

# Effets transcriptionnels et épigénétiques des drogues : les avancées

## *Changes of gene expression due to drugs: what's news?*

Cynthia Marie-Claire\*

**Les études menées chez les rongeurs ont permis de mettre en évidence des modulations d'expression de gènes induites par l'exposition aux substances à risque d'abus, dans les structures cérébrales importantes pour la mise en place de la dépendance. De nombreux travaux ont montré que ces modulations sont importantes pour les altérations fonctionnelles qui vont sous-tendre l'état de dépendance. De plus, certaines de ces modifications perdurent après l'arrêt du traitement. Ces dernières années, de nouvelles données publiées dans la littérature ont suggéré que ces modifications d'expressions de gènes, qui deviennent stables dans les neurones, seraient dues à des mécanismes épigénétiques. Ces mécanismes complexes ont été étudiés dans le cas d'exposition aux psychostimulants (cocaïne, amphétamine) mais aussi à l'alcool. Nous proposons ici un rappel des résultats récents obtenus chez les rongeurs et en clinique et une réflexion sur leur possible importance dans la prise en charge des patients.**

*Studies in rodents have shown that exposure to substances of abuse induce gene expression modulations in brain structures important for addiction. Many studies have shown that these modulations are important for the functional alterations underlining addiction. Furthermore, some of these changes persist after cessation of treatment. In recent years new data in the literature have suggested that these changes of gene expression, that become stable in neurons, could be due to epigenetic mechanisms. These complex mechanisms have been studied in the case of exposure to psychostimulants (cocaine, amphetamine), and also alcohol. Here, we will review the recent results obtained in rodent models and clinical studies and consider their possible outcomes in the care of patients.*

## PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES ET ENVIRONNEMENT

Les addictions sont des maladies multifactorielles et polygéniques dont la transmission héréditaire ne répond pas à un modèle mendélien classique. Plusieurs études ont montré le caractère héréditaire de certaines addictions. Cependant, il a également été montré que les facteurs environnementaux sont très importants. La maladie résulte donc de l'interaction entre les prédispositions génétiques de l'individu et son environnement. L'identification des facteurs de vulnérabilité (génétiques et environnementaux) et des modifications neurobiologiques, qui interviennent en réponse à l'exposition chronique à la drogue, sont indispensables pour une compréhension de l'étiologie de la maladie. La recherche fondamentale s'intéresse de plus en plus à la compréhension des modifications cellulaires et moléculaires mises en place dans les

\* Laboratoire de neuropsychopharmacologie des addictions (UMR CNRS 8206, INSERM U705), université Paris-Descartes, faculté de pharmacie, Paris.

dépendances, mais aussi aux mécanismes qui permettraient d'expliquer que certains de ces effets persistent, même après l'arrêt de la drogue. Il est maintenant établi que la prise de drogues (psychostimulants, opiacés, alcool, cannabis, etc.) induit des modifications transcriptionnelles de gènes impliqués dans des fonctions biologiques diverses (cytosquelette, apoptose, transduction du signal, etc.). Ces modifications, à l'origine de changements fonctionnels au niveau des neurones, ont été mises en évidence dans des structures cérébrales importantes pour la mise en place ou l'expression de la dépendance telles que le noyau accumbens, le striatum dorsal, l'aire tegmentale ventrale ou le cortex préfrontal. Il apparaît donc que la prise de drogue va induire un ensemble de modifications cellulaires et moléculaires qui vont contribuer à installer l'état de dépendance. Cependant, les mécanismes permettant de comprendre comment certaines de ces modifications persistent, même après l'arrêt du traitement, ne sont pas encore clairement définis. Dans ce contexte, la découverte que certaines drogues comme les amphétamines, la cocaïne, mais aussi l'alcool, sont capables d'induire

Mis au point  
Mis au point

**Mots-clés :** Cocaïne ; Alcool ; Opiacés ; Épigénétique ; Génomique ; Comportement.

**Keywords :** Cocaine ; Alcohol ; Opiate ; Epigenetics ; Genomics ; Behavior.

des modifications épigénétiques au niveau cérébral dans les modèles animaux de l'addiction, a été une avancée majeure. Cela a fait l'objet d'une première mise au point dans le numéro de juin 2010 du *Courrier des addictions*. Nous allons ici passer en revue les nouvelles avancées dans le domaine des modifications épigénétiques induites dans les addictions.

## ÉPIGÉNÉTIQUE ET DÉPENDANCE

L'épigénétique est l'ensemble des mécanismes qui permettent l'organisation ou la réorganisation de la chromatine, sans altération de la séquence ADN, afin de réguler l'expression de gènes spécifiques, lors de la différenciation, cellulaire par exemple, ou en réponse aux stimuli environnementaux. Les modifications peuvent concerner l'ADN (méthylation au niveau de régions riches en GC des promoteurs), ou les histones (acétylation, phosphorylation, méthylation sur les histones). Les mécanismes mis en jeu ont été détaillés dans le numéro de mai 2009 du *Courrier des addictions*. Il s'agit de modifications réversibles, mais qui peuvent être stables également, et transmises d'une génération à l'autre. Il a été montré que des facteurs épigénétiques contribuent à la vulnérabilité de certaines maladies psychiatriques comme la schizophrénie et la dépression (1, 2). De plus, les mécanismes épigénétiques peuvent moduler l'expression de gènes en réponse à l'environnement. Par ailleurs, certaines des modifications de plasticité neuronale observées dans les modèles animaux de dépendance peuvent être modulées par des modifications épigénétiques. Dans l'hippocampe, une DNA méthyltransférase est importante pour réguler la plasticité synaptique (3, 4). Par ailleurs, l'acétylation des histones a été associée à une diminution de la mise en mémoire (5, 6). Dans le contexte des addictions, l'hypothèse épigénétique est donc particulièrement intéressante, car elle pourrait expliquer les modulations de nombreux gènes en réponse aux drogues, la rémanence très longue, mais aussi la composante héréditaire de cette maladie. Dès 2005, Kumar et al. (7) ont mis en évidence l'induction de modifications épigénétiques par la cocaïne, en aigu et en chronique, chez le rat. Il a également été montré que l'amphétamine, l'alcool et la morphine peuvent induire des modifications épigénétiques chez les rongeurs (8-11). Cependant, c'est dans le cas de la cocaïne et de l'alcool que les études chez les rongeurs sont les plus précises.

# Misg au point Misg au point

## MODÈLES ANIMAUX

Les modifications d'expression de gènes induites par la cocaïne ont pu être reliées à des modifications épigénétiques dans le cerveau de rongeurs (7). De plus, cette drogue régule l'expression ou l'activité de certaines protéines impliquées dans la mise en place des modifications sur histones (12-16) mais aussi des méthylations sur ADN (17). Une étude des histones méthylées et acétylées, réalisée sur l'ensemble du génome dans le noyau accumbens chez la souris, a révélé des modifications après un traitement chronique à la cocaïne au niveau de plusieurs centaines de promoteurs, parmi lesquels Sirt1 et Sirt2. De plus, ces 2 gènes induits par la cocaïne régulent l'auto-administration et la référence de place à cette drogue (18).

Les effets épigénétiques de la cocaïne sur les histones ont un impact comportemental dans les 2 modèles les plus utilisés chez l'animal : la préférence de place et l'auto-administration. Ainsi, l'acétylation des histones est positivement corrélée avec la préférence de place à la cocaïne chez la souris tandis qu'un prétraitement avec cette drogue induit une sensibilisation à la préférence de place induite par la cocaïne chez les souris n'exprimant pas l'histone déacétylase 5 (HDAC5) [7, 13]. Il a par ailleurs été montré, dans un modèle de rechute en préférence de place, que l'inhibition des HDAC facilite l'extinction et atténue la rechute de la préférence de place à la cocaïne (19). Des résultats très intéressants ont été obtenus en auto-administration. Dans ce modèle, l'injection d'inhibiteur d'HDAC diminue la motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne sans modifier l'auto-administration de sucrose (12). Une équipe a également montré que le niveau d'acétylation des histones H3 dans le *shell* du noyau accumbens est corrélé avec le niveau de motivation des animaux à s'auto-administrer de la cocaïne, ce qui n'est pas le cas pour les histones H4 (20).

L'autre drogue dont les effets épigénétiques ont été beaucoup étudiés est l'alcool. Des modifications épigénétiques sur histones et ADN ont été mises en évidence chez les rongeurs (9, 10). Il a été montré que les modifications induites en aigu et en chronique sont différentes et cela dès la deuxième injection (21). Par ailleurs, on a pu corréliser ces modifications aux comportements anxieux accompagnant le sevrage (10). Les modifications les plus importantes interviennent au moment du sevrage, tant au niveau des histones que de certaines enzymes responsables de modifications épigénétiques (22). Il est intéressant de noter que les acétylations sur histones interviennent essentiellement chez les adolescents et favorisent la consommation d'alcool à l'âge adulte (23). Par ailleurs, chez la souris, on a montré que la consommation d'alcool pendant la gestation induit des modifications épigénétiques chez les embryons qui se traduisent par des changements phénotypiques chez les souris adultes (24). Une

étude récente suggère également que l'exposition foetale chez le rat induit une diminution d'acétylation de certaines histones et des modifications d'expression de gènes dans le cervelet des nouveau-nés (25). Avancée majeure qui pourrait avoir des applications cliniques rapidement : la démonstration que non seulement l'exposition foetale induit des modifications épigénétiques (méthylation sur ADN), mais aussi que les malformations induites chez les embryons peuvent être réduites en supplémentant l'alimentation des souris gestantes avec des donneurs de groupes méthyl (acide folique, vitamine B12, etc.) [26].

## CLINIQUE

Il n'y a pas actuellement de données disponibles chez l'homme des effets épigénétiques de la cocaïne. Dans le cas de l'alcool, une hyperméthylation globale chez les patients alcooliques a été mise en évidence (27). Certaines enzymes impliquées dans les modifications épigénétiques sont régulées chez les patients alcooliques (28). Des modifications du niveau de méthylation de l'ADN ont également été mises en évidence au niveau de plusieurs promoteurs (29-32), tout comme la régulation de certains marqueurs dans le sang au cours du sevrage alcoolique (33).

Nous l'avons déjà vu, les modifications épigénétiques sont très sensibles à l'exposition intra-utérine de l'embryon aux facteurs environnementaux. Cependant, comme pour les études génétiques, il est important de tenir compte de l'origine ethnique des patients. Ainsi, il a été montré que les taux de méthylation d'ADN diffèrent selon l'origine ethnique des patients (34). Les avancées récentes montrent que plusieurs drogues peuvent induire des modifications épigénétiques. Cette voie de recherche est particulièrement intéressante, car elle pourrait aider à comprendre comment un changement transitoire dans l'environnement du cerveau (présence d'une drogue) se traduit par des changements à long terme.

Les opiacés, l'une familles de drogues dont les résultats sont les plus attendus, présentent une rémanence des effets addictifs très longue. Il a été montré que la morphine en aigu n'induit pas de modification des histones dans le striatum de souris, mais les réponses transcriptionnelles et comportementales induites par la drogue peuvent être modulées par un inhibiteur de l'acétylation des histones chez les rongeurs (11, 35). Dans ce contexte, il est intéressant de noter que l'analyse au niveau des lymphocytes de la méthylation de l'ADN du promoteur du gène codant pour le récepteur opioïde mu a montré que les anciens héroïnomanes stabilisés sous traitement méthadone présentaient une hyperméthylation au niveau de 2 îlots CpG, ce qui est compatible avec une diminution de l'expression de ces récepteurs (36). Les traitements utilisés sur les patients pourraient donc également induire des modifi-

cations épigénétiques. Cela pourrait ouvrir de nouvelles pistes de recherche particulièrement intéressantes pour la prise en charge de patients.

## PERSPECTIVES

L'étude des modifications épigénétiques induites par les drogues à risque d'abus a permis de proposer un schéma de l'évolution de la consommation. Dans ce schéma, la rencontre avec le produit est supposée être fonction des facteurs de vulnérabilités hérités (mutations de certains gènes...), mais aussi de facteurs environnementaux (stress...) et sociaux. Dès la première prise de produit, des modifications épigénétiques apparaissent, qui vont se modifier avec les prises répétées. Cela va entraîner des modifications transcriptionnelles d'expression de protéines, mais aussi fonctionnelles dans certaines structures cérébrales. Dans le contexte d'expositions répétées, de sevrages et de rechutes, ces modifications vont sous-tendre l'état de dépendance. Les dernières avancées dans ce domaine pourraient donc aider les praticiens à mieux comprendre certains des problèmes majeurs auxquels ils sont confrontés, comme la vulnérabilité des patients, la variabilité des réponses aux traitements mais aussi la complexité de la rémanence.

## Références bibliographiques

1. Petronis A. *The origin of schizophrenia: genetic thesis, epigenetic antithesis, and resolving synthesis.* *Biol Psychiatry* 2004;55:965-70.
2. Mill J, Petronis A. *Molecular studies of major depressive disorder: the epigenetic perspective.* *Mol Psychiatry* 2007;12:799-814.
3. Levenson JM, Roth TL, Lubin FD et al. *Evidence that DNA (cytosine-5) methyltransferase regulates synaptic plasticity in the hippocampus.* *J Biol Chem* 2006; 281:15763-73.
4. Miller CA, Campbell SL, Sweatt JD. *DNA methylation and histone acetylation work in concert to regulate memory formation and synaptic plasticity.* *Neurobiol Learn Mem* 2008;89:599-603.
5. Levenson JM, O'Riordan KJ, Brown KD, Trinh MA, Molfese DL, Sweatt JD. *Regulation of histone acetylation during memory formation in the hippocampus.* *J Biol Chem* 2004;279:40545-40559.
6. Kumar A, Choi KH, Renthal W et al. *Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum.* *Neuron* 2005;48:303-14.
7. Kalda A, Heidmets LT, Shen HY, Zharkovsky A, Chen JF. *Histone deacetylase inhibitors modulates the induction and expression of amphetamine-induced behavioral sensitization partially through an associated learning of the environment in mice.* *Behavioural Brain Research* 2007;181:76-84.
8. Marutha Ravindran CR, Ticku MK. *Role of CpG islands in the up-regulation of NMDA receptor NR2B gene expression following chronic ethanol treatment of cultured cortical neurons of mice.* *Neurochem Int* 2005;46:313-27.
9. Pandey SC, Ugale R, Zhang H, Tang L, Prakash A. *Brain Chromatin Remodeling: a novel mechanism of alcoholism.* *J Neurosci* 2008;28:3729-37.
10. Sanchis-Segura C, Lopez-Atalaya JP, Barco A. *Selective boosting of transcriptional and behavioral responses to drugs of abuse by histone deacetylase inhibition.* *Neuropsychopharmacology* 2009;34:2642-54.

Mis au point  
Mis au point

12. Romieu P, Host L, Gobaille S, Sandner G, Aunis D, Zwiller J. Histone deacetylase inhibitors decrease cocaine but not sucrose self-administration in rats. *J Neurosci* 2008;28:9342-8.
13. Renthall W, Maze I, Krishnan V et al. Histone Deacetylase 5 Epigenetically Controls Behavioral Adaptations to Chronic Emotional Stimuli. *Neuron* 2007;56:517-29.
14. Brami-Cherrier K, Lavaur J, Pagès C, Arthur JS, Caboche J. Glutamate induces histone H3 phosphorylation but not acetylation in striatal neurons: role of mitogen- and stress-activated kinase-1. *J Neurochem* 2007;101:697-708.
15. Host L, Dietrich JB, Carouge D, Aunis D, Zwiller J. Cocaine self-administration alters the expression of chromatin-remodelling proteins; modulation by histone deacetylase inhibition. *J Psychopharmacol* 2011;25:222-9.
16. Maze I, Covington HE, Dietz DM et al. Essential role of the histone methyltransferase G9a in cocaine-induced plasticity. *Science* 2010;327:213-6.
17. LaPlant Q, Vialou V, Covington HE et al. Dnmt3a regulates emotional behavior and spine plasticity in the nucleus accumbens. *Nat Neurosci* 2010;13:1137-43.
18. Renthall W, Kumar A, Xiao G et al. Genome-wide analysis of chromatin regulation by cocaine reveals a role of sirtuins. *Neuron* 2009;62:335-48.
19. Malvaez M, Sanchis-Segura C, Vo D, Lattal KM, Wood MA. Modulation of chromatin modification facilitates extinction of cocaine-induced conditioned place preference. *Biol Psychiatry* 2010;67:36-43.
20. Wang L, Lv Z, Hu Z et al. Chronic cocaine-induced H3 acetylation and transcriptional activation of CaMKII $\alpha$  in the nucleus accumbens is critical for motivation for drug reinforcement. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:913-28.
21. Sakharkar AJ, Zhang H, Tang L, Shi G, Pandey SC. Histone deacetylase (HDAC)-induced histone modifications in the amygdala: a role in rapid tolerance to the anxiolytic effects of alcohol. *Alcohol Clin Res* 2011 (sous presse)
22. Qiang M, Denny A, Lieu M, Carreon S, Li J. Histone H3K9 modifications are a local chromatin vent involved in ethanol-induced neuroadaptation of the NR2B gene. *Epigenetics* 2011;6(9).
23. Pascual M, Boix J, Felipe V, Guerri C. Repeated alcohol administration during adolescence causes changes in the mesolimbic dopaminergic and glutamatergic systems and promotes alcohol intake in the adult rat. *J Neurochem* 2009;108:920-31.
24. Kaminen-Ahola N, Ahola A, Maga M et al. Maternal ethanol consumption alters the epigenotype and the phenotype of offspring in a mouse model. *PLoS Genet* 2010;6:e1000811.
25. Guo W, Crossey EL, Zhang L, Zucca S, George OL, Zhao X. Alcohol exposure decreases CREB binding protein expression and histone acetylation in the developing cerebellum. *PLoS One* 2011;6:e19351.
26. Downing C, Johnson TE, Larson C et al. Subtle decrease in DNA methylation and gene expression at the mouse Igf2 locus following prenatal alcohol exposure: effects of a methyl-supplemented diet. *Alcohol* 2011;45:65-71.
27. Bonsch D, Lenz B, Reulbach U, Kornhuber J, Bleich S. Homocysteine associated genomic DNA hypermethylation in patients with chronic alcoholism. *J Neural Transm* 2004;111:1611-6.
28. Bonsch D, Lenz B, Fiszler R, Frieling H, Kornhuber J, Bleich S. Lowered DNMT3b mRNA expression is associated with genomic DNA hypermethylation in patients with chronic alcoholism. *J Neural. Transm* 2006;113:1299-304.
29. Bleich S, Lenz B, Ziegenbein M et al. Epigenetic DNA hypermethylation of the HERP gene promoter induces down-regulation of its mRNA expression in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30:587-91.
30. Bonsch D, Lenz B, Kornhuber J, Bleich S. DNA hypermethylation of the alpha synuclein promoter in patients with alcoholism. *Neuroreport* 2005;16:167-70.
31. Hillemecher T, Frieling H, Hartl T, Wilhelm J, Kornhuber J, Bleich S. Promoter specific methylation of the dopamine transporter gene is altered in alcohol dependence and associated with craving. *J Psychiatr Res* 2009a;43:388-92.
32. Hillemecher T, Frieling H, Lubert K et al. Epigenetic regulation and gene expression of vasopressin and atrial natriuretic peptide in alcohol withdrawal. *Psychoneuroendocrinology* 2009b;34:555-60.
33. Heberlein A, Muschler M, Frieling H et al. Epigenetic down regulation of nerve growth factor during alcohol withdrawal. *Addict Biol* 2011 (sous presse).
34. Zhang FF, Cardarelli R, Carroll J, Fulda et al. Significant differences in global genomic DNA methylation by gender and race/ethnicity in peripheral blood. *Epigenetics* 2011;6:623-9.
35. Mu P, Yu LC. Valproic acid sodium inhibits the morphine-induced conditioned place preference in the central nervous system of rats. *Neurosci Lett* 2007;426:135-8.
36. Nielsen DA, Yuferev V, Hamon S et al. Increased OPRM1 DNA Methylation in Lymphocytes of Methadone-Maintained Former Heroin Addicts. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:867-73.
37. Alarcón JM, Malleret G, Touzani K et al. Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP $\pm$  mice: a model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration. *Neuron* 2004;42:947-59.

## Brèves

### FUMER AUGMENTE LE RISQUE DE MALFORMATIONS FŒTALES

Une méta-analyse rapportant les résultats de 101 études, soit 173 687 cas de malformations et 11 674 332 témoins, a établi clairement que le tabagisme maternel au cours de la grossesse était un facteur de risque accru de certaines malformations fœtales qui s'ajoutent à ceux bien documentés de fausses couches et de mortalité périnatale, d'accouchements prématurés et de faible poids à la naissance : malformations cardiovasculaires, musculosquelettiques, gastro-intestinales, faciales, oculaires, amputations distales des membres et des doigts ou polydactylies, pied-bot, craniosynostose, fentes oro-faciales, anomalies gastro-intestinales, gastroschisis, atrésie anale, testicules non descendus... En revanche, et c'est curieux, le tabagisme maternel semble associé à une réduction du risque d'hypospadias et d'anomalies cutanées et n'aurait "rien à voir" avec les malformations respiratoires, génito-urinaires ou du système nerveux central. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11,7 million controls. *Hum Reprod Update* 2011;17:589-604.

### LE TABAC FAVORISERAIT LA DIVERTICULOSE COLIQUE CHEZ LES FEMMES

Selon une étude suédoise réalisée auprès de 35 809 femmes de 40 à 85 ans, suivies depuis 1997, le tabac favorise la survenue de diverticules coliques symptomatiques : 561 femmes (1,6 %), avec des symptômes ayant justifié l'hospitalisation chez 559 d'entre elles en ont souffert et, après ajustement en fonction des facteurs associés et de l'âge, le risque relatif est apparu augmenté de 20 % chez les anciennes fumeuses et fumeuses actuelles par rapport aux non-fumeuses. Il a été encore majoré parmi les 90 malades qui ont présenté un abcès ou une perforation diverticulaire. Par ailleurs, l'ancienneté et la sévérité du tabagisme aggravent encore ce risque, lequel ne diminue pas vraiment chez les anciennes fumeuses qui fumaient plus de 10 cigarettes par jour et ont cessé de fumer depuis moins de 10 ans. Hjern F, Wolk A, Håkansson N. Smoking and the risk of diverticular disease in women. *Br J Surg* 2011;98:997-1002.

F.A.R.