
Génétique et cannabis

Le cannabis, substance psychoactive illicite la plus consommée, est généralement considéré comme ayant peu de pouvoir addictif ou d'effets secondaires graves. En réalité, la vulnérabilité aux effets du cannabis pourrait varier en fonction du terrain génétique, qui prédétermine à la fois les effets subjectifs ressentis par le sujet après une prise de cannabis et le risque de développer des complications aiguës ou chroniques liées à cette consommation, en particulier les effets psychodysléptiques (ou psychopathogènes), l'abus et la dépendance.

Les études d'épidémiologie génétique ont clairement montré l'existence de facteurs génétiques de vulnérabilité à la dépendance ou à l'abus de substances psychoactives (Duaux et coll., 2000). Elles regroupent des études d'agrégation familiale (Croughan, 1985 ; Rounsaville, 1991 ; Dinwiddie et Reich, 1993), les plus récentes portant sur de grands groupes de patients (Merinkangas et coll., 1998 ; Bierut et coll., 1998), et des études d'adoption (Cadoret et coll., 1986, 1995, 1996) ou de jumeaux (Grove et coll., 1990 ; Tsuang et coll., 1996, 1998 ; Van der Bree et coll., 1998 ; Kendler et Prescott, 1998 ; Kendler et coll., 2000a et b) cherchant à estimer le poids respectif des facteurs environnementaux et génétiques.

La question posée est en effet celle du poids relatif des facteurs de vulnérabilité génétiques - communs au risque de dépendance à une substance quelle qu'elle soit, ou spécifiques au cannabis - et des facteurs environnementaux, en fonction du type de substance ou du mode de consommation. Outre les problèmes de consommation excessive ou de dépendance, la susceptibilité au cannabis pourrait également comporter la vulnérabilité individuelle aux effets subjectifs du cannabis, en particulier psychotomimétiques ou psychotogéniques.

Transmission familiale

L'étude de Bierut et coll. (1998) a analysé la transmission des comorbidités de dépendance à l'alcool, au cannabis, à la cocaïne et au tabac chez 1 212 patients dépendants à l'alcool, issus de l'étude COGA (*Collaborative study on the genetics of alcoholism*) et 2 755 apparentés de 1^{er} degré. Enfin, 217 sujets « contrôles » et 254 de leur apparentés ont été recrutés dans la population générale. La critériologie appliquée est celle du DSM-III-R, qui est plutôt inclusive, puisqu'elle ne requiert qu'un mois de durée des symptômes pour caractériser un abus ou une dépendance. La prévalence de l'abus ou de la dépendance à une substance psychoactive chez les apparentés au 1^{er} degré de sujets dépendants à l'alcool est de 44 %, répartis comme suit : 80 % d'abus ou

de dépendance à l'alcool, 20 % au cannabis, 15 % à la cocaïne et 35 % de fumeurs. Ces prévalences sont largement supérieures à celles observées chez les apparentés au 1^{er} degré de sujets issus de la population générale. L'existence d'une comorbidité alcool-cannabis chez le proposant (1^{er} sujet interviewé de la famille) augmente le risque de dépendance au cannabis chez son apparenté au 1^{er} degré d'un facteur 2, que cet apparenté soit ou non dépendant à l'alcool, suggérant une susceptibilité spécifique au cannabis. Les meilleurs prédicteurs de la dépendance au cannabis chez l'apparenté au 1^{er} degré sont le jeune âge, la dépendance à une substance chez l'apparenté et le sexe (masculin) de l'apparenté. Une fois ces facteurs contrôlés, le meilleur prédicteur est la présence d'une dépendance au cannabis chez les proposants alcoolodépendants. Le fait d'avoir un apparenté consommant une substance est susceptible de faciliter l'accessibilité de son apparenté au 1^{er} degré à la substance ; afin de limiter ce biais d'accessibilité, les analyses ont été confirmées en restreignant les analyses aux sujets ayant été au moins une fois exposés au cannabis.

Les conclusions de cette étude sont que les apparentés des patients alcooliques ont un risque accru de dépendance à une substance ; ceci est observé quel que soit le statut des apparentés vis-à-vis de l'alcool, suggérant que cette augmentation du risque est en partie indépendante de l'alcool. La transmission familiale apparaît à la fois commune aux différentes substances mais également partiellement spécifique.

L'étude de Merikangas et coll. (1998) a porté sur 231 proposants dépendants aux opiacés, à la cocaïne, au cannabis ou à l'alcool, 61 contrôles et 267 de leurs apparentés au 1^{er} degré. Dans cette étude, le taux d'abus ou de dépendance aux « drogues dures » (cocaïne, stimulants) chez les apparentés est d'environ 8 % lorsque le proposant est dépendant au cannabis : ce taux est identique à celui observé dans le cas d'une dépendance du proposant à la cocaïne, inférieur à celui observé lorsque la dépendance concerne les opiacés (14 %) et nettement supérieur aux taux observés en cas d'alcoolisme du proposant (4 %) et dans le groupe contrôle (1,2 %). La prévalence de l'alcoolisme chez les apparentés de proposants dépendants au cannabis ou à l'alcool est augmentée par rapport à ceux dépendants aux opiacés et à la cocaïne. Enfin, la prévalence de la dépendance à la nicotine est augmentée chez tous les apparentés de proposants dépendants à une substance psychoactive quelconque.

Globalement, les apparentés de sujets présentant un trouble addictif ont un risque 4,5 fois supérieur d'avoir eux-mêmes un trouble lié à l'abus de substance. La prévalence d'un abus de substance chez les apparentés de proposants alcooliques avec abus de substances est supérieure à celle d'apparentés de proposants ayant un alcoolisme seul. Inversement, le risque d'alcoolisme chez les apparentés est plus important lorsque le proposant est alcoolique que lorsque l'abus de substance ne concerne pas l'alcool, suggérant une part de vulnérabilité spécifique à l'alcool. Après la prise en compte de facteurs

confondants démographiques ou cliniques, l'alcoolisme et l'abus d'autres substances psychoactives semblent s'agréger indépendamment dans les familles : en effet, on n'observe pas de modification de l'association entre abus de substance chez le proposant et chez les apparentés par la présence d'un alcoolisme chez le proposant, ou encore inversement entre l'alcoolisme chez le proposant et chez les apparentés en fonction de la présence d'un abus de substances chez le proposant. La plus forte association apparaît pour l'abus de substance, qu'il y ait ou non alcoolisme, chez les apparentés de proposants avec abus de substances (*odds ratio* = 7,9) mais il existe une association significative pour l'alcoolisme chez les proposants et les apparentés. Pour chacune des substances psychoactives examinées, l'*odds ratio* le plus élevé est retrouvé pour un abus de la même substance chez le proposant et l'apparenté. Pour le cannabis, l'*odds ratio* est de 5,8, supérieur à celui observé pour l'alcoolisme (4,2).

Cette étude montre donc une augmentation importante (x 8) du risque d'abus de substance chez les apparentés de sujets présentant une dépendance à l'alcool ou à une autre substance psychoactive et confirme l'existence d'une agrégation partiellement spécifique pour le cannabis. Ce risque spécifique est moins important que pour les opiacés (*odds ratio* = 10), mais supérieur à celui observé pour la cocaïne ou l'alcool. Il faut souligner la difficulté de ces études nécessitant de très larges groupes du fait de la fréquence de la comorbidité de la consommation des différentes substances.

Études de jumeaux

La plupart des travaux récents portent sur des paires de jumeaux (homozygotes ou dizygotes) sur lesquelles est recherchée la concordance des troubles liés à la consommation de substance psychoactive. Deux grandes populations ont été étudiées, celle issue du registre des jumeaux des soldats recrutés pour la guerre du Viêtnam (Tsuang et coll., 1996) et celle des jumeaux issus de Virginie (Kendler et coll., 2000a et b).

Ces études permettent la comparaison de la concordance entre jumeaux monozygotes et dizygotes. Elles utilisent un modèle d'analyses statistiques (logiciel LISREL) développé par Neal et Cardon (1992) permettant de mettre en équation le poids respectif (proportion de la variance expliquée) dans l'expression phénotypique de trois facteurs : un facteur génétique additif (héritabilité), un facteur environnemental commun (ou partagé) et un facteur environnemental non partagé (individuel) (Tsuang et coll., 1996). Le modèle complet (à trois facteurs) est comparé à des modèles simplifiés. Le modèle retenu est celui qui, avec le moins de facteurs, permet de rendre compte des résultats observés. Lorsque la corrélation entre jumeaux monozygotes est plus du double de celle de la corrélation entre jumeaux dizygotes, l'existence de

facteurs génétiques non additifs est suggérée. Ces facteurs génétiques pourraient correspondre à des gènes uniques ayant un effet majeur ou à une interaction entre un petit nombre de locus génétiques ; cette possibilité peut être testée statistiquement. Enfin, l'existence d'un contact plus ou moins proche entre les deux jumeaux a été évaluée dans certaines de ces études, mais la fréquence du contact ne semble pas influencer de façon significative le degré de similarité des deux jumeaux pour l'abus de substance.

L'étude de Tsuang et coll. (1996), portant sur 3 372 paires de jumeaux et utilisant les critères du DSM-III-R, montre une prévalence-vie d'environ 10 % pour l'abus ou la dépendance à au moins une substance illicite, 6,6 % pour le cannabis. La concordance entre jumeaux monozygotes pour l'abus ou la dépendance à au moins une substance illicite est de 26 % (22,3 % pour le cannabis), largement supérieure à celle de jumeaux dizygotes (16 %, 14,5 % pour le cannabis)). Le modèle rendant le mieux compte des résultats observés comporte essentiellement deux facteurs (génétique et environnement partagé) expliquant à parts équivalentes la variance.

L'étude de la concordance de l'abus de différentes substances sur cette même population (Tsuang et coll., 1998) montre qu'il existe un facteur commun de vulnérabilité pour l'abus de cannabis, sédatifs, stimulants, héroïne et opiacés et substances psychédéliques. Cette vulnérabilité commune, influencée par des facteurs génétiques, environnementaux partagés et environnementaux spécifiques, ne concerne pas au même niveau chacune des substances étudiées. En ce qui concerne le cannabis, sur les 33 % de la variance liée au facteur génétique, 11 % correspondent à un facteur génétique spécifique. Sur les 30 % de la variance expliquée par le facteur environnemental familial, 12 % correspondent à un facteur spécifique au cannabis : le cannabis se distingue ainsi des autres substances par l'existence d'un facteur environnemental au sein de la famille, qui lui serait spécifique. Enfin, un facteur environnemental non familial partagé (6 % de la variance) est lui aussi spécifique du cannabis.

L'influence de l'interaction gène/environnement sur l'existence de troubles des conduites (TC) et d'une dépendance à l'alcool ou au cannabis a été étudiée sur 1 856 paires de jumeaux monozygotes et 1 479 paires de jumeaux dizygotes de sexe masculin issus de la même cohorte (True et coll., 1999), avec une évaluation des troubles sur la base des critères DSM-III-R. La prévalence du trouble des conduites était de 8 %, celle de la dépendance à l'alcool ou au cannabis de 38 % et 7 %, respectivement. Chez les patients alcooliques, 13 % étaient dépendants au cannabis, contre seulement 3 % chez les sujets non alcoolodépendants. Les troubles des conduites de l'enfant, correspondant à des traits antisociaux, pourraient avoir un lien avec la tendance aux conduites addictives, mais semblent plus souvent associés à l'alcoolisme qu'à la dépendance au cannabis (prévalence de l'alcoolisme 65 % si TC vs 34 % sans TC ; 18 % vs 7 % pour le cannabis). Le poids du facteur génétique dans le trouble des conduites reste controversé : alors qu'il était de 6 % dans une étude menée antérieurement sur cette même cohorte (Lyons et coll., 1997) et de 71 % dans

une étude australienne (Slutske et coll., 1997), il n'est pas retrouvé dans cette étude (True et coll., 1999) ; en revanche, le facteur environnemental familial partagé participe pour près de la moitié de la variance. En ce qui concerne le cannabis, le poids génétique contribue pour près de la moitié à la variance comme facteur génétique spécifique (36 %) mais aussi comme facteur génétique commun à l'alcoolisme (7,6 %). Les facteurs environnementaux comportent 5,4 % de facteurs non familiaux qui se superposent à ceux responsables de l'alcoolisme et 21 % de facteurs environnementaux familiaux partagés avec le risque trouble des conduites et alcoolisme. Ces résultats suggèrent qu'il existe des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux familiaux et non familiaux à l'origine d'une vulnérabilité commune au cannabis et à l'alcool.

Kendler et Prescott (1998) ont étudié 800 paires de jumelles (485 homozygotes, 335 dizygotes) issues du registre de Virginie. Parmi celles-ci, environ 48 % ont un usage simple de cannabis et 7 % un usage intensif. De plus, 8 % présentent, selon les critères du DSM-IV (présence des symptômes pendant au moins un an), un abus de cannabis et environ 2 % une dépendance. La concordance est largement supérieure chez les jumelles monozygotes (environ 47 % pour l'abus et 12 % pour la dépendance) comparée à 15 % et 11 %, respectivement, chez les dizygotes. Le poids respectif des facteurs environnementaux et génétiques dépend du type d'usage du cannabis. Ainsi, l'usage simple dépend à parts presque égales de facteurs génétiques (40 %) et d'un facteur environnemental non familial (35 %), alors que l'usage intensif, l'abus ou la dépendance au cannabis sont essentiellement dépendants de facteurs génétiques (respectivement 79 %, 72 % et 62 %). L'étude réalisée sur 1 193 paires de jumeaux de sexe masculin (708 monozygotes, 490 dizygotes) (Kendler et coll., 2000a), utilisant toujours la critériologie du DSM-IV, montre un taux de prévalence environ deux fois plus élevé que chez les jumelles pour ce qui concerne l'abus (16 %), la dépendance (4 %), ou l'usage intensif (14 %), alors que la prévalence de l'usage simple est à peu près similaire (50 %). La concordance est, là aussi, largement supérieure chez les jumeaux monozygotes par rapport aux jumeaux dizygotes pour l'abus (58 % vs 38 %), la dépendance (28 % vs 9 %) et l'usage intensif (63 % vs 41 %), alors qu'elle est tout à fait similaire pour l'usage simple (73 % vs 71 %). De façon cohérente, le modèle trouve un poids plus important des facteurs génétiques dans l'usage intensif, l'abus et la dépendance (respectivement 84 %, 76 % et 58 %), alors que l'usage relève à la fois de facteurs génétiques, environnementaux partagés et environnementaux spécifiques à parts égales (un tiers chacun). Ces auteurs ne retrouvent pas de facteur environnemental ayant un rôle important dans le déterminisme de la dépendance ou de l'abus au cannabis, contrairement aux résultats de l'équipe de Tsuang. Une part de ces divergences pourrait être liée à l'usage d'une critériologie moins spécifique pour le groupe de Tsuang, où l'étude de l'abus et de la dépendance est souvent mêlée avec des critères de durée inférieure (un mois pour le DSM-III-R).

Les résultats de l'étude de Van der Bree et coll. (1998) sur 188 paires de jumeaux dont l'un des proposants est abuseur ou dépendant à au moins une substance vont dans le même sens. Les prévalences concernant l'usage de cannabis (au moins 10 fois dans l'année) étaient respectivement de 57 % et 51 % chez les hommes et les femmes. Celles concernant l'abus étaient respectivement de 38 % et 35 %, et de 23 % et 27 % pour la dépendance seulement. La part génétique atteint près de 70 % de la variance pour l'abus ou la dépendance au cannabis, s'additionnant à une part environnementale partagée de 24 %.

Une étude menée sur 1 412 paires de jumeaux des deux sexes âgés de 8 à 16 ans s'est intéressée à l'initiation de la consommation de cannabis (Maes et coll., 1999). Selon la même méthodologie d'analyse, les facteurs génétiques n'apparaissent pas avoir un poids significatif dans l'usage de cannabis (actuel ou sur la vie entière), alors que le poids de l'environnement partagé rend compte d'environ 38 % de la variance. Le poids du facteur génétique augmente avec la sévérité de la consommation de substances : de pratiquement nul pour la consommation de tabac ou l'usage d'alcool en famille, il apparaît pour l'usage caché d'alcool ou la consommation de cannabis, avec une concordance légèrement plus élevée chez les jumeaux monozygotes comparés aux jumeaux dizygotes.

Tsuang et coll. (1999) ont étudié les transitions entre les différents niveaux de l'usage d'un toxique sur 3 200 paires de jumeaux interviewés par téléphone. La prévalence de l'exposition au cannabis est de 82 % : 47 % ont déjà consommé, 30 % en ont consommé au moins 5 fois, 21 % en ont consommé régulièrement (au moins une fois par semaine) et 7 % présentent un abus ou une dépendance au cannabis. Comparé aux autres substances psychoactives, le cannabis a le plus fort taux de transition de l'exposition à l'usage, de la première expérience à l'usage répété (> 5 fois) et de l'usage répété vers un usage régulier : les probabilités conditionnelles pour un passage d'un niveau à celui qui lui est juste supérieur sont respectivement de 57 %, 64 % et 70 %. En revanche, le taux de passage d'un usage régulier à un abus ou une dépendance est de 33 % pour le cannabis, alors qu'il est de 56 % pour la cocaïne et de 42 % pour l'héroïne. La décision d'initier une consommation de cannabis quand le sujet est exposé dépendrait de facteurs génétiques (44 %), comme l'est celle de l'initiation d'une consommation de cocaïne ou d'amphétamine. La poursuite de cette consommation apparaît également dépendre de facteurs génétiques (53 % de la variance). En revanche, le poids de la génétique n'apparaît plus significatif lors de la transition vers l'abus ou la dépendance. La contradiction entre ce résultat et des données antérieures pourrait être due à un manque de puissance, du fait de la diminution de la taille du groupe de sujets étudiés au fur et à mesure de l'augmentation des niveaux de consommation. À tous les niveaux de transition, le poids des facteurs environnementaux spécifiques, et non des facteurs environnementaux partagés, apparaît également important pour le cannabis.

Nature du facteur génétique

Les facteurs génétiques concernés peuvent être communs aux différentes substances, ou bien au contraire spécifiques.

En ce qui concerne les facteurs génétiques communs, certains gènes spécifiques des traits de personnalité pourraient être en jeu par le biais du comportement qu'ils déterminent. Ainsi, il a été montré qu'une personnalité antisociale pouvait favoriser la consommation, l'abus ou la dépendance au cannabis (Robins, 1998 ; Scherrer et coll., 1996) ; il en est de même pour l'impulsivité, en population générale comme en population de patients psychiatriques (Liraud et coll., 2000 ; Dervaux et coll., 2001). L'impulsivité pourrait être sous-tendue par des modifications du métabolisme de la sérotonine (Cloninger et coll., 1993) : une association a ainsi été montrée entre un polymorphisme fonctionnel du promoteur du gène codant pour le transporteur de la sérotonine et différentes pathologies associées à l'impulsivité, y compris certaines formes d'alcoolisme (Hallikainen et coll., 1999). La recherche de sensation est également un facteur important augmentant le risque d'usage nocif de substance (Segal, 1977 ; Zuckerman et coll., 1984). Une étude de jumeaux (289 monozygotes et 245 dizygotes) montre une héritabilité d'environ 31 % pour l'usage de cannabis et recherche l'association de l'usage de cannabis avec les conduites à risque. La composante génétique de l'abus de cannabis pourrait être partagée avec certaines conduites à risque (jusqu'à 40 % de la variance). Les conduites à risque étudiées dans ce travail semblent ne pas correspondre à une entité homogène (Miles et coll., 2001). Ce facteur commun aux addictions pourrait également concerner la voie finale commune de l'addiction qui met en jeu les systèmes dopaminergiques, notamment la régulation de la libération de la dopamine au sein du noyau accumbens. Les gènes des systèmes dopaminergiques, en particulier celui du récepteur D3 fortement concentré dans cette région, et les gènes régulant les systèmes dopaminergiques sont des gènes candidats. Il a été montré une association entre le polymorphisme Bal I du gène du récepteur D3 et l'abus de substance chez les patients schizophrènes et chez les toxicomanes ayant une recherche de sensation élevée (Krebs et coll., 1998 ; Duaux et coll., 2000). Ces facteurs génétiques communs pourraient être en relation avec le risque de « première expérience », ou le risque addictogène d'une manière générale. L'accessibilité du cannabis en fait l'une des principales substances recherchées et donc surconsommées.

À l'inverse, les facteurs génétiques spécifiques pourraient concerner les effets subjectifs de la consommation de cannabis mais aussi l'importance de la répercussion de cette consommation sur les systèmes neuronaux, par l'intermédiaire de modifications du métabolisme des endocannabinoïdes ou des réponses cellulaires à l'activation des récepteurs au cannabis. Lyons et coll. (1997) suggèrent qu'il existe une composante génétique dans l'effet subjectif ressenti après consommation de cannabis. Ils ont étudié, sur la cohorte du registre du Viêtnam, 8 169 paires de jumeaux dont 2 513 avaient consommé

plus de 5 fois du cannabis. Les sujets ont été interrogés sur 23 impressions subjectives regroupées par analyse en composantes principales en deux facteurs, positif et négatif. La concordance dans la qualification des effets dans les paires de monozygotes est d'environ 30 % tant pour les effets positifs que négatifs, alors qu'elle est de moins de 10 % pour les jumeaux dizygotes. La modélisation montre un poids du facteur génétique comptant pour 25 % de la variance et un poids plus important de l'environnement non partagé comptant pour 74 % de la variance de l'expression phénotypique.

Un point spécifique de la vulnérabilité au cannabis concerne la vulnérabilité aux effets psychotomimétiques de la substance. Le cannabis induit chez certains sujets des phénomènes de distorsion perceptuelle, voire des hallucinations et des idées délirantes. De plus, il peut provoquer une exacerbation des éléments psychotiques, notamment hallucinatoires, chez certains sujets schizophrènes. La vulnérabilité à ces effets psychotomimétiques pourrait être génétiquement déterminée, puisque les effets subjectifs semblent en partie génétiquement transmis dans les études de jumeaux. En outre, certains arguments plaident en faveur du rôle d'un dysfonctionnement des systèmes cannabinoïdes dans la physiopathologie de la schizophrénie, que la consommation de cannabis pourrait aggraver : une étude prospective menée sur une large cohorte montre ainsi que la consommation de cannabis augmenterait le risque de schizophrénie (Andreasson et coll., 1987). Sur un échantillon relativement modeste, Mc Guire et coll. (1995) montrent que le risque de schizophrénie est dix fois plus élevé chez les apparentés au 1^{er} degré de patients présentant un tableau psychotique aigu sous cannabis que chez les apparentés de patients ayant présenté un trouble psychotique sans consommation de cannabis. Il n'est pas retrouvé d'excès pour d'autres pathologies telles que les troubles bipolaires, les dépressions ou d'autres psychoses atypiques. La conclusion des auteurs est que l'usage de cannabis pourrait être lié à une prédisposition génétique en partie commune avec celle de la schizophrénie.

Études de génétique moléculaire

Le récepteur au cannabis de type 1 (CB1) exprimé dans le système nerveux central a été cloné et plusieurs polymorphismes ont été décrits. Le polymorphisme répété (AAT)n a été étudié dans des populations de sujets toxicomanes (Comings et coll., 1997). Une plus faible fréquence des allèles comportant moins de 4 répétitions a été montrée chez 92 sujets toxicomanes intraveineux (cocaïnomanes et héroïnomanes pour l'essentiel, mais tous abuseurs ou dépendants au cannabis) comparés à une population contrôle (n = 114). L'association est plus particulièrement retrouvée chez les sujets dépendants aux amphétamines, à la cocaïne et au cannabis. Ces résultats sont en accord avec les interactions fonctionnelles réciproques entre les systèmes cannabinoïdes et les systèmes dopaminergiques mésolimbiques. Ils n'ont pas

été répliqués dans une population chinoise de 750 abuseurs d'héroïne *vs* 396 contrôles (Li et coll., 2000). Cette association n'a pas non plus été retrouvée dans une population de 82 sujets toxicomanes caucasiens comparés à des contrôles (Krebs et coll., communication personnelle).

Une première étude du polymorphisme (AAT)n du récepteur CB1 chez les schizophrènes (Dawson, 1995) n'avait pas montré de différence entre cette population et une population contrôle, ni de liaison (méthode paramétrique ou non paramétrique) dans la schizophrénie. Une autre étude (Krebs et coll., communication personnelle) menée sur 102 patients *vs* 89 témoins n'a également pas montré de différences chez les schizophrènes pris dans leur ensemble *versus* la population contrôle pour ce même polymorphisme, en accord avec les résultats d'une étude chinoise (Tsai et coll., 2000). En revanche, la répartition des allèles est significativement différente entre les patients schizophrènes chez qui le cannabis n'a vraisemblablement pas joué de rôle dans le déclenchement de leur pathologie, et ceux pour lesquels le cannabis semble avoir précipité le déclenchement du trouble schizophrénique. En effet, un défaut de l'allèle 8 est trouvé chez ces derniers, et non pas chez les autres patients schizophrènes ou les sujets contrôles. En outre, le défaut d'allèle 8 observé chez les patients schizophrènes « susceptibles » au cannabis est aussi significatif comparé à une population de patients toxicomanes non schizophrènes tous exposés et au moins abuseurs de cannabis (Krebs et coll., communication personnelle). Ces résultats suggèrent que l'allèle 8 pourrait être associé à un risque diminué de décompensation psychotique sous cannabis en rapport soit avec une différence fonctionnelle de ce polymorphisme, soit avec une mutation à proximité. Par ailleurs, il a également été montré une association entre un polymorphisme non fonctionnel situé dans l'exon 1 et l'abus de substance dans la schizophrénie (Leroy et coll., 2001).

En conclusion, on retiendra des différentes études de génétique épidémiologique la notion que des facteurs génétiques, environnementaux familiaux et environnementaux spécifiques à la personne déterminent la vulnérabilité à la consommation de cannabis. La part du facteur génétique apparaît plus importante en cas d'abus et de dépendance qu'en cas d'usage simple ou répété. Cependant, les études de transition suggèrent l'influence de facteurs génétiques dès le passage d'une simple exposition au cannabis vers l'usage répété de cannabis et la poursuite de cette consommation (part du facteur génétique aux environs de 40 %). Si un tiers des sujets présentant un usage régulier passent à un abus ou une dépendance, l'analyse ne permet toutefois pas de conclure quant à l'importance du poids génétique dans cette transition. Ces études montrent également qu'une part de la vulnérabilité génétique au cannabis pourrait être commune aux différentes substances, et plus particulièrement à l'alcool. Il faut souligner cependant la difficulté de ces études sur les jumeaux,

qui présentent certaines limitations méthodologiques : entretien téléphonique dans certains cas, et donc évaluation à distance de l'abus ou la dépendance, problèmes liés à l'usage d'une critériologie plus ou moins stringente. Une autre difficulté, quasi incontournable, est l'association de la consommation de plusieurs toxiques chez les sujets explorés, notamment entre l'alcool et le cannabis.

Les facteurs génétiques de vulnérabilité au cannabis semblent comporter des facteurs communs aux autres substances psychoactives et des facteurs qui lui sont spécifiques. Les facteurs génétiques communs aux différentes substances sont vraisemblablement ceux sous-tendant les conduites addictives et les phénomènes de tolérance/dépendance (systèmes dopaminergiques) ainsi que les traits tempéramentaux favorisant l'accès aux substances (impulsivité, recherche de sensation). Les études de génétique moléculaire sur les récepteurs au cannabis ou encore sur les enzymes impliquées dans le métabolisme des endocannabinoïdes sont à ce jour très peu nombreuses et contradictoires. Elles apparaissent pourtant intéressantes pour rechercher l'influence de facteurs spécifiques de vulnérabilité à l'abus ou la dépendance au cannabis ainsi que la vulnérabilité aux effets psychotomimétiques du cannabis. Celle-ci pourrait ne concerner qu'une faible part des personnes exposées, mais elle soulève la question d'une physiopathologie en partie commune avec la schizophrénie.

Marie-Odile Krebs

Responsable de l'EPI 0117 de l'Inserm
« Physiopathologie des maladies psychiatriques,
développement et vulnérabilité »
Hôpital Sainte-Anne, Paris

BIBLIOGRAPHIE

ANDREASSON S, ALLEBECK P, ENGSTROM A, RYDBERG U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987, **2** : 1483-1486

BIERUT LJ, DINWIDDIE SH, BEGLEITER H, CROWE RR, HESSELBROCK V et coll. Familial transmission of substance dependence : alcohol, marijuana, cocaïne, and habitual smoking : a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 982-988

CADORET R, TROUGHTON E, O'GORMAN M, HEYWOOD E. An adoption study of genetic and environmental factors in drug abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1986, **43** : 1131-1136

CADORET RJ, YATES WR, TROUGHTON E, WOODWORTH G, STEWART MA. Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52** : 42-52

CADORET RJ, YATES WR, TROUGHTON E, WOODWORTH G, STEWART MA. An adoption study of drug abuse/dependency in females. *Compr Psychiatry* 1996, **37** : 88-94

426 CLONINGER CR, SVRAKIC NM, PRZYBECK TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 975-990

- COMINGS DE, MUHLEMAN D, GADE R, JOHNSON P, VERDE R et coll. Cannabinoid receptor gene (CNR1) : association with i.v. drug use. *Mol Psychiatry* 1997, **2** : 161-168
- CROUGHAN JL. The contribution of family studies to understanding drug abuse. In : *Studying Drug Abuse*. ROBINS LN, ed. New Brunswick, NJ : Rutgers university press, 1985
- DAWSON E. Identification of a polymorphic triplet repeat marker for the brain cannabinoid receptor gene : use in linkage and association studies of schizophrenia. *Psychiatry Genetics* 1995, **5** : S50-S51
- DERVAUX A, BAYLE FJ, LAQUEILLE X, BOURDEL MC, LEBORGNE MH et coll. Is substance abuse in schizophrenia related to impulsivity, sensation seeking or anhedonia ? *Am J Psychiatry* 2001, **158** : 492-494
- DINWIDDIE SH, REICH T. Genetic and family studies in psychiatric illness and alcohol and drug dependence. *J Addict Dis* 1993, **12** : 17-27
- DUAUX E, KREBS MO, LOO H, POIRIER MF. Genetic vulnerability to drug abuse. *Eur Psychiatry* 2000, **15** : 109-114
- GADZICKI D, MULLER-VAHL K, STUHRMANN M. A frequent polymorphism in the coding exon of the human cannabinoid receptor (CNR1) gene. *Mol Cell Probes* 1999, **13** : 321-323
- GROVE W, ECKERT E, HESTON L, BOUCHARD T, SEGAL N, LYKKEN D. Heritability of substance abuse and antisocial behavior : a study of monozygotic twins reared apart. *Biol Psychiatry* 1990, **27** : 1293-1304
- GYNTHNER LM, CAREY G, GOTTESMAN II, VOGLER GP. A twin study of non-alcohol substance abuse. *Psychiatry Res* 1995, **56** : 213-220
- HALLIKAINEN T, SAITO T, LACHMAN HM, VOLAVKA J, POHJALAINEN T et coll. Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 385-388
- KARKOWSKI LM, PRESCOTT CA, KENDLER KS. Multivariate assessment of factors influencing illicit substance use in twins from female-female pairs. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 665-670
- KENDLER KS, PRESCOTT CA. Cannabis use, abuse, and dependence in a population-based sample of female twins. *Am J Psychiatry* 1998, **155** : 1016-1022
- KENDLER KS, KARKOWSKI LM, COREY LA, PRESCOTT CA, NEALE MC. Genetic and environmental risk factors in the aetiology of illicit drug initiation and subsequent misuse in women. *Br J Psychiatry* 1999, **175** : 351-356
- KENDLER KS, KARKOWSKI LM, NEALE MC, PRESCOTT CA. Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Arch Gen Psychiatry* 2000a, **57** : 261-269
- KENDLER KS, MYERS J, PRESCOTT CA. Parenting and adult mood, anxiety and substance use disorders in female twins : an epidemiological, multi-informant, retrospective study. *Psychol Med* 2000b, **30** : 281-294

KITTLER JT, GRIGORENKO EV, CLAYTON C, ZHUANG SY, BUNDEY SC et coll. Large-scale analysis of gene expression changes during acute and chronic exposure to Delta9- Δ^9 -THC in rats. *Physiol Genomics* 2000, **3** : 175-185

KREBS MO, SAUTEL F, BOURDEL MC, SOKOLOFF P, SCHWARTZ JC et coll. Dopamine D3 receptor gene variants and substance abuse in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 337-341

KREBS MO, LEROY S, DUAUX E, BOURDEL MC, GORWOOD P et coll. Cannabis sensitivity in schizophrenia and cannabinoid receptor type 1 gene variants (soumis)

LEROY S, GRIFFON N, BOURDEL MC, LOO H, OLIÉ JP et coll. Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB1) : association study using a single base polymorphism in the coding exon 1. *Am J Med Genetics*, 2001 en révision

LI T, LIU X, ZHU ZH, ZHAO J, HU X et coll. No association between (AAT)_n repeats in the cannabinoid receptor gene (CNR1) and heroin abuse in a Chinese population. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 128-130

LIRAUD F, VERDOUX H. Which temperamental characteristics are associated with substance use in subjects with psychotic and mood disorders ? *Psychiatry Res* 2000, **93** : 63-72

LYONS MJ, TOOMEY R, MEYER JM, GREEN AI, EISEN SA et coll. How do genes influence marijuana use ? The role of subjective effects. *Addiction* 1997, **92** : 409-417

MAES HH, WOODARD CE, MURRELLE L, MEYER JM, SILBERG JL et coll. Tobacco, alcohol and drug use in eight- to sixteen-year-old twins : the Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development. *J Stud Alcohol* 1999, **60** : 293-305

MCCAUL ME. Substance abuse vulnerability in offspring of alcohol and drug abusers. *Nida Res Monogr* 1998, **169** : 188-208

MCGUE M, ELKINS I, IACONO WG. Genetic and environmental influences on adolescent substance use and abuse. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 671-677

MCGUIRE PK, JONES P, HARVEY I, WILLIAMS M, MCGUFFIN P, MURRAY RM. Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophr Res* 1995, **15** : 277-281

MERIKANGAS KR, STOLAR M, STEVENS DE, GOULET J, PREISIG MA et coll. Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 973-979

MILES DR, VAN DEN BREE MB, GUPMAN AE, NEWLIN DB, GLANTZ MD, PICKENS RW. A twin study on sensation seeking, risk taking behavior and marijuana use. *Drug Alcohol Depend* 2001, **62** : 57-68

NEALE MC, CARDON LR. Methodology for genetic studies of twins and families. Norwell, MA : Kluwer, 1992

ROBINS LN. The intimate connection between antisocial personality and substance abuse. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998, **33** : 393-399

ROUNSAVILLE BJ, KOSTEN TR, WEISSMAN MM, PRUSOFF B, PAULS D et coll. Psychiatric disorders in relatives of probands with opiate addiction. *Arch Gen Psychiatry* 1991, **48** : 33-42

- SCHERRER JF, LIN N, EISEN SA, GOLDBERG J, TRUE WR et coll. The association of antisocial personality symptoms with marijuana abuse/dependence. A monozygotic co-twin control study. *J Nerv Ment Dis* 1996, **184** : 611-615
- SEGAL B. Reasons for marijuana use and personality : a canonical analysis. *J Alcohol Drug Educ* 1977, **22** : 64-67
- SLUTSKE WS, HEATH AC, DINWIDDIE SH, MADDEN PA, BUCHOLZ KK et coll. Modeling genetic and environmental influences in the etiology of conduct disorder : a study of 2,682 adult twin pairs. *J Abnorm Psychol* 1997, **106** : 266-279
- TRUE WR, HEATH AC, SCHERRER JF, XIAN H, LIN N et coll. Interrelationship of genetic and environmental influences on conduct disorder and alcohol and marijuana dependence symptoms. *Am J Med Genet* 1999, **88** : 391-397
- TSAI SJ, WANG YC, HONG CJ. Association study of a cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism and schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2000, **10** : 149-151
- TSUANG MT, LYONS MJ, EISEN SA, GOLDBERG J, TRUE W et coll. Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence : a study of 3,372 twin pairs. *Am J Med Genet* 1996, **67** : 473-477
- TSUANG MT, LYONS MJ, HARLEY RM, XIAN H, EISEN S et coll. Genetic and environmental influences on transitions in drug use. *Behav Genet* 1999, **29** : 473-479
- TSUANG MT, LYONS MJ, MEYER JM, DOYLE T, EISEN SA et coll. Co-occurrence of abuse of different drugs in men : the role of drug-specific and shared vulnerabilities. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 967-972
- VAN DEN BREE MB, JOHNSON EO, NEALE MC, PICKENS RW. Genetic and environmental influences on drug use and abuse/dependence in male and female twins. *Drug Alcohol Depend* 1998, **52** : 231-241
- ZUCKERMAN M, BALLENGER JC, POST RM. The neurobiology of some dimensions of personality. *Int Rev Neurobiol* 1984, **25** : 391-436