



CSFT 2021

15^e
Congrès
de la Société
Francophone
de Tabacologie

25 & 26 novembre 2021

Sortir du tabac :
une priorité pour tous !



Cannabis et épigénétique

Pr. Alain DERVAUX, MD, PhD, HDR

alain.dervaux@universite-paris-saclay.fr

alain.dervaux@eps-etampes.fr

-
- **Service D'Addictologie, EPS Barthélemy Durand, 91152 Etampes.**
- **Université Paris-Saclay. www.universite-paris-saclay.fr/**
- **Laboratoire de recherche PSYCOMADD, Hôpital Paul Brousse, Villejuif**



université
PARIS-SACLAY



Conflits d'intérêts: pas dans le cadre de cette présentation

Fabricants ou marchands de cannabis: 0

Intérêts financiers dans une entreprise, propriétaire, dirigeant, employé, participation à un organe décisionnel d'une entreprise	0
Essais cliniques : investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal, co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude	0
Interventions ponctuelles : rapports d'expertise, Interventions ponctuelles : activités de conseil, autres activités régulières dans une entreprise	0
Conférences : invitations en qualité d'intervenant	<ul style="list-style-type: none">• Lundbeck• Indivior• Janssen
Conférences : invitations en qualité d'auditeur	<ul style="list-style-type: none">• Otsuka• Lundbeck• Indivior• Janssen• Camurus
Subventions de recherche, versements substantiels au budget d'une institution	0
Proches parents salariés dans les entreprises visées ci-dessous	0

Contexte

- **Effets nocifs pour la santé à court et moyen terme du cannabis sont bien connus**
- **En particulier les effets cognitifs et psychiatriques**
- **En revanche, son impact à long terme est mal connu**
- **Les modifications épigénétiques induites par les drogues sont étudiées depuis une dizaine d'années**
- **Relativement peu concernent celles induites par le cannabis**

Définition

- **Définition classique trait épigénétique de Waddington :**
- **Phénotype héritable résultant de modifications chromosomiques**
- **Sans altération des séquences d'ADN.**
- **Etude des changements stables et héritables de l'expression des gènes au cours des divisions cellulaires sans modification de la séquence primaire de l'ADN**

Définition

- **L'épigénétique s'applique aux mécanismes qui modifient l'expression des gènes sans affecter leurs séquences**
- **Les modifications épigénétiques sont réversibles**



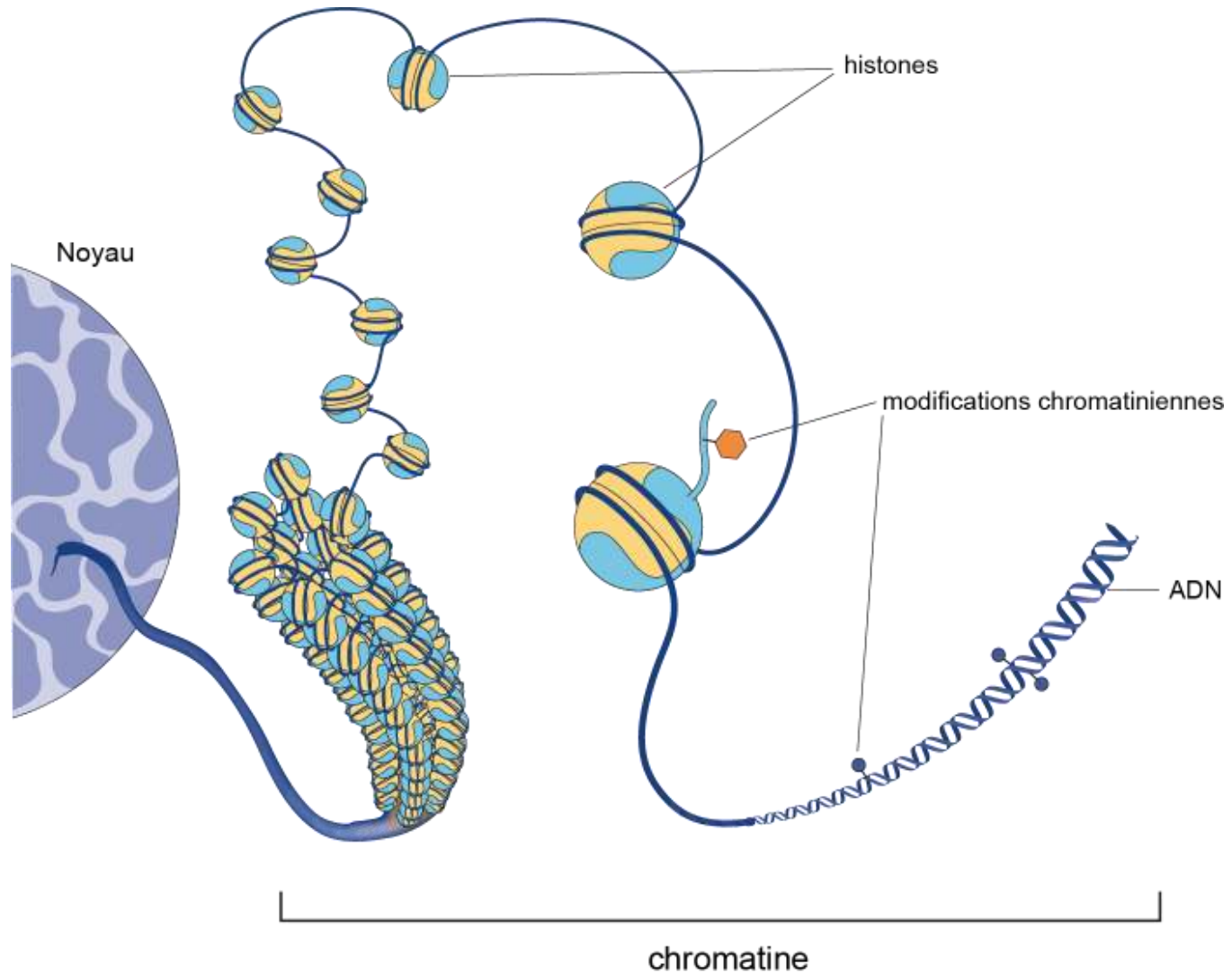
Epigénétique

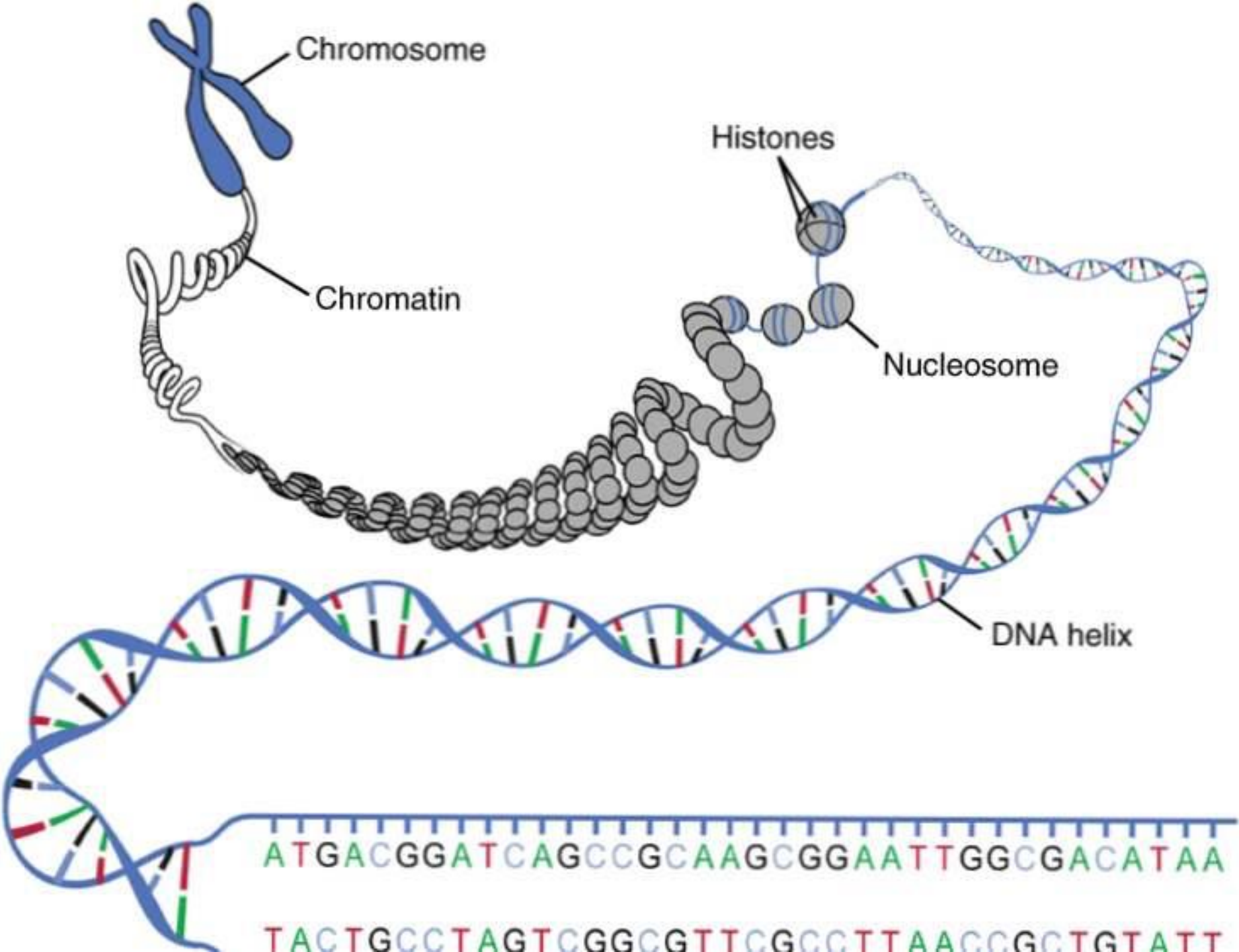
- **Les modifications épigénétiques sont induites par l'environnement :**
 - **Régime alimentaire**
 - **Climat**
 - **Agents polluants**
 - **Tabac**
 - **Alcool**
 - **Drogues**
 - **Infections, toxines**
 - **Hormones, perturbateurs endocriniens**
 - **Etats psychologique, style de vie, stress**
 - **etc**

Définition

- **La molécule d'ADN s'enroule d'abord autour de complexes formés par des protéines nommées histones**
- **Les structures ainsi constituées, les nucléosomes, s'enroulent ensuite sur elles mêmes**
- **Formant ainsi des fibres de chromatine**

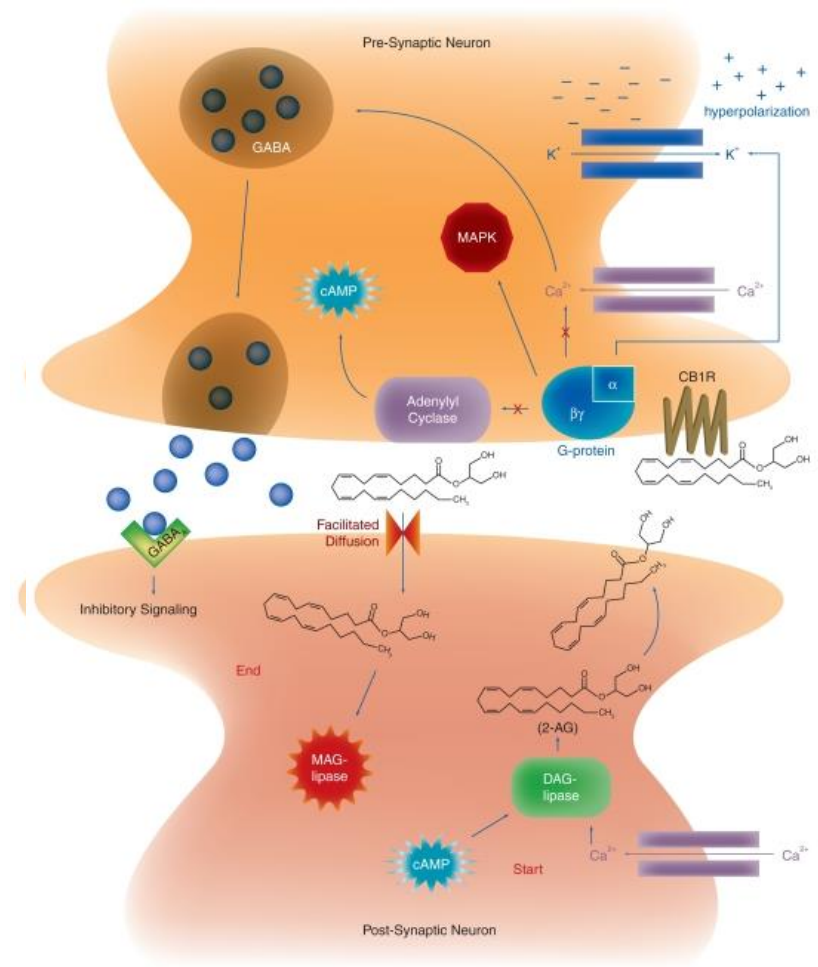
La molécule d'ADN s'enroule d'abord autour de complexes formées par des protéines nommées histones





Systeme endocannabinoïde,

- Parmi les composants du système endocannabinoïde
- Plusieurs études ont exploré la régulation épigénétique du gène **CNR1** qui code le récepteur cannabinoïde **CB1**
- Certaines études ont retrouvé des dysrégulations de l'expression du récepteur **CB1**
- *Szutorisz & Hurd Biol Psychiatry. 2016*



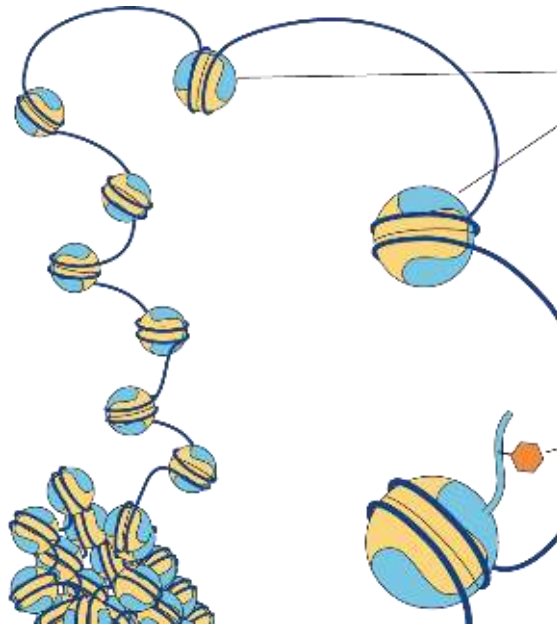
*Seely et al.
Mol Interv. 2011;11:36-51.*

Table 1. Epigenetic Alterations Related to the Effects of Cannabinoids in Different Organisms and Biological Systems

Cannabinoid	Epigenetic Alteration	Biological Target	Associated Effect or Consequence	References
Cannabis	Increased CpG DNA methylation at promoter	Human peripheral blood cells	Negative correlation between CB ₁ R methylation and mRNA levels in schizophrenic cannabis users	(59)
Cannabis	^{Met/Met} <i>COMT</i> gene genotype and promoter CpG DNA methylation	Human adolescent peripheral blood cells	Less likely cannabis dependence and decreased risk of psychosis	(63)
THC ^a	H3K4me3, H3K9me2; Promoter, gene body	Adult rat brain (NAc)	Decreased <i>Drd2</i> gene mRNA levels in response to in utero THC exposure	(32)
THC ^a	H3K9me2, H3K9me3; Promoter, gene body	Adult rat brain (NAc shell)	Increased <i>Penk</i> gene mRNA levels in response to adolescent THC exposure	(33)
THC ^a	CpG DNA methylation at promoters, intergenic regions, especially in gene bodies	Adult rat NAc with parental THC exposure	Altered methylation enriched in genes implicated in synaptic plasticity	(15)
THC	H3K4me3, H3K9me3, H3K27me3, H3K36me3; Promoters, intergenic regions, gene bodies	Differentiating mouse lymph node cells	Genome-wide alterations in histone modifications associated with dysregulated genes and noncoding RNAs	(34)
THC	Increased <i>HDAC3</i> expression	Human trophoblast cell line BeWo	Gene dysregulation during placental development	(72)
THC ^a	DNA methylation at CpG islands; miRNAs	Cerebellum and peripheral T cells of simian immunodeficiency virus-infected macaques	Altered DNA methylation, mRNA and miRNA expression profiles	(39)
THC	miRNAs	Mouse myeloid-derived suppressor cells	Altered mRNA, miRNA, and differentiation profile	(37)
THC	miRNAs	Intestine of simian immunodeficiency virus-infected macaques	Altered miRNA profile and intestinal epithelial cell composition	(36)
Exogenous Anandamide	Increased global DNA methylation	Spontaneously immortalized human keratinocytes (HaCaT cell line)	Decreased expression of differentiation-related genes and altered cell differentiation	(53)
Exogenous Anandamide	miRNAs	Mouse lymph node cells	Altered interleukin production and inflammatory response	(38)
HU-210, JWH-133 Cannabinoid Agonists	H3K9me3; Global levels	CB ₁ R- and CB ₂ R-expressing human glioma stem-like cells (U87MG and U373MG lines)	Induction of differentiation, inhibition of gliomagenesis	(31)
HU-210 Cannabinoid Agonist ^a	miRNAs	Adolescent rat brain (entorhinal cortex)	Altered miRNA profile	(80)

Modifications épigénétiques qui régulent l'expression des gènes induites par le cannabis

- Les modifications épigénétiques qui régulent l'expression des gènes induites par le cannabis comprennent :
 - Modification des histones
 - Méthylation de l'ADN : bloque l'expression d'un gène donné.



Modifications épigénétiques qui régulent l'expression des gènes induites par le cannabis

- **Particulièrement importantes lors du développement précoce des individus:**
 - **Grossesse**
 - **Adolescence** *[Szutorisz & Hurd 2016, Costentin 2020, Smith et al 2020]*

Current Environmental Health Reports (2020) 7:325–342
<https://doi.org/10.1007/s40572-020-00275-4>

ENVIRONMENTAL EPIGENETICS (A CARDENAS AND A KUPSCO, SECTION EDITORS)

Cannabis Exposure During Critical Windows of Development: Epigenetic and Molecular Pathways Implicated in Neuropsychiatric Disease

Anna Smith^{1,2} • Farla Kaufman³ • Martha S. Sandy³ • Andres Cardenas^{1,2}

Published online: 22 May 2020

Etudes épigénétiques précliniques : animal



- **Animal : modifications de l'expression des gènes après exposition prénatale au Δ -9-THC ou lors de l'adolescence**
- **Notamment des gènes codant les récepteurs dopaminergiques DRD2 et de la proenképhaline.**
- **Connus comme facteurs de vulnérabilité aux addictions.**
- **Résultats les + marquants : modifications épigénétiques impliquées dans la régulation des interactions entre dopamine et glutamate et dans la transmission glutamatergique [Costentin 2020, Smith et al 2020]**

Exposition au THC à l'adolescence



- **La consommation de cannabis / Δ -9-THC à l'adolescence favorise la consommation d'autres drogues**
- **L'exposition d'un rat adolescent au Δ -9-THC induit une surexpression du gène qui, dans ses neurones striato-pallidaux, code la synthèse de la proenképhaline (Penk)**
- **la proenképhaline précurseur des enképhalines qui stimulent, dans le noyau accumbens les récepteurs opioïdes mu et delta.**

Exposition au THC à l'adolescence



- **→ vulnérabilité à l'addiction aux opioïdes**
- **Qui s'exprime par une auto-administration +++ d'opioïdes**
- **Surexpression liée à une diminution de l'histone H3 dont la lysine 9 est méthylée (H3K9me).**

Exposition au THC à l'adolescence



- Administration de Δ -9-THC à des rats, à la période de leur adolescence = à partir de leur 28ème jour post-natal, tous les 3 jours, 8 injections au total
- Suivie d'une étude de l'architecture morphologique et du profil transcriptionnel de la couche III des neurones pyramidaux du cortex préfrontal [*Miller et al Mol Psychiatry 2019*].
- → Δ -9-THC modifie la maturation normale en induisant un élagage prématuré des épines dendritiques et une atrophie des arborisations dendritiques à la phase précoce de la période adulte.

Maturation cérébrale à l'adolescence

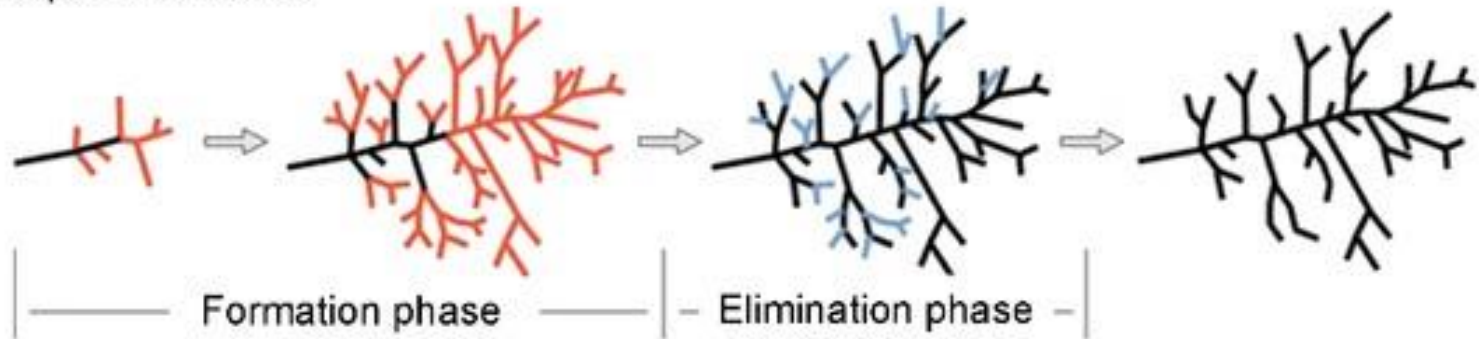
- **Influence du système endocannabinoïde sur le développement des neurones:**
 - **Prolifération**
 - **Migration**
 - **Différentiation**
 - **Morphogenèse et synaptogenèse des neurones**
 - **Arborisation dendritique**
 - **Elongation et migration axonale**



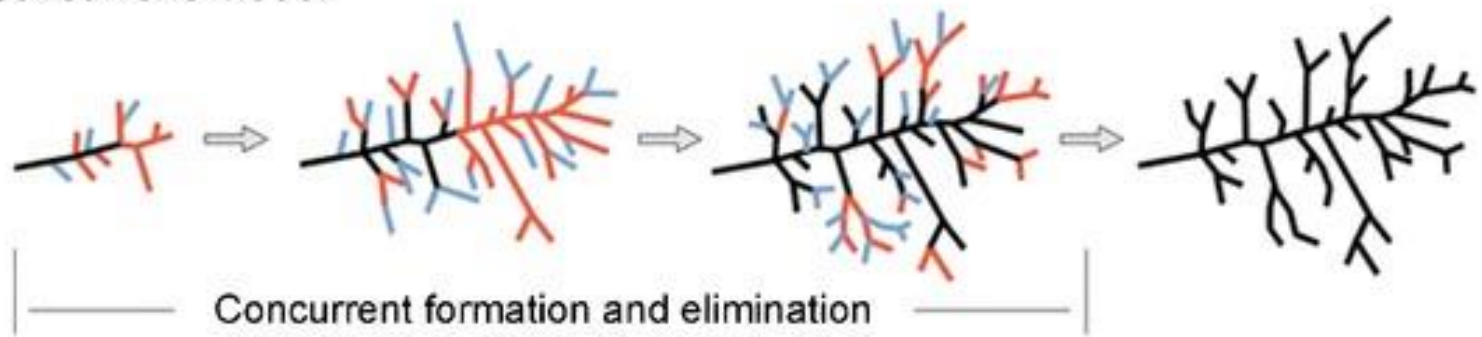
Elagage synaptique

↳ de la substance grise en rapport avec le phénomène d'élagage synaptique: 30 000 synapses disparaissent par seconde durant la période de l'adolescence (*Holzer 2011*)

Sequential model



Concurrent model



— New branch — Eliminated or transient branch — Stable branch

Exposition au THC à l'adolescence



- Ces modifications morphologiques et transcriptionnelles de la trajectoire des neurones pyramidaux du cortex préfrontal pourraient accroître la vulnérabilité aux troubles psychiatriques : Autisme, TDAH, Schizophrénie *[Smith et al 2020]*
- Autres modifications épigénétiques : modifications des récepteurs glutamatergiques, gabaergiques, de protéines impliquées dans la plasticité synaptique, etc.
- Favorise les consommations de drogues des adolescents héritiers de ces traits épigénétiques, des parents consommateurs de cannabis

Etudes épigénétiques cliniques

- **A 20ème semaine de grossesse, chez des mères déclarant consommer du cannabis, confirmée par la présence de THC dans les urines et dans le méconium**
- **Comparés à ceux issus de mères non-consommatrices de cannabis**
- **Groupe consommateur de cannabis :**
 - **↘ ARNm codant les récepteurs dopaminergiques D2**
 - **↘ Densité des récepteurs D2 dans noyau accumbens**
- **Ce qui favorise la consommation de substances**

Limites des études épigénétiques : Δ -9-THC

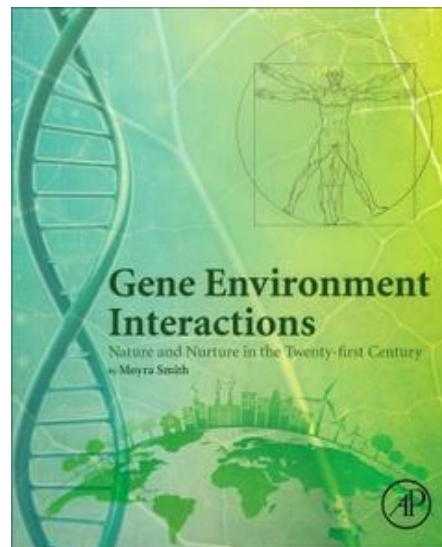


- Mécanismes moléculaires, par lesquels le THC induit des modifications post-traductionnelles des histones : pas encore documentés
- Est-ce un effet du Δ -9-THC ou d'un métabolite, dérivé hydroxylé ou carboxylique ?
- Cela passe-t-il par la stimulation des récepteurs CB1 ou CB2 ?
- Ou de son action directe sur des enzymes d'acétylation ou de méthylation des histones de la chromatine ? [\[Zwiller 2015\]](#)

Limites des études épigénétiques : Δ -9-THC



- Réducteur de centrer l'explication des effets différés du Δ -9-THC sur la modification de l'expression d'1 seule cible : ici les récepteurs dopaminergiques D2
- Alors qu'un caractère donné résulte de l'influence de plusieurs gènes, et que différents facteurs interviennent dans la vulnérabilité aux addictions *[Egervari 2018]*



Limites des études épigénétiques : cannabis



- **Principale limite : les consommateurs de cannabis consomment aussi très fréquemment tabac et alcool, ce qui peut biaiser les résultats [Dobs et al 2019]**
- **Méthylation: effets cannabis – marqués que tabac [Osborne et al 2020]**
- **Résultats peuvent être biaisés par les autres cannabinoïdes, une centaine, contenus dans le cannabis**
- **Etudes non réalisées au niveau du système nerveux central, mais sur des échantillons périphériques**

Merci de votre attention

alain.dervaux@eps-etampes.fr
alain.dervaux@universite-paris-saclay.fr

