-3594-5p is a drug-specific marker for late-stage heroin intake escalation. Doi: [biorxiv.org/10.1101/2021.07.26.453355](https://doi.org/10.1101/2021.07.26.453355).
- [38] Men Y, Yelick J, Jin S, Tian Y, Chiang MSR, Higashimori H, et al. Exosome reporter mice reveal the involvement of exosomes in mediating neuron to astroglia communication in the CNS. *Nat Commun*, 2019 Sep 12;10(1):4136. Doi: 10.1038/s41467-019-11534-w.
- [39] Chivero ET, Liao K, Niu F, Tripathi A, Tian C, Buch S, et al. Engineered Extracellular Vesicles Loaded With miR-124 Attenuate Cocaine-Mediated Activation of Microglia. *Front Cell Dev Biol*, 2020 Jul 30;8:573. Doi: 10.3389/fcell.2020.00573.
- [40] Bu Q, Long H, Shao X, Gu H, Kong J, Luo L, et al. Cocaine induces differential circular RNA expression in striatum. *Transl Psychiatry*, 2019 Aug 21;9(1):199. Doi: 10.1038/s41398-019-0527-1.
- [41] González B, Pantoja CRG, Sosa MH, Vitullo AD, Bisagno V, González CR. Cocaine alters the mouse testicular epigenome with direct impact on histone acetylation and DNA methylation marks. *Reprod Biomed Online*, 2018 Sep;37(3):269-78. Doi: 10.1016/j.rbmo.2018.05.014.
- [42] Zhao Y, Zhang K, Jiang H, Du J, Na Z, Hao W, et al. Decreased Expression of Plasma MicroRNA in Patients with Methamphetamine (MA) Use Disorder. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2016 Sep ;11(3) :542-8. Doi : 10.1007/s11481-016-9671-z.
- [43] Xu W, Zhao M, Lin Z, Liu H, Ma H, Hong Q, et al. Increased expression of plasma l-miR-181a in male patients with heroin addiction use disorder. *J Clin Lab Anal*, 2020 Nov;34(11):e23486. Doi: 10.1002/jcla.23486.
- [44] Vannan A, Powell GL, Dell'Orco M, Wilson MA, Perrone-Bizzozero I, Neisewander JL. MicroRNA regulation related to the protective effects of environmental enrichment against cocaine-seeking behavior. *Drug and Alcohol Dependence*, 221 :108585. Doi : 10.1016/j.drugalcdep.2021.108585.

Figure 1 Divers processus régulent le remodelage de la chromatine entre un état ouvert et un état plus ou moins compact (D'après Zwiller, 2015) [3].

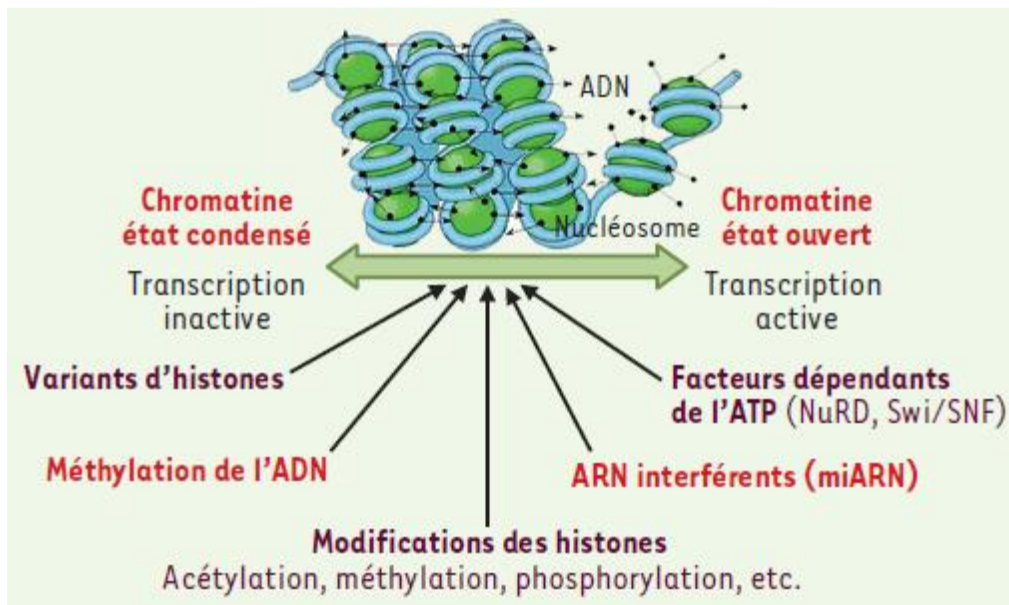


Figure 2 Mécanisme proposé de l'addiction à l'alcool (D'après Bourguet et coll. 2018) [11].

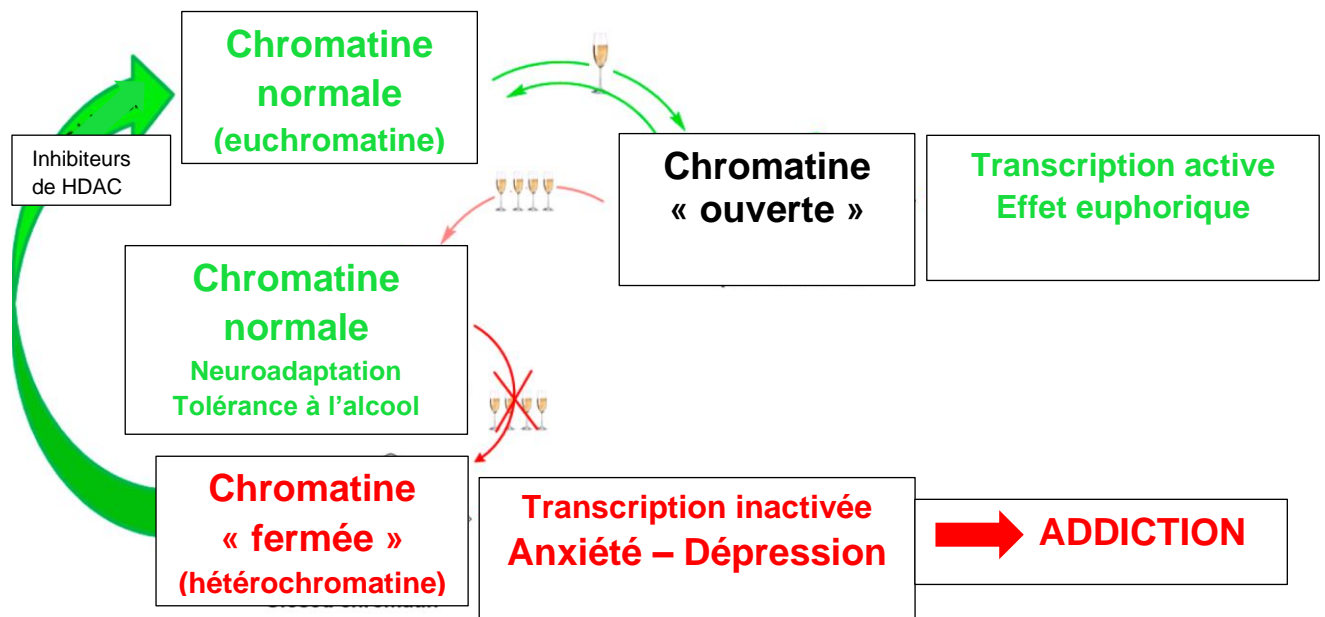


Figure 3 Effets potentiels sur la santé de l'abus de cannabis et des cannabinoïdes de synthèse pendant la grossesse (D'après Dong et coll. 2019) [24]. Les cannabinoïdes traversent la barrière placentaire fœto-maternelle. L'exposition maternelle aux cannabinoïdes peut avoir un impact direct et héréditaire sur le développement du fœtus et de la descendance avec une importante atteinte neuronale et un dysfonctionnement immunitaire impliquant des mécanismes épigénétiques.

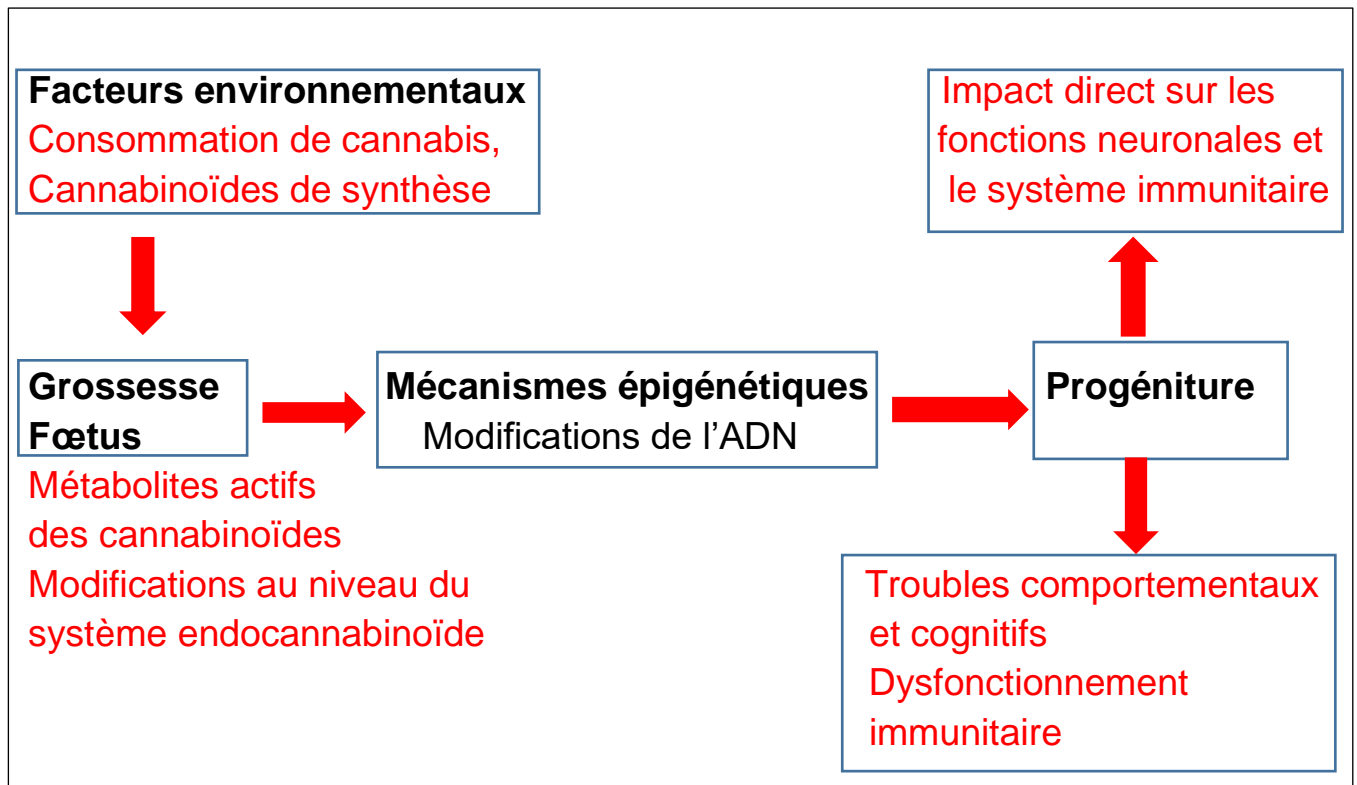
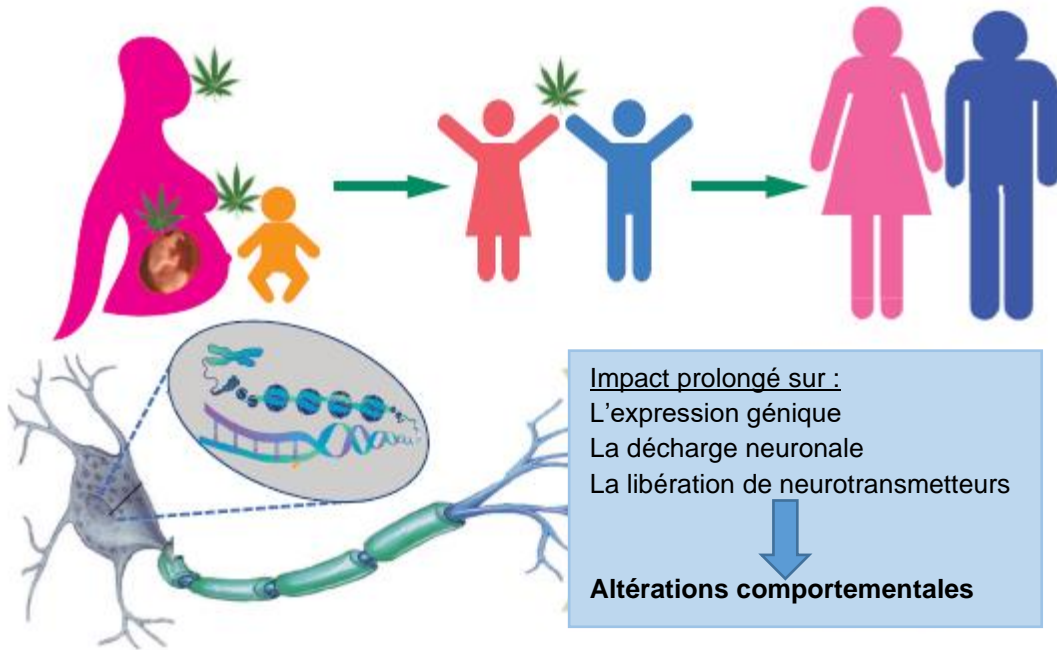


Figure 4 L'exposition au cannabis pendant les périodes de développement prénatal et périnatal et à l'adolescence exerce des effets prolongés sur les processus neuronaux adultes qui sous-tendent les comportements liés à la vulnérabilité psychiatrique (D'après Hurd et coll. 2019) [31].



Pour copie certifiée conforme

Professeur Jean François ALLILAIRE
Secrétaire perpétuel