

Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le 18 octobre 2017 par

Tristan KRETZSCHMAR

né(e) le 21 janvier 1988, à Clamart

EPIGENETIQUE DES TROUBLES DE L'HUMEUR :

Revue de la littérature

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jean-Pierre CLEMENT

Président

Mme le Professeur Catherine YARDIN

Juge

M. le Professeur Nicolas PICARD

Juge

M. le Docteur Karine DURAND

Juge

M. le Docteur Faraj TERRO

Juge

M. le Docteur Éric CHARLES

Directeur de thèse et Membre invité





Université de Limoges

Faculté de Médecine

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le 18 octobre 2017 par

Tristan KRETZSCHMAR

né(e) le 21 janvier 1988, à Clamart

EPIGENETIQUE DES TROUBLES DE L'HUMEUR :

Revue de la littérature

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jean-Pierre CLEMENT

Président

M. le Professeur Nicolas PICARD

Juge

Mme le Professeur Catherine YARDIN

Juge

M. le Docteur Faraj TERRO

Juge

M. le Docteur Karine DURAND

Membre invité

M. le Docteur Éric CHARLES

Directeur de thèse et Membre invité



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L.
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL



DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE

NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
MURAT Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TCHALLA Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel
DUMOITIER Nathalie

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique
PREVOST Martine

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2015 au 31.08.2017

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

MERLE Louis du 01.09.2015 au 31.08.2017

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2017

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2017

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Le 1^{er} septembre 2016



Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2015

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BLANC Philippe	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
CHUFFART Etienne	ANATOMIE
DONISANU Adriana	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
FAYE Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE
KASPAR Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MANCIA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MATHIEU Pierre-Alain	ANATOMIE (Service d'Orthopédie-Traumatologie)
LOMBEL Guillaume	IMMUNOLOGIE
SERENA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ARDOUIN Elodie	RHUMATOLOGIE
ASSIKAR Safaë	DERMATO-VENEREOLOGIE
BIANCHI Laurent	GASTROENTEROLOGIE (A compter du 12 novembre 2015)
BORDES Jérémie	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
BOURMAULT Loïc	OPHTALMOLOGIE
BUISSON Géraldine	PEDOPSYCHIATRIE
CASSON-MASSELIN Mathilde	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
CAZAVET Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
CHAPELLAS Catherine	REANIMATION
CHATAINIER Pauline	NEUROLOGIE



CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COSTE-MAZEAU Perrine	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (Surnombre du 1er novembre 2015 au 20 février 2016)
CYPIERRE Anne	MEDECINE INTERNE A
DAIX Thomas	REANIMATION
DIJOUX Pierrick	CHIRURGIE INFANTILE
DOST Laura	OPHTALMOLOGIE
EVENO Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
GANTOIS Clément	NEUROCHIRURGIE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GONZALEZ Céline	REANIMATION
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
HOUMAÏDA Hassane	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE (A compter du 02 novembre 2015)
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE
KENNEL Céline	HEMATOLOGIE
LACORRE Aymeline	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAVIGNE Benjamin	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LE BIVIC Louis	CARDIOLOGIE
LE COUSTUMIER Eve	MALADIES INFECTIEUSES
LEGROS Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LERAT Justine	O.R.L.
MARTIN Sylvain	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
MATT Morgan	MALADIES INFECTIEUSES
MESNARD Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE



MONTCUQUET Alexis	NEUROLOGIE
PAPON Arnaud	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
PETITALOT Vincent	CARDIOLOGIE
PONTHIER Laure	PEDIATRIE
ROGER Thomas	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE
SCOMPARIN Aurélie	O.R.L.
TAÏBI Abdelkader	CANCEROLOGIE
TRIGOLET Marine	PEDIATRIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

RUDELLE Karen

CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE

(du 1er novembre 2015 au 31 octobre 2016)

LAUCHET Nadège

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

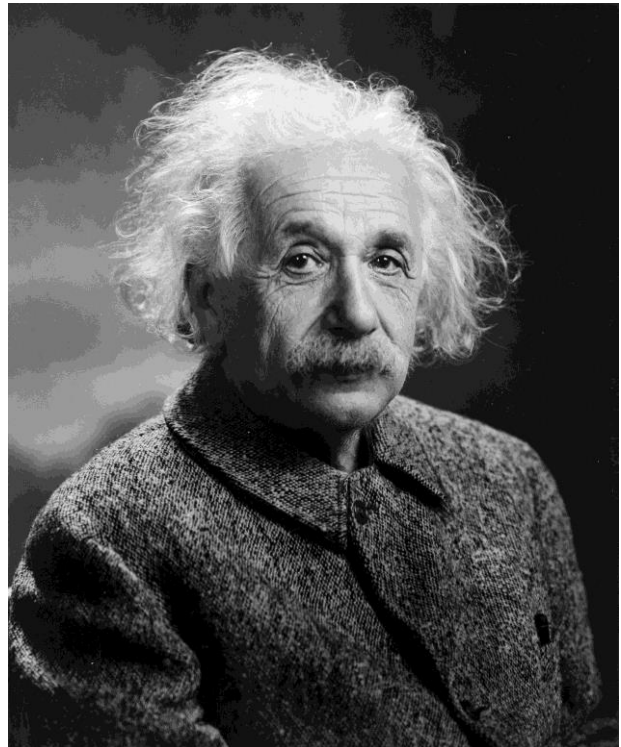
BALLOUHEY Quentin
CHIRURGIE INFANTILE
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)



"If you can't explain it to a six year old, you don't understand it yourself."

Albert Einstein



Remerciements

Je remercie en premier lieu le docteur **Eric Charles**, pour avoir accepté de présider ma thèse malgré son sujet ardu. Pour sa disponibilité sans faille malgré ma gestion toute personnelle des délais et de l'organisation. Et bien sûr pour son enseignement et sa bonne humeur et son entrain communicatifs au cours des 6 mois passés dans son service. Ainsi que d'avoir fait tout ce qui était possible pour organiser une étude clinique d'épigénétique à Esquirol. (Bientôt j'espère).

Je remercie le **Professeur Jean-Pierre Clément** pour son implication zélée dans la formation des internes de psychiatrie. Pour avoir accepté avec un grand sourire que je fasse mon travail de thèse sur l'épigénétique même si je n'allais pas pouvoir faire d'étude clinique. Pour ses encouragements continus et de m'avoir fait confiance pour prendre un des postes de chef de clinique de son service.

Je remercie bien-sûr tous les membres de mon jury d'avoir accepté si facilement d'évaluer ce travail : **Professeur Catherine Yardin, Karine Durand, Nicolas Perrin et Faraj Terro**. J'espère vous avoir intéressé.

Je remercie l'ensemble des praticiens hospitaliers du Centre hospitalier Esquirol avec une pensée particulière pour : (dans l'ordre chronologique)

Benjamin Calvet pour être venu à ma rescousse lors de ma première semaine de stage.

Les **médecins du pôle d'addictologie** pour leurs enseignements précieux et indispensables au quotidien du psychiatre. Sans oublier le **Dr Paul Carrier** et ses réponses détaillées sur la prise en charge de la cirrhose.

Les **médecins du pôle de pédopsychiatrie**, qui ont su rester professionnels et soutenant malgré le contexte difficile de cette période. Je ne remercie pas le concept de « rénovation complète des locaux sur site occupé ».

Les médecins de l'unité Delay II pour leur disponibilité sans faille auprès des patients de la filière psychose aigue. Les enseignements théoriques et pratiques du **Dr Anne-Catherine Dumont** en matière de schizophrénie, trouble bipolaire et escalade en falaise. La démarche scientifique du **Docteur Matthieu Parneix**, son intérêt communicatif pour les sciences et la culture générale et son envie d'enseigner.

Les docteurs **Agnès Roume** et **Eric Charles** (j'espère qu'il sera satisfait d'apparaître deux fois dans les remerciements) avec qui j'ai pu apprendre les rouages du pavillon ouvert.

Les docteurs **Fabien Lescure** et **Emilie Reynier-Legarçon** pour m'avoir fait confiance tout en restant disponibles durant ce semestre à l'Equipe Ambulatoire de Proximité. Mention spéciale au docteur Lescure pour sa capacité (ahurissante) à enchaîner dix consultations de qualité ! en une demi-journée tout en prenant le temps de présenter chaque situation à l'interne.

Les docteurs **Emilie Legros** et **Jean-François Therme** auprès de qui j'ai appris (et pris goût) à la psychiatrie de liaison au CHU. Je ne remercie pas le Dr Emilie Legros pour son travail exceptionnel pendant son clinicat à la liaison car maintenant que je reprends son poste, il va être difficile d'être à la hauteur. Mention également aux médecins du CHU avec qui j'ai eu et continuerai d'avoir des échanges aussi variés qu'enrichissants.

De nouveaux les **médecins du pôle de pédopsychiatrie** à la liaison de l'hôpital mère-enfant. Pour leur bienveillance et leurs enseignements auprès des internes de pédopsychiatrie qui en ont bien besoin. Mention spéciale au **Dr Meynard** pour sa disponibilité hors pair et à qui je souhaite tout le bonheur possible pour les événements à venir.

Je remercie également les psychiatres et internes du centre hospitalier Charles Perrens à Bordeaux chez qui je suis allé en stage d'externe et auprès de qui a germé mon envie de faire de la psychiatrie et où j'ai pu constater qu'il y avait encore des endroits où les externes étaient considérés comme des êtres humains.

Le bien-être au travail dépendant beaucoup de ses collègues,

Je remercie les soignants avec qui j'ai pris plaisir à travailler. Notamment **Jean Sabatier** (solide et fragile à la fois), **Rémi Bourleau**, **tous les soignant(e)s de Delay II** avec qui j'ai passé un excellent semestre (même si **Arnaud Fernandes** est mauvais au football), **l'équipe ambulatoire et les soignants des CMP**, **l'équipe de Bellevue** (de très bon moments), **Stéphanie Malinvaud**, **David Faure** (même si ses techniques de combat sont mesquines), l'équipe de **Widlöcher** et tous les autres.

Je remercie bien sûr aussi les assistantes sociales qui font un travail difficile et indispensable, parfois soumises aux assauts entomologiques. Mention spéciale à **Maryse Gaudron-Laffite** pour son dévouement et sa disponibilité.

Je remercie les différentes secrétaires avec qui j'ai travaillé et sans qui le psychiatre serait bien dépourvu : **Sandrine** et **Delphine Papi** dont la bonne humeur retentit jusqu'au fond du couloir ! Bien évidemment je remercie **Sandrine Mazard** pour sa disponibilité hors norme.

Passons maintenant aux co-internes :

Thomas Chassang pour ses conseils, notamment à la liaison, son amitié et de m'avoir initié au wakeboard. Benjamin Lavigne pour son amitié et nos longues discussions à l'internat sur un plan scientifique et « d'un point de vue institutionnel ». **Guillaume Lourmière** pour sa bonne humeur et ses exploits sportifs de repos de garde « ça fait trois heures qu'on grimpe, on devrait y aller mollo. Oh une 7a en dévers ! je vais la faire en tête et on y va ». **Marion Boulesteix** pour ces 6 mois passés ensemble. **Aurélie Bouthier** « D'accord on fait la présentation clinique ensemble mais par contre on gagne le premier prix ». **Henri Anzieux**, toujours prêt à aider. **Charles Nicomède**, capable d'identifier un rapace nocturne en un clin d'œil. L'équipe de soccer de l'internat et les internes qui se dévouent chaque année pour gérer l'association.

Je remercie chaleureusement mes parents **Catherine et Christoph Kretzschmar** pour leur amour, le soin et les efforts qu'ont représenté mon éducation. De m'avoir communiqué leur goût pour les sciences, la culture, même si de manière générale à 8 ans visiter chaque église romane que l'on croise en vacances ne fait pas partie de ses priorités. De m'avoir fait réviser les cours rébarbatifs de la première année de médecine mais surtout de m'avoir inculqué la nécessité de veiller au bien-être d'autrui. De m'avoir soutenu tout au long de mes études. Avec qui nous avons passé et passons toujours de très bons moments. Je remercie bien sûr ma petite sœur **Elsa Kretzschmar** (bon courage pour tes études !) et mon petit frère **Sylvère Kretzschmar** (j'attends avec impatience le prochain court-métrage !).

Je remercie mes grand-parents, **Georges Bousel** pour ses connaissances encyclopédiques, de m'avoir appris tellement de choses différentes, de coder en Pascal à faire la différence entre un frêne et un hêtre, **Micheline Bousel** pour son dynamisme inarrêtable.

Je remercie bien sûr ma compagne **Pauline Maurel** qui donne à ma vie toute sa saveur, rend les moments heureux plus intenses et les moments difficiles plus supportables.



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers.....	4
Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique	9
Remerciements.....	13
Droits d’auteurs.....	16
Table des matières	17
I. Lexique	19
II. Abréviations	23
III. Introduction	24
IV. Troubles de l’humeur	26
IV.1. Trouble bipolaire	26
IV.1.1. Nosographie	26
IV.1.2. Epidémiologie	29
IV.1.3. Héritabilité.....	30
IV.1.4. Facteurs de risque	32
IV.2. Dépression.....	34
IV.2.1. Nosographie	34
IV.2.2. Epidémiologie	38
IV.2.3. Héritabilité.....	38
IV.2.4. Facteurs de risque	38
V. Epigénétique : données générales.....	40
V.1. Définition	40
V.2. Brève Histoire de la génétique et de l’épigénétique	40
V.3. Mécanismes biomoléculaires épigénétiques	45
V.3.1. Evolution des espèces et épigénétique.....	45
V.3.2. Inactivation du chromosome X ou Lyonisation	47
V.3.3. Epissage alternatif	47
V.3.4. Méthylation de l’ADN	48
V.3.5. Condensation de l’ADN et histones.....	49
V.3.6. Micro ARN	51
V.4. Moyens d’étude épigénétique.....	52
V.4.1. Techniques de laboratoires.....	52

V.4.2. Moyens statistiques et types d'études.....	57
VI. Stress, épigénétique et trouble de l'humeur.....	59
VI.1. Stress et épigénétique.....	59
VI.2. Axe Hypothalamo-hypophyso-surrénalien.....	60
VI.3. Gènes impliqués dans la régulation de l'axe HHS.....	63
VI.4. Gènes impliqués dans la neurotransmission cérébrale :.....	66
VI.5. Gènes impliqués dans la plasticité neuronale.....	67
VI.6. En conclusion.....	68
VII. Trouble bipolaire et épigénétique.....	69
VII.1. Facteurs épigénétiques impliqués dans le trouble bipolaire.....	69
VII.1.1. Etudes globales de méthylation de l'ADN.....	69
VII.1.2. Etudes de gènes candidats.....	69
VII.2. Epigénétique et pharmacologie du trouble bipolaire.....	75
VII.2.1. Lithium.....	75
VII.2.2. Valproate et dérivés.....	79
VII.2.3. Thymorégulateurs et modulation des micro ARN.....	81
VII.3. En conclusion.....	81
VIII. Dépression et épigénétique.....	82
VIII.1. Facteurs épigénétiques impliqués dans la dépression.....	82
VIII.1.1. Etudes globales de méthylation de l'ADN.....	82
VIII.1.2. Etudes de gènes candidats.....	83
VIII.2. MicroARN et dépression.....	95
VIII.3. Epigénétique et antidépresseurs.....	96
VIII.4. En conclusion.....	99
IX. Discussion.....	100
X. Conclusion.....	104
Références bibliographiques.....	105
Serment d'Hippocrate.....	123



I. Lexique

ADN-glycosylase = enzyme hydrolysant la liaison entre le désoxyribose et sa base.

Allèle = version variable dans sa séquence nucléotidique d'un même gène.

Amorce (PCR) = courte séquence nucléique complémentaire d'une matrice servant de point de départ à une amplification de l'ADN par réplication.

Apoptose = processus physiologique par lequel une cellule déclenche son autodestruction.

Apoptosome = complexe protéique dont la formation permet la libération de caspases 9 qui interviennent dans l'apoptose.

ATP : Adénosine Tri-Phosphate : nucléotide fournissant l'énergie nécessaire à une réaction chimique biologique lors de son hydrolyse en ADP, Adénosine Di-Phosphate.

Attachement (psychologie) = concept traitant de la relation d'un enfant avec les personnes qui prennent soin de lui.

Autosome = chromosome non sexuel, formant des paires homologues de deux chromosomes d'aspect identique.

Bisphénol A = composé aromatique utilisé dans l'industrie plastique et perturbateur endocrinien supposé.

Blastocyste = stade embryonnaire précoce où se différencient les cellules se destinant à devenir l'embryon et celles allant donner le placenta.

Burn-out = épuisement en réaction à un stress professionnel chronique

Caspase = contraction de *cysteine-aspartic protease*, protéase participant à l'apoptose, la nécrose et l'inflammation.

Centromère = région de contact entre deux chromatides d'un chromosome.

Choline = nutriment essentiel et donneur de groupe méthyl donc indispensable en épigénétique.

Corpuscule de Barr = hétérochromatine correspondant au chromosome X inactivé.

CRISPR-Cas : *Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats Associated Protein* = Système où une endonucléase Cas coupe l'ADN à un endroit précis complémentaire d'une séquence d'AND pouvant être déterminée à l'avance.

Cross-over = recombinaison homologue par enjambement, durant la méiose, deux chromatides de deux chromosomes homologues peuvent échanger du matériel génétique.



Cytoplasme = région entre la membrane et le noyau d'une cellule eucaryote. Il contient les organites.

Désamination = perte d'un groupement amine (NH₂).

Diploïde = se dit d'un organisme dont les chromosomes sont présents par paires.

Drosophile = espèce de mouche historiquement utilisée en génétique en raison de sa facilité d'élevage.

Electroconvulsivothérapie = Application d'un courant électrique à travers le cuir chevelu entraînant une crise de grand mal à but thérapeutique. Alternative aux traitements pharmacologiques dans le traitement de la dépression.

Élément de réponse = courte séquence d'ADN, généralement au niveau d'un promoteur, capable d'être reconnue et liée par un facteur de transcription.

Epigénome = état épigénétique d'une cellule à un instant donné.

Epissage = maturation du pré-ARNm en ARNm par suppression des séquences correspondant aux introns puis mise bout à bout des séquences correspondantes aux exons.

Exocytose = mécanisme de libération par une cellule de larges molécules (comme les neurotransmetteurs) par le biais de vésicules.

Exons = partie d'un gène participant directement au codage d'une séquence protéique.

Gène = séquence d'ADN paramétrant la synthèse d'une protéine.

Génome = ensemble du matériel génétique d'une espèce.

Génotype = ensemble de l'information génétique d'un individu, sa composition allélique.

Germinal (cellule) = cellule formant les gamètes : spermatozoïdes et ovocytes.

Hétérochromosomes (ou hétérosomes) = chromosomes appariés mais d'aspect différents comme les chromosomes sexuels X et Y chez l'homme.

Homozygote = se dit d'un gène représenté par deux allèles identiques sur un même locus par un individu.

Hydrolyse = rupture d'une liaison covalente par l'action d'une molécule d'eau.

Introns = partie d'un gène « non codante », qui ne sera pas traduite.

Kinase = enzyme catalysant une réaction de phosphorylation par l'ajout d'un ion phosphate à une molécule cible à partir de l'ATP.

Knock-out = inactivation totale d'un gène.

Lyonnisation = processus par lequel un des deux chromosomes X de la femelle est inactivé.

Méiose = division cellulaire germinale où les paires de chromosomes homologues sont séparées dans chaque cellule fille.

Méthylmercure = résultat de contamination par le mercure d'un milieu organique comme les plans d'eau par exemple.

Mitose = division cellulaire somatique. L'information génétique des cellules filles et de la cellule mère est identique grâce à la réplication de l'ADN.

Mutation = modification rare, accidentelle ou provoquée d'une séquence nucléotidique.

Nucléation = première étape de la condensation de la chromatine lors de laquelle l'ADN s'enroule autour d'un octamère d'histones.

Phénotype = ensemble des traits observable d'un individu ou d'une partie de celui-ci.

Polymorphisme nucléotidique = SNP pour *Single Nucleotide Polymorphism*, variation d'une seule paire de base du génome entre individus d'une même espèce.

Protéine chaperon = protéine assistant d'autres protéines dans leur maturation et leur repliement tridimensionnel.

Pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) =, bactérie pathogène entraînant des pneumopathies.

Rétrocontrôle = action sur un phénomène en retour de celui-ci. Le rétrocontrôle peut être activateur ou inhibiteur.

Ribosome = complexe composé de protéines et d'ARN qui synthétise les protéines en décodant les molécules d'ARN messager.

Second messenger = molécule permettant la transduction d'un signal de l'extérieur d'une cellule vers l'intérieur de celle-ci.

Sérotonine = neurotransmetteur principalement synthétisé par les neurones du noyau du raphé à partir du tryptophane et se fixant aux récepteurs post synaptiques dans la conduction d'un influx nerveux.

Somatique (cellule) = cellules ne participant pas à la lignée germinale.

Substance blanche = tissus du système nerveux central composés essentiellement de faisceaux de fibres axonales.

Substance grise = tissu du système nerveux central composé essentiellement des corps cellulaires et des dendrites des neurones.

Sumoylation = fixation d'une protéine SUMO (proche de l'ubiquitine) sur une lysine d'une protéine.

Susceptibilité (gène de) = prédisposition = polymorphisme augmentant le risque de développer un phénotype, généralement pathologique.

Striatum ventral = partie du striatum comprenant le noyau accumbens et participant à la régulation des comportements.

Taq polymérase = Enzyme répliquant l'ADN.

Télomère = région hautement répétitive d'ADN à l'extrémité des chromosomes.

Traduction = synthèse des protéines par les ribosomes.

Transcription = synthèse d'une molécule de pré-ARNm puis d'ARNm après épissage.

Translocation (transport nucléo-cytoplasmique) = mécanisme actif de transfert d'une macromolécule entre le noyau et le cytoplasme et vice-versa.

Translocation chromosomique = échange réciproque de matériel génétique entre chromosomes non homologues.

Ubiquitination = modification post-traductionnelle constituant en une fixation d'ubiquitine sur une lysine.

II. Abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

Apaf-1 : *Apoptotic peptidase activating factor 1*, protéine de formation de l'apoptosome

ARN : Acide ribonucléique

BDNF : *Brain-derived neurotrophic factor* (facteur neurotrophique dérivé du cerveau)

CCA : cortex cingulaire antérieur

COMT : Catechol-O-méthyltransferase

DNMT : *DNA methyl-transferase* (ADN méthyl-transférase)

DSM-V : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (manuel nosographique largement utilisé en psychiatrie).

ERK : *Extracellular signal-regulated kinases*

EWAS : *Epigenetic-wide association study* (étude d'association pan-épigénomique)

FKBP5 : *FK506 binding protein 5* (protéine de liaison au FK506)

GABA : acide γ -aminobutyrique = principal neurotransmetteur inhibiteur

GR : *Glucocorticoid receptor* (récepteur aux glucocorticoïdes)

GWAS : *Genome-wide association study* (étude d'association pangénomique)

HAT : *Histone Acetyl Transferase* = enzyme fixant un groupement acétyl à une histone

HDAC : *Histone DeAcetylase* = action inverse de l'HAT

HNMT : *Histone N-Methyl Transferase* = enzyme fixant un groupement méthyl à une histone

HR-melt : analyse de l'ADN par fusion haute résolution

IRS : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine

IRSNa : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

IMAO : Inhibiteur de la MonoAmine-Oxydase

MAO : Monoamine-Oxydase

MAP-kinase : *Mitogen-activated protein kinases* = protéines nécessaires à la mitose

NAc : Noyau accumbens

NPV : noyau paraventriculaire de l'hypothalamus

NR3C1 : Nuclear Receptor Subfamily 3, group C, member 1 = gène du GR

PCR : *Polymerase Chain Reaction* = réaction de polymérisation en chaîne de l'ADN

PI3k : phosphoinositide 3-kinase = protéine de transduction du signal

SNP : *Single nucleotide polymorphism* (polymorphisme nucléotidique unique)

TrkB : *Tropomyosin receptor kinase B* = récepteur membranaire du BDNF

III. Introduction

Les troubles de l'humeur sont des pathologies dont l'impact médico-économique est majeur. Le coût annuel des troubles de l'humeur en Europe s'élève à plus de 100 milliards d'euro (1). Ce coût énorme est expliqué en grande partie par le handicap causé par la maladie, le coût des prises en charge mais aussi ses nombreux coûts indirects (absentéisme professionnel par exemple). La mortalité due à ces pathologies est importante avec une espérance de vie diminuée de 9 ans en moyenne (2). Moins facilement quantifiable, la souffrance entraînée est considérable. Comprendre les mécanismes des troubles de l'humeur et améliorer leur prise en charge est donc une problématique de santé publique primordiale. Les avancées de la science en matière de génétique et notamment les séquençages complets de génomes humains ont permis de confirmer que la génétique ne suffit pas à elle seule à expliquer la physiopathologie des troubles de l'humeur. Il existe des mécanismes de régulation du génome qui sont altérés dans ces pathologies. La branche de la science qui les étudie est l'épigénétique.

Même si les termes d'épigénèse et d'épigénétique sont apparus plusieurs fois dans l'histoire avec des sens différents, l'épigénétique peut se définir actuellement comme l'étude de tous les phénomènes de régulation du génome et de son expression à l'exclusion des modifications de la séquence de celui-ci.

Le nombre d'études épigénétiques explose depuis une dizaine d'années pour plusieurs raisons. Premièrement les découvertes de ce champ de la biologie sont nombreuses et apportent des connaissances jusqu'alors hors de notre portée. Ensuite, les techniques nécessaires à l'étude de l'épigénome se multiplient, se perfectionnent et deviennent de plus en plus abordables financièrement. Certaines d'entre elles ne sont plus uniquement l'apanage des très grands centres. L'ensemble des domaines de la biologie s'intéressent à l'épigénétique : la régulation du génome intervient chez les procaryotes (bactéries et archées) et les eucaryotes (plantes, champignons et animaux). Mais c'est en biologie humaine et plus précisément en médecine que le nombre d'études épigénétiques est le plus important.

La physiopathologie des maladies mentales est encore insuffisamment comprise. L'épigénétique, concernant les phénomènes de régulation du génome est une approche prometteuse dans l'étude des maladies mentales et notamment dans les troubles de l'humeur. Les dépressions unipolaires et le trouble bipolaire ont une étiopathologie particulièrement complexe et intéressante. En effet, les facteurs intervenant dans l'apparition de ces troubles sont nombreux, variés et intriqués. L'interaction gènes-environnement, via

des mécanismes épigénétiques joue un rôle primordial dans l'apparition, l'évolution et le traitement des troubles de l'humeur.

Par conséquent, il existe un nombre grandissant d'études s'intéressant à l'épigénétique des troubles de l'humeur. La réalisation d'une revue de la littérature permet donc de reprendre l'état des connaissances en 2017 sur cette approche novatrice et prometteuse d'étude de pathologies fréquentes, parfois graves et au retentissement important en termes de santé publique que sont les troubles de l'humeur. Une telle revue vise aussi, au-delà de clarifier les connaissances actuelles, à s'interroger sur les perspectives qu'ouvrent ces travaux et à mettre en lumière la pertinence de futurs sujets d'études.

Cette revue de la littérature reprend les articles scientifiques parus jusqu'en juillet 2017 concernant tout phénomène épigénétique étudié dans les troubles de l'humeur. La base donnée utilisée est PubMed/MEDLINE en utilisant les mots-clés suivants : *epigenetics, psychiatry, mood disorder, bipolar, depression, stress, antidepressant, lithium, valporate*.



IV. Troubles de l'humeur

IV.1. Trouble bipolaire

En simplifiant, le trouble bipolaire (anciennement psychose maniaco-dépressive) est une maladie chronique caractérisée par une variation plus ample de l'humeur que la normale. En effet si il est physiologique d'avoir des périodes où l'on est plutôt « triste » et des périodes où l'on se dirait plutôt « heureux », la personne atteinte de trouble bipolaire va alterner des périodes d'*euthymie*, où les variations de l'humeur n'excèdent pas dans leur intensité et leur durée celles retrouvée chez une personne non atteinte (Les périodes de « déprime » ou les périodes où on se sent plus « heureux » qu'à l'accoutumée mais sans retentissement important sur la vie quotidienne sont physiologiques) et des périodes de *dépression caractérisée*, et d'états *hypomaniaques* voire *maniaques*.

Les périodes de dépression ou périodes « basses » sont semblable à celles de la dépression unipolaire et seront caractérisées dans le paragraphe *dépression*. Les périodes « hautes » peuvent être des épisodes maniaques si suffisamment de symptômes sont présent ou hypomaniaques si le tableau est incomplet. La sémiologie de l'épisode maniaque comprend une accélération psychomotrice (agitation, rythme de parole rapide) souvent associée à une certaine désorganisation, une insomnie sans fatigue, des conduites à risques, des idées de grandeur voire des idées délirantes mégalomaniaques ou de persécution. Tout épisode maniaque nécessite une hospitalisation, parfois sous la contrainte dans le but dans un premier temps de protéger le patient des conduites à risques hétéro ou auto-agressives inhérentes à l'état maniaque. Un état hypomaniaque peut relever d'une prise en charge ambulatoire « rapprochée » ou d'une hospitalisation en fonction du contexte.

Il existe plusieurs types de troubles bipolaires suivant l'évolution de la maladie. Les deux plus représentés et plus étudiés sont le trouble bipolaire de type I à partir d'au moins un épisode maniaque dans la vie du patient et le type II avec une alternance de phases de dépression et d'hypomanie. On peut citer aussi la cyclothymie où les cycles sont plus rapides et la dysthymie où les symptômes sont moins intenses mais les définitions sont moins consensuelles.

IV.1.1. Nosographie

En sémiologie psychiatrique, les deux ouvrages principalement utilisés sont le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM pour *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), publié en anglais par l'Association Américaine de Psychiatrie (APA pour *American Psychiatric association*) et la Classification Internationale

des Maladies, dixième édition, la CIM-10, publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé, l'OMS.

IV.1.1.1 Description clinique selon le DSM-V(3)

Il existe deux types principaux de troubles bipolaires selon le DSM-V, ouvrage de référence international pour le diagnostic des pathologies psychiatriques. Le type 1 est caractérisé par au moins un épisode de manie alors que le trouble bipolaire de type 2 est caractérisé par au moins un épisode de dépression et au moins un épisode d'hypomanie. Le DSM-V propose une liste de critères sémiologiques qui doivent être présents en suffisamment grand nombre pour parler d'épisode maniaque.

Critères DSM-V d'un épisode maniaque :

Critère A :

Une période nettement délimitée d'au moins 1 semaine (ou n'importe quelle durée si une hospitalisation est nécessaire) d'humeur anormalement élevée, expansive ou irritable et d'augmentation anormale de l'activité ou de l'énergie dirigée vers un but, de façon persistante, la plus grande partie de la journée, presque tous les jours.

Critère B :

Au cours de cette période de perturbation de l'humeur et d'énergie ou d'activité accrue, 3 (ou plus) des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) sont présents à un niveau significatif et représentent un changement notable par rapport au comportement habituel :

1. Estime de soi exagérée ou idées de grandeur.
2. Besoin réduit de sommeil (p. ex., se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil).
3. Plus grande loquacité que d'habitude ou désir de parler constamment.
4. Fuite des idées ou expérience subjective que les pensées s'emballent.
5. Distractibilité rapportée ou observée (p. ex., l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (sociale, professionnelle, scolaire ou sexuelle) ou agitation psychomotrice (activité sans but).

7. Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables (p. ex., s'engager dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

Critère C :

La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement social ou professionnel ou pour nécessiter une hospitalisation (afin d'éviter de se nuire à soi-même ou aux autres), ou il y a présence de caractéristiques psychotiques (idées délirantes, hallucinations et trouble de la pensée formelle).

Critère D :

L'épisode n'est pas dû aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex. substance donnant lieu à abus, médicament ou autre traitement) ou d'une affection médicale générale.

Critères DSM-5 d'un épisode hypomaniaque :

Ce sont les mêmes critères que pour l'épisode maniaque mais la sévérité de l'épisode n'est pas suffisante pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou social, ou pour nécessiter une hospitalisation. S'il y a des caractéristiques psychotiques, l'épisode est, par définition, maniaque (et non hypomaniaque).

Critères DSM-V d'un épisode de dépression majeure :

Se référer à la description clinique de l'épisode dépressif majeur dans le chapitre dépression.

IV.1.1.2 Description clinique selon la CIM-10 (4)

Le trouble bipolaire selon la CIM-10

F31 : Trouble affectif bipolaire : Trouble caractérisé par deux ou plusieurs épisodes au cours desquels l'humeur et le niveau d'activité du sujet sont profondément perturbés, tantôt dans le sens d'une élévation de l'humeur et d'une augmentation de l'énergie et de l'activité (hypomanie ou manie), tantôt dans le sens d'un abaissement de l'humeur et d'une réduction de l'énergie et de l'activité (dépression). Les épisodes récurrents d'hypomanie ou de manie sont classés comme bipolaires (F31.8). Comprend : maladie, psychose, réaction maniaco-dépressive. À l'exclusion de : cyclothymie (F34.0).

L'épisode maniaque selon la CIM-10

F30.1 : Manie sans symptômes psychotiques : Présence d'une élévation de l'humeur hors de proportion avec la situation du sujet, pouvant aller d'une jovialité insouciante à une agitation pratiquement incontrôlable. Cette élation de l'humeur (euphorie) s'accompagne d'une augmentation d'énergie, entraînant une hyperactivité, un désir de parler, et une réduction du besoin de sommeil. L'attention ne peut être soutenue et il existe souvent une distractibilité importante. Le sujet présente souvent une augmentation de l'estime de soi avec idées de grandeur et surestimation de ses capacités. La levée des inhibitions sociales normales peut entraîner des conduites imprudentes, déraisonnables, inappropriées ou déplacées.

F30.2 Manie avec symptômes psychotiques : Présence, associée au tableau clinique décrit en F30.1, d'idées délirantes (habituellement de grandeur) ou d'hallucinations (habituellement à type de voix parlant directement au sujet), ou d'une agitation, d'une activité motrice excessive et d'une fuite des idées d'une gravité telle que le sujet devient incompréhensible ou hors d'état de communiquer normalement. Sont différenciées : manie avec symptômes psychotiques : congruents à l'humeur, non congruents à l'humeur, stupeur maniaque.

L'épisode hypomaniaque selon la CIM-10

F30.0 : Hypomanie : Trouble caractérisé par la présence d'une élévation légère, mais persistante de l'humeur, de l'énergie et de l'activité, associé habituellement à un sentiment intense de bien-être et d'efficacité physique et psychique. Il existe souvent une augmentation de la sociabilité, du désir de parler, de la familiarité, ou de l'énergie sexuelle et une réduction du besoin de sommeil ; ces symptômes ne sont toutefois pas assez marqués pour entraver le fonctionnement professionnel ou pour entraîner un rejet social. L'euphorie et la sociabilité sont parfois remplacées par une irritabilité ou des attitudes vaniteuses ou grossières. Les perturbations de l'humeur et du comportement ne sont pas accompagnées d'hallucinations ou d'idées délirantes.

IV.1.2. Epidémiologie

La prévalence du trouble bipolaire au cours de la vie se trouve entre 0.5 et 1.5% de la population mondiale. La prévalence du trouble bipolaire de type 1 étant aux alentours de 0.6% et la prévalence du type 2 étant à 0.4%. L'incidence se situe entre 0.3 et 3 pour 10 000 par an (5).

Le premier épisode de trouble bipolaire survient typiquement entre 10 et 30 ans. Le trouble bipolaire est souvent associé à d'autres troubles mentaux comme le trouble de l'usage de l'alcool. Les personnes atteintes de trouble bipolaire ont en moyenne une espérance de vie diminuée de 10 à 20 ans par rapport à la population générale. Le suicide représentant environ 15% des décès et les maladies cardio-vasculaires entre 35 et 40% (6).

L'épidémiologie du trouble bipolaire est assez comparable dans les pays du monde.

IV.1.3. Héritabilité

IV.1.3.1 Etudes d'héritabilité

Les études d'héritabilité s'attachent à identifier les modalités de transmission d'un phénotype entre les générations. Elles permettent d'établir un rapport d'héritabilité qui se situe entre 0%, le caractère n'est jamais transmis et 100% le caractère est toujours transmis.

Les études épidémiologiques de familles, d'adoptions et de jumeaux homozygotes ont apporté de fortes preuves de l'importance de facteurs génétiques étiologiques de la bipolarité. Les études de jumeaux homozygotes n'obtiennent cependant pas 100 % de concordance. On suspecte donc l'existence d'autres facteurs intervenant et notamment des facteurs environnementaux. L'héritabilité du trouble bipolaire est estimée à 0.75 par une méta-analyse (7). Mais jusqu'à présent il n'a pas été possible d'isoler un gène responsable du trouble bipolaire car la transmission est complexe et implique plusieurs gènes différents en interaction entre eux et avec l'environnement. Les approches les plus prometteuses pour identifier les gènes impliqués sont les études globales sur tout le génome ; les GWAS.

IV.1.3.2 Identifications de gènes : GWAS

Les GWAS, pour *Genome-Wide Association Study*, sont des études d'association pangénomiques qui permettent de détecter des associations entre variations alléliques et certains phénotypes. Ces études ont permis d'identifier des mutations de certains gènes statistiquement associés à la présence de la maladie. Cependant elles sont souvent retrouvées chez les sujets sains apparentés également et les sujets atteints n'en sont pas tous porteurs. On parle donc de mutation entraînant une susceptibilité de développer la maladie. Les gènes concernés par ces mutations sont appelés gènes de susceptibilité car lorsque l'allèle identifié est présent chez un individu alors le risque de présenter la maladie est accru.

Ce n'est donc pas la maladie en elle-même qui est transmise mais plutôt une susceptibilité à développer celle-ci. Lorsque cette susceptibilité n'est pas encore établie de façon robuste pour un gène identifié, on parle de gène candidat.

IV.1.3.3 Gènes candidats

Les gènes candidats ainsi identifiés sont ensuite étudiés de façon individuelle pour comprendre le mécanisme à l'origine de l'association statistique entre sa mutation et l'élévation du risque de développer la maladie. Généralement les protéines qu'ils codent sont impliquées dans le fonctionnement du système nerveux central. Les résultats des GWAS à ce jour sur la bipolarité sont résumés dans le tableau suivant :



Tableau des gènes à polymorphisme probablement impliqués dans le trouble bipolaire par GWAS.

Régions candidates	Données actuelles sur leur fonction biologique	Etudes initiales	Etudes de confirmation
DGKH	La Diacylglycérol-kinase transforme les diglycérides en acides phosphatiqués en consommant de l'ATP. Chacun intervenant dans leur propre voie de signalisation. Notamment dans la cascade phosphatidyl-inositol sensible au lithium. La DGKH intervient dans la transmission synaptique (8).	Baum 2008(9)	Non retrouvé de façon significative dans les autres études.
ANK3	L'ankyrine G est une protéine d'adaptation retrouvée sur les segments initiaux d'axones. Elle régule certains canaux sodium voltage-dépendants. Le lithium diminue l'expression de l'ankyrine G chez la souris(10).	Ferreira 2008(11)	Chen 2013 Sklar 2011 Mühleisen 2014
CACNA1C	Code pour la sous-unité alpha du canal calcium voltage-dépendant de type L dont l'expression est diminuée par le lithium chez les souris(10).	Ferreira 2008(11)	Sklar 2011
ODZ4	Code pour une protéine de surface cellulaire de la famille des teneurines. Intervient dans la signalisation de surface et la création de voies neuronales.	Sklar 2011(12)	Mühleisen 2014
Micro ARN : SNOR69, SNOR19 et 19B	Les Micro ARN interviennent dans la régulation de l'expression des gènes. Les snoRNA (small nucleus RNA) régulent la formation du ribosome. Première mention de microARN dans la bipolarité mais implication connue pour d'autres pathologies.	Sklar 2011(12)	<i>Aucune à ce jour</i>
PTGFR	Code pour un récepteur à la prostaglandine F couplé aux protéine G qui est très exprimé dans le cerveau.	Chen 2013(13)	<i>Aucune à ce jour</i>
ADCY2	Code pour une enzyme clé dans le signal AMPc : l'adénylate cyclase 2.	Mühleisen 2014(14)	<i>Aucune à ce jour</i>
Région entre MIR2113 et POU3F2 (homeobox)	MIR2113 code pour un miARN impliqué dans la cognition. POU3F2 code pour un facteur de transcription neuronal	Mühleisen 2014(14)	<i>Aucune à ce jour</i>

IV.1.4. Facteurs de risque

IV.1.4.1 Socio-démographiques

Le trouble bipolaire ayant une héritabilité estimée à 70%, le fait d'avoir des antécédents familiaux de trouble bipolaire est un facteur de risque. La prévalence est équivalente pour les hommes et les femmes (15) mais les hommes sont plus sujets à un début précoce et les femmes plus sujettes aux formes à cycles rapides. Même si l'âge de début est habituellement autour de 20 ans, la maladie peut se déclarer à tout âge même si les formes chez l'enfant sont rares. Toutes les classes sociales sont également atteintes, aucune influence n'a été retrouvée de la profession, du salaire ni du niveau d'éducation sur le risque de développer un trouble bipolaire.

IV.1.4.2 Toxiques

Même si les troubles de l'usage de substances sont une comorbidité fréquente du trouble bipolaire et sont donc plutôt considérées comme une conséquence, plusieurs données font évoquer une augmentation du risque de développer un trouble bipolaire lors de la consommation régulière d'alcool, cocaïne ou cannabis.

IV.1.4.3 Stress

Les événements stressants précoces et lors de la vie adulte comme les traumatismes et les deuils sont des facteurs de risque retenus de développer un trouble bipolaire. De nombreux types d'événements stressants ont été identifiés : difficultés conjugales, changements majeurs (départ du domicile pour les études, changement de statut socio-professionnel par exemple), difficultés familiales, recevoir brutalement de grandes responsabilités (s'occuper d'un enfant ou d'un parent avec une santé précaire), vivre la guerre ou autre période prolongée de stress intense et bien sûr les traumatismes pendant l'enfance.

IV.1.4.4 Rythmes biologiques

Sans être à proprement parler des facteurs de risque, les composants du rythme biologique et en premier lieu le sommeil sont des facteurs d'aggravation ou de déclenchement des épisodes maniaques (16). En effet, le manque de sommeil (à cause d'une activité professionnelle par exemple) favorise la survenue d'épisodes maniaques. Le recouvrement d'un rythme de vie régulier fait partie des traitements indispensables des épisodes aigus et de la prévention d'un nouvel épisode et fait l'objet de plusieurs thérapies du trouble bipolaire.



IV.2. Dépression

En Français, le terme de dépression désigne à la fois l'épisode dépressif et les maladies dépressives chroniques. En psychiatrie on parle donc d'épisode dépressif, pouvant survenir de façon isolée ou intervenir dans le cadre d'une maladie chronique comme le trouble bipolaire ou de dépression chronique unipolaire comme dans la dépression récurrente (au moins deux épisodes en 5 ans) ou la dépression résistante (échec de deux traitements bien conduits). La dépression est donc caractérisée par l'évolution temporelle des épisodes mais aussi en fonction de la présentation clinique. En effet, même si on retrouve certains symptômes de façon quasi-constante comme la tristesse, la présentation peut varier énormément en fonction de l'âge, du tempérament, des comorbidités psychiatriques.

L'épisode dépressif peut survenir en réaction à un facteur déclenchant identifié (facteur de stress, traumatisme, dépression à forme saisonnière...) ou de façon spontanée.

IV.2.1. Nosographie

Comme pour la bipolarité, les références en matière de diagnostic restent le DSM-V et la CIM-10.

IV.2.1.1 Description clinique selon le DSM-V

Les critères A à C représentent un épisode de dépression majeure.

Au moins 5 des symptômes suivants ont été présents durant la même période de deux semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement précédent : au moins un de ces symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir. Remarque : Ne pas inclure les symptômes qui sont clairement attribuables à une autre condition médicale.

Humeur dépressive présente la plus grande partie de la journée, presque tous les jours, comme signalée par la personne (p. ex., se sent triste, vide, désespérée) ou observée par les autres (p. ex., pleure). (Remarque : Chez les enfants et les adolescents, peut être une humeur irritable.)

Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes, ou presque toutes, les activités, la plus grande partie de la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).

Perte de poids significative en l'absence de régime ou gain de poids (p. ex., changement de poids excédant 5 % en un mois), ou diminution ou augmentation de l'appétit

presque tous les jours. (Remarque : Chez les enfants, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.)

Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (observable par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).

Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

Les symptômes entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou d'une autre affection médicale.

L'apparition de l'épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble du spectre schizophrénique et un autre trouble psychotique.

Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou d'épisode hypomaniaque. Remarque : Cette exclusion ne s'applique pas si tous les épisodes similaires à la manie ou l'hypomanie sont induits par une substance ou sont imputables aux effets physiologiques d'une autre condition médicale.

Remarque : Les réponses à une perte significative (par exemple : deuil, ruine financière, pertes d'un proche, catastrophe naturelle, maladie grave ou invalidité) peuvent inclure les sentiments de tristesse intense, la rumination sur la perte, l'insomnie, le manque d'appétit et la perte de poids listés dans le Critère A, ce qui peut ressembler à un épisode dépressif. Bien que ces symptômes peuvent être compréhensibles ou jugés appropriés en rapport avec la perte, la présence d'un épisode dépressif majeur, en plus de la réponse normale à une perte importante, devrait également être examinée avec soin. Cette décision

requiert inévitablement l'exercice du jugement clinique basé sur l'histoire de l'individu et les normes culturelles pour l'expression de la détresse dans le contexte de la perte.

IV.2.1.2 Description clinique selon la CIM-10

Il existe 2 rangs de symptômes. Le nombre de symptômes nécessaires est précisé pour chaque niveau de sévérité de l'épisode (léger, moyen, sévère sans ou avec symptômes psychotiques). Ils doivent être présents sur une période ≥ 2 semaines.

A. Symptômes typiques :

Abaissement stable de l'humeur (pas de variation d'un jour à l'autre ou selon les circonstances). Mais elle peut présenter des variations caractéristiques au cours du nycthémère.

Diminution de l'intérêt et du plaisir.

Réduction de l'énergie, entraînant une augmentation de la fatigabilité et une diminution de l'activité. Des efforts minimes entraînent souvent une fatigue importante.

B. Symptômes autres :

Une diminution de la concentration et de l'attention.

Une diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi.

Des idées de culpabilité ou de dévalorisation (même dans les formes légères).

Une attitude morose et pessimiste face à l'avenir.

Des idées ou actes auto-agressifs ou suicidaires.

Une perturbation du sommeil.

Une diminution de l'appétit.

Seul le premier épisode dépressif est classé en F32. Dès la récurrence (le second épisode), le diagnostic doit être celui de trouble dépressif récurrent (F33.xx), ou de trouble bipolaire si précédé d'un épisode maniaque (F31.xx).

Le tableau clinique varie selon les individus (souvent atypique chez les adolescents). Il peut être dominé par une anxiété, un désarroi, une agitation ou être masqué par une irritabilité, une consommation excessive d'alcool, un comportement histrionique, une exacerbation de symptômes phobiques ou obsessionnels préexistants, ou des préoccupations hypocondriaques.

Critères de sévérité

Il y a 3 niveaux de sévérité définissant le chiffre de codage après le point. Le niveau de sévérité est évalué à la fois par le nombre de symptômes et leur intensité.

Épisode dépressif léger (F32.0)

Remplit ≥ 2 symptômes typiques, et ≥ 2 autres.

Aucun de ces symptômes ne doit être sévère.

On code en plus pour la présence ou non d'un syndrome somatique.

Épisode dépressif moyen (F32.1)

Remplit ≥ 2 symptômes typiques, et ≥ 3 autres.

Certains symptômes peuvent être sévères, mais non indispensables au diagnostic.

On code en plus pour la présence ou non d'un syndrome somatique.

Épisode dépressif sévère sans symptômes psychotiques (F32.2)

Remplit ≥ 3 symptômes typiques, et ≥ 4 autres.

Plusieurs de ces symptômes doivent être sévères.

Le diagnostic est généralement accompagné des spécificateurs de sévérité et d'évolution suivants : épisode unique ou récurrent ; léger, modéré ou sévère, avec caractéristiques psychotiques ; en rémission partielle ou en rémission complète.

Les spécificateurs suivants qui s'appliquent sont aussi ajoutés :

Avec détresse anxieuse

Avec des caractéristiques mixtes (présence de certains symptômes de manie/hypomanie)

Avec des caractéristiques mélancoliques

Avec des caractéristiques atypiques

Avec des caractéristiques psychotiques (délires, hallucinations) congruentes à l'humeur

Avec des caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur

Avec catatonie

Avec l'apparition péri-partum (dépression postnatale ou postpartum)

Avec motif saisonnier (dépression saisonnière, épisode récurrent seulement).

Une forme plus chronique de dépression, le « trouble dépressif persistant » (dysthymie) est diagnostiqué lorsque la perturbation de l'humeur se poursuit pendant au moins 2 ans chez les adultes ou 1 an chez les enfants.

IV.2.2. Epidémiologie

La prévalence pendant la vie de la dépression est d'environ 16% aux Etats Unis d'Amérique (17) ce qui équivaut à dire que plus d'une personne et demi sur dix a fait ou fera un jour un épisode dépressif caractérisé dans sa vie. D'après le rapport de l'OMS sur la santé mentale, la dépression est la quatrième cause de handicap au niveau mondial (18) et deviendra très probablement la deuxième cause de handicap d'ici 2020.

Il est important de noter que la prévalence de la dépression varie entre les pays (19), allant des 1% de la République Tchèque aux 16% des Etats-Unis, leaders mondiaux. Ces différences ne sont pas uniquement expliquées par des différences méthodologiques dans l'estimation de la prévalence.

IV.2.3. Héritabilité

L'héritabilité de la dépression se situe entre 31 et 42% (20) ce qui est un taux assez faible par rapport aux maladies mentales en général (70-85% pour la schizophrénie, 90% pour l'autisme, 60-70% pour le trouble obsessionnel-compulsif)(21). Elle varie suivant le sexe : 42% chez l'homme pour 29% chez la femme. Elle varie aussi suivant les types de dépression, en effet les formes saisonnières ou à début précoce ont une plus forte héritabilité. Une méta-analyse (20) de Sullivan *et al* parue en 2000 incluant plus de 21000 sujets conclue à une contribution génétique de 31 à 42% alors que les facteurs environnementaux individuels ont une contribution se situant entre 58 et 67%. Les facteurs environnementaux interviennent de façon importante dans cette maladie : traumatismes, abus sexuels dans l'enfance, stress chronique, sont tant de facteurs clairement identifiés comme favorisant la survenue d'un épisode dépressif durant la vie.

Une méta-analyse (22) de Ripke *et al* parue en 2013 et regroupant les GWAS de 9000 patients et autant de témoins n'a pas trouvé de polymorphisme nucléotidique ayant une réelle significativité pour la dépression unipolaire.

IV.2.4. Facteurs de risque

IV.2.4.1 Facteurs individuels

Les femmes ont un risque relatif environ égal à deux fois celui des hommes de développer une dépression. L'âge est également un facteur clé, influant non seulement sur

la prévalence mais aussi sur le type de présentation clinique et la sévérité. Bien que les problèmes de couples soient un facteur déclenchant retrouvé fréquemment dans les épisodes dépressifs, le fait d'être en couple reste un facteur protecteur. Le statut socio-économique est à prendre en compte de façon indirecte (un statut défavorable est souvent associé à certains facteurs de stress). Enfin, les antécédents personnels et familiaux de dépression sont un facteur de risque important. La maladie (surtout les maladies chroniques) est un facteur prépondérant de dépression, au regard de la souffrance physique, de l'inconfort voire du handicap, de l'isolement et de la perte d'autonomie, de la stigmatisation qu'elle peut entraîner. Justifiant du travail de dépistage systématique de la dépression pratiqué par les équipes soignantes de toutes les spécialités ainsi que des services de psychiatrie de liaison intervenant dans les hôpitaux.

IV.2.4.2 Environnement et Stress

Le stress est un des facteurs de risque de dépression retrouvé de façon constante dans les études épidémiologiques. Les stimuli stressants pouvant être de nature très variée comprennent par exemple les traumatismes, la maltraitance, la négligence, les deuils, les conflits familiaux, le vécu professionnel, la solitude...

La réponse biologique au stress est à l'origine un mécanisme adaptatif qui peut se dérégler et entraîner des conséquences neurobiologiques impliquées en pathologie mentale.

L'axe corticotrope, élément clé de la réponse au stress, est impliqué dans l'étiologie et la réponse au traitement de la dépression. Les mécanismes biologiques impliqués dans la relation entre stress et dépression seront détaillés dans le paragraphe *Stress, épigénétique et troubles de l'humeur*.



V. Epigénétique : données générales

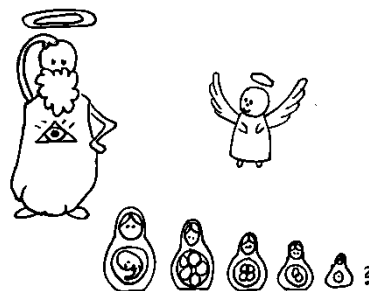
V.1. Définition

Le terme épigénétique était originalement utilisé pour décrire les processus mal compris par lesquels un œuf fécondé se développait en un organisme complexe mature. Avec la découverte du fait que toutes les cellules d'un organisme comprennent le même ADN, et avec la compréhension grandissante des mécanismes de régulation des gènes, la définition a changé pour se concentrer sur la façon dont des caractères phénotypiques peuvent être liés à des modifications chimiques du génome ou des molécules qui s'y fixent sans altération de la séquence de l'ADN. Cependant le sens original n'a pas perdu de sa pertinence puisque le développement embryonnaire et fœtal et la différenciation cellulaire reposent en grande partie sur des mécanismes épigénétiques.

V.2. Brève Histoire de la génétique et de l'épigénétique

IVe siècle avant notre ère : Aristote écrit *Περὶ ζώων γενέσεως*, *De la génération des animaux*, où il expose les préceptes de la théorie de l'*épigénèse*, processus par lequel un embryon se développe à partir d'une forme simple, comme une graine, une spore ou un œuf, pour devenir progressivement un organisme plus complexe. Qu'il met en opposition avec la théorie de la *préformation*, prônant un développement embryonnaire par le déploiement de structures préexistantes dans l'œuf.

XVIIe siècle : la théorie préformiste est soutenue par l'Église en vertu de la doctrine de la préexistence et de l'emboîtement des germes : Dieu étant le créateur de toute chose, il a, dès le commencement, créé tous les animaux, toutes les plantes et tous les Hommes amenés à peupler le monde jusqu'à la fin des temps. Les enfants à naître existent donc déjà, minuscules mais totalement formés, dans leurs géniteurs ; ces enfants eux-mêmes abritent, dans cet état minuscule, leurs enfants et, par emboîtements successifs, toutes les générations suivantes. Un certain nombre de scientifiques restent partisans de l'épigénèse. William Harvey, anatomiste expérimentateur britannique du XVIIe par exemple.



XVIII^e siècle : la polémique entre « préformistes » et « épigénistes » fait rage. En 1759 La thèse de doctorat de Caspar Friedrich Wolff, *Theoria Generationis*(23), explique que les organes sont formés dans des couches différenciées elles-mêmes formées à partir de cellules indifférenciées. Théorie fondée sur des observations détaillées d'embryons de poussins et apportant des éléments tangibles en faveur de l'épigénèse. Confirmée ensuite en 1769 par *De Formatione Intestinorum*, où il explique que les organes des animaux apparaissent progressivement et qu'il est possible de suivre les différentes étapes de leur formation.

XIX^e siècle : l'établissement et l'aboutissement de la théorie cellulaire (tout organisme vivant est composé d'une ou plusieurs cellules, la cellule est élémentaire de la vie et toute cellule provient d'une autre cellule, par biogénèse), notamment avec Virchow en 1858, vient mettre fin aux théories préformistes.

1865 : Gregor Mendel expose ses résultats sur les croisements de pois et établit les lois mendéliennes de l'hérédité. Il conclut que les caractéristiques héréditaires des vivants sont gouvernées chacune par une double commande (une paire d'allèles) et que seule une sur deux est transmise au descendant par chaque parent.

1876 : Walther Fleming étudie la division cellulaire et découvre la chromatine et le phénomène de mitose.



1884 : Albrecht Kossel étudie la composition du noyau cellulaire et découvre l'histone. En 1901 il est parvenu à identifier les constituants de l'acide nucléique : adénine, cytosine, guanine, thymine et uracile.

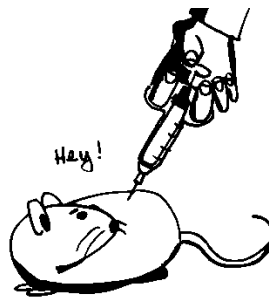
1902 : La théorie chromosomique de Sutton et Boveri identifie les chromosomes comme étant les porteurs de l'information expliquant par la même les mécanismes sous-jacents de l'hérédité mendélienne.

1906 : le biologiste britannique William Bateson utilise pour la première fois le néologisme « génétique ».

1909 : Wilhelm Johannsen introduit le terme de *gène*, désignant le support de l'hérédité dans un organisme. En 1911 il définit le génotype et le phénotype.

1913 : Thomas Hunt Morgan et son étudiant Alfred Henry Sturtevant utilisent les données de fréquence de cross-over pour cartographier les chromosomes de drosophiles.

1928 : Frederick Griffith injecte à des souris des pneumocoques R non virulents ainsi qu'une petite quantité de pneumocoques S virulents mais tués par la chaleur, ces souris mouraient tout de même. De plus, des pneumocoques S furent retrouvés dans le sang des souris mortes. On sait aujourd'hui que l'ADN des bactéries de souche S avait résisté à la chaleur et qu'il était entré dans les bactéries de souche R, leur permettant de résister au système immunitaire de l'hôte. L'expérience met en évidence pour la première fois la transmission génétique.



1930 : Hermann Joseph Müller, élève de Hunt Morgan lui aussi, étudie les mutations induites par les rayonnements ionisants chez la drosophile. Il remarque que certaines mutations, les translocations chromosomiques entraînent de grandes différences phénotypiques même si toutes les parties de la chromatine étaient présentes en quantité normale mais dans le « désordre ». Il en déduit que certaines régions chromosomiques affectant chacune différents caractères sont impliquées plutôt qu'un gène individuel. Les gènes ne sont donc pas des entités indépendantes et leur fonction est modifiée par leur position dans le génome.

1940' Observation de divergences phénotypiques de cellules lors de la différenciation, héritées ensuite lors de la mitose. Cependant les mécanismes sous-tendus par ce phénomène restent inconnus.

1944 : Avery, MacLeod et McCarty adaptent l'expérience de Griffith en sélectionnant les parties de bactérie à injecter. Ils établissent donc que c'est bien l'ADN qui est le support de l'information génétique. Cependant la plupart des scientifiques reste persuadée que les gènes sont portés par les protéines.

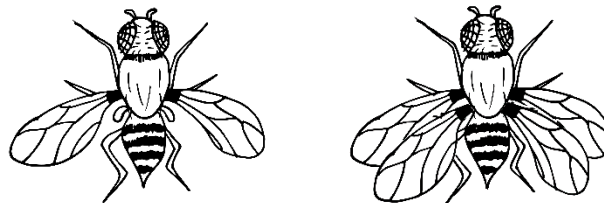
1948 : Murray Barr décrit le corpuscule de Barr, amas de chromatine du noyau, spécifique des femelles de mammifères(24).

1950 : Erwin Chargaff remarque en pratiquant la chromatographie de l'ADN qu'il est constitué de quatre bases : adénine, guanine, cytosine et thymine reliées entre elles comme

dans un collier, que le nombre de guanine est le même que celui de cytosine et que le nombre d'adénine est le même que celui de thymine. Ce qui suggère fortement un appariement. En outre il remarque que les proportions de ces paires varient selon les espèces ce qui fait un argument de plus pour l'ADN en tant que support de l'information génétique.

1950 : Dans un article qu'ils publient dans Nature, Ellen et Edgar Stedman proposent que les histones exercent un effet inhibiteur sur l'expression des gènes (25). Ils supposent que les cellules ont des histones spécifiques en fonction de leur différenciation.

1953 : Conrad Hal Waddington, un autre britannique, provoque dans ses expériences un changement phénotypique en exposant des œufs de drosophiles à de l'éther. Certains adultes se développaient avec une paire d'ailes supplémentaire. En croisant ces adultes il a pu reproduire le phénotype dans la descendance sans avoir besoin d'exposer les œufs à l'éther. Il introduit la notion d'*assimilation génétique* (Processus par lequel un phénotype, originellement induit en réponse à des conditions environnementales particulières, devient encodé, après plusieurs générations, dans le génome par sélection naturelle ou sélection artificielle. Le nouveau phénotype, apparu en réponse à un signal environnemental, devient « constitutif », c'est-à-dire qu'il apparaît sans l'influence préalable du déclencheur initial).



1953 : James Watson et Francis Crick découvrent la structure en double hélice de l'ADN d'après une photographie aux rayons X de Rosalind Franklin. Ils établissent que l'ADN est une succession de paires de bases A-T et C-G reliées par des sucres (les riboses) et formant une double hélice.

1959 : Susumu Ohno (26), généticien coréen, a démontré que les deux chromosomes X des mammifères étaient différents : l'un ressemble aux autosomes et l'autre est condensé en hétérochromosome. Cette découverte suggère que l'un des chromosomes subit une inactivation.

1961 : Marry F. Lyon (27) étudie les couleurs de peau de souris femelles et décrypte le phénomène d'inactivation du chromosome X. La sélection se fait au hasard entre le chromosome maternel et paternel dans chaque cellule embryonnaire au stade de blastocyste. L'un des deux chromosomes X est génétiquement inactivé. Cette inactivation

perdure lors du développement et explique les différences de couleur de pelage des souris. Le processus d'inactivation de l'X est aussi appelé *Lyonisation*.

1960' : Découverte (grâce au travail partagé de plusieurs chercheurs) du code génétique avec lequel les séquences d'ARN (après transcription des régions codantes de l'ADN) sont traduites en séquences d'acides aminés. Les nucléotides sont groupés par trois et forment des codons, Chaque codon correspondant à un seul acide aminé.

Tableau de lecture du code génétique, un acide aminé pouvant être codé par plusieurs triplés de nucléotides différents.

le code génétique									
	Deuxième lettre								Troisième lettre (côté 3')
	U		C		A		G		
U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U
	UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys	C
	UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Stop	UGA	Stop	A
	UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Stop	UGG	Trp	G
C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U
	CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C
	CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	A
	CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg	G
A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U
	AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser	C
	AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	A
	AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	G
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U
	GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly	C
	GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	A
	GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly	G
	codon d'initiation				codon de terminaison				

1970 : Laskey et Gurdon (28) introduisent un noyau de cellule embryonnaire de grenouille dans un ovocyte énucléé et obtiennent un embryon. Ils déclarent cependant que le fait que les cellules somatiques contiennent tous l'ensemble de l'information génétique doit encore être prouvé. Ces travaux font supposer que des signaux cytoplasmiques, extérieurs au génome, influent sur la différenciation cellulaire sans modification de la séquence nucléotidique.

1971 : Kjell Kleppe décrit le principe de la méthode de réaction en chaîne par polymérase, la PCR. Dix ans plus tard, Kary Mullis parvient à mettre en pratique la PCR, manipulation rendant par la suite possible les études du génome comme le séquençage.

1975 : Riggs (29), Holiday et Pugh (30) suggèrent que le maintien de l'inactivation des chromosomes X est due à la méthylation de l'ADN et que l'inhibition de la transcription par cette méthylation est un mécanisme de régulation du génome.

1977 : Mise au point de méthodes de séquençage de gènes par Frederick Sanger et Walter Gilbert pour lesquelles ils ont obtenu conjointement le prix Nobel de chimie trois ans plus tard.

1977 : C(31) Découverte du phénomène d'épissage alternatif. Un même gène peut donner deux protéines différentes en fonction des exons utilisés au moment de la transcription de l'ADN en ARNm. La sélection des séquences utilisées (au stade de pré-ARNm), appelée épissage, peut se faire de différentes façons.

1980 : Découverte par Surani *et al.* du mécanisme d'empreinte génétique parentale et de sa nécessité dans le développement de l'embryon de souris (32).

1990' : Début des travaux de séquençage de génomes complets.

1993 : Victor Ambros (33) met pour la première fois en évidence l'existence de micro-ARN, courtes séquences d'ARN transcrite à partir d'une région non codante d'un gène et se fixant sur un ARN messager spécifique et empêchant ainsi sa traduction.

1996 : Riggs *et son équipe* écrivent dans un article intitulé *Epigenetic Mechanisms of Gene Regulation* : « De nombreux changements dans la fonction des gènes, qui sont hérités lors de la mitose et/ou de la méiose ne sont pas expliqués par des changements dans la séquence nucléotidique. »

2004 : Publication pour la première fois de la séquence complète du génome humain par le consortium international public du projet génome humain, *Human Genome Project*.

V.3. Mécanismes biomoléculaires épigénétiques

V.3.1. Evolution des espèces et épigénétique

L'évolution des espèces est un processus comprenant des altérations du génome qui a commencé avec les proto-cellules ou progénotes, organismes procaryotes primitifs et continue encore maintenant chez les humains. Tandis que l'évolution progresse, les altérations s'accumulent et un mécanisme de sélection des gènes se développe. Comme si la nature expérimente pour utiliser de façon optimale le pool de gènes sans changer la séquence individuelle des gènes. Ce mécanisme est appelé épigénétique.

V.3.1.1.1. Procaryotes

Le domaine des procaryotes, organismes extra-cellulaire « simples » comprend les bactéries (ou plutôt *eubactéries*) et les archées.

Chez les bactéries par exemple, la méthylation de l'ADN se fait au niveau des adénines. Elle est essentielle à la réplication et la réparation de l'ADN, phénomènes indispensables à la survie des bactéries (34).

Les archées sont des micro-organismes procaryotes qui possèdent des caractéristiques génomiques proches des eucaryotes. Elles ont par exemple des histones. Cependant les mécanismes de régulation de la chromatine sont différents de ceux identifiés chez les eucaryotes (35,36).

Chez les archées comme chez les bactéries, il existe des mécanismes de défense contre les ADN étrangers (d'origine virale par exemple) via la synthèse de micro ARN et l'action du système CRISPR/Cas(37).

Même si les mécanismes épigénétiques identifiés chez les différents types de procaryotes ne sont pas exactement les même que ceux des organismes plus complexes comme les mammifères, ils existent bel et bien. Ils nous renseignent sur l'histoire évolutive de l'épigénétique qui semble avoir apparue très peu de temps après la constitution de molécules de stockage de l'information génétique.

V.3.1.1.2. Eucaryotes

Le domaine des eucaryotes comprend les animaux, les champignons, les plantes...

Chez les eucaryotes, l'information génétique est stockée dans un noyau et l'ADN possède des histones. Ces histones participent à la condensation de celui-ci en hétéro- ou euchromatine et donc à la régulation de sa transcription. Les histones sont des protéines très conservées chez les eucaryotes. On note cependant une tendance générale : plus l'organisme est complexe, plus il existe de sites de méthylation sur ses histones, ce qui suggère une plus ample régulation épigénétique (38).

L'ADN des eucaryotes est soumis à une régulation directe par phénomène de méthylation (cf. paragraphes suivants). Si chez les organismes pluricellulaires, la méthylation se fait au niveau des cytosines, chez certains eucaryotes unicellulaires, elle se fait au niveau des adénines, comme chez les bactéries (39).

De façon générale, la plupart des mécanismes épigénétiques identifiés chez l'humain sont retrouvés chez les eucaryotes, argument pour une apparition ancienne de ceux-ci durant l'évolution.

V.3.2. Inactivation du chromosome X ou Lyonisation

Les femelles normales possèdent deux chromosomes X et dans toutes les cellules, un des chromosomes X est inactivé. Le choix du chromosome X se fait au hasard juste après l'implantation de la blastocyste dans la paroi utérine. L'inactivation est réalisée au hasard chez les mammifères placentaires et c'est systématiquement celui du mâle qui est inactivé chez les marsupiaux. Sans l'inactivation, la femelle produirait donc deux fois plus de certaines protéines que le mâle. L'inactivation est réalisée par la non-transcription de l'hétérochromatine du chromosome X inactif. C'est un ARN de 19 000 bases, l'ARN-Xist (pour *X inhibitory specific transcript*), non codant, produit en grande quantité, qui vient tapisser le chromosome X dont il est lui-même issu : propagation en cis (le gène Xist étant sur le chromosome X). Cet appariement ADN-ARN sur le chromosome X inactivé va constituer le corpuscule de Barr. Cependant tous les gènes présents sur le chromosome X ne sont pas inactivés, un petit nombre de gènes, notamment ceux que l'on retrouve également sur le chromosome Y restent accessibles aux facteurs de transcription. Le maintien de l'inactivation lors des mitoses successives que vont subir les cellules embryonnaires repose sur des mécanismes qui ne sont pas encore tous élucidés. On sait que l'ARN-Xist n'est pas impliqué dans le maintien de l'inactivation. Les mécanismes identifiés(40) sont l'acétylation, la méthylation et l'ubiquitination de certaines histones, méthylation de l'ADN et action de facteurs protéiques.

Nota : le chromosome X homologue est sélectionné au hasard pour être actif et sera donc protégé par une méthylation du gène Xist qui va donc empêcher la transcription de l'ARN-Xist. Cette méthylation est contrôlée par un facteur autosomal.

Un des exemples les plus connus de manifestation visible du phénomène d'inactivation du chromosome X est la couleur des chats. La couleur du pelage du chat est portée sur le chromosome X. Du fait que les mâles n'ont qu'un X, ils ne peuvent porter qu'une couleur (noir ou roux), en plus du blanc (absence de couleur). En revanche, les chattes peuvent avoir deux couleurs différentes, une sur chaque X, dont l'une ou l'autre est inactivée sous forme de corpuscule de Barr, selon la zone du corps (mosaïcisme). C'est pourquoi les chats tricolores sont toujours des chattes. Certains chats mâles atteints du syndrome de Klinefelter et de ce fait portant 2 chromosomes X peuvent cependant être tricolores.

V.3.3. Epissage alternatif

L'épissage est le mécanisme de sélection des séquences d'ARN qui vont être utilisées pour former la molécule d'ARN messager finale qui va être traduite en protéine. En effet, la traduction (obtention d'une séquence d'ARN simple brin à partir d'une séquence

d'ADN, le gène) se fait à partir des séquences du gènes appelées exons. Les séquences non traduites (participant à la régulation ou sans fonction identifiées) sont appelées introns et leur séquence d'ARN correspondantes seront supprimées lors de l'épissage.

L'épissage est lui-même un mécanisme permettant de réguler l'expression d'un gène puisque celui-ci peut varier dans sa nature. En effet, plusieurs successions différentes d'exons peuvent être pratiquées pour un même gène, ce qui donnera des ARN messagers différents et après traduction des protéines différentes.

Ce mécanisme est indispensable à la différenciation cellulaire. On évalue à 70% la fraction des gènes humain soumis à épissage alternatif.

Il a été prouvé récemment (41) que l'épissage est soumis à régulation épigénétique puisque l'action des protéines à l'origine de l'épissage est modifiée par la méthylation des séquences d'ADN.

V.3.4. Méthylation de l'ADN

Les phénomènes de méthylation de l'ADN ont été découverts peu après la découverte de l'ADN en tant que porteur de l'information génétique chez les mammifères(42). Cependant la découverte de leur fonction est bien plus récente.

Chez l'humain, L'ADN est méthylé (c'est-à-dire qu'il s'y fixe un groupement CH_3) au niveau des cytosines devenant 5-méthylcytosine au niveau d'îlots CpG, séquences de l'ADN où sont regroupées des séquences Cytosine-Guanine uniquement séparées par un phosphate.

Les enzymes chargées de cette modification sont appelées DNMT pour DNA Methyl Transferase.

Il en existe quatre types chez l'humain. La DNMT1 a pour rôle principal de maintenir la méthylation sur les deux brins d'ADN lors de la réplication. Le rôle de la DNMT2 n'est pas encore clairement identifié. DNMT3a et DNMT3b partagent une forte homologie et ont pour fonction d'ajouter de nouvelles marques de méthylation sur l'ADN.

Chez les eucaryotes, lorsque le promoteur d'un gène est méthylé, les facteurs de transcriptions vont moins s'y fixer et la transcription du gène en ARNm sera donc inhibée. Cependant, si le site de liaison concerné est celui d'un inhibiteur de la transcription alors l'effet de la méthylation sera une activation de la transcription(43). La méthylation de l'ADN est reconnue comme un phénomène réversible mais les mécanismes de déméthylation sont

encore mal connus. Il existe des mécanismes de déméthylation globale chez les mammifères dans le pronucleus mâle du zygote juste après la fécondation. La déméthylation locale semble utiliser des mécanismes complexes : oxydation du groupement méthyl par les enzymes de la famille TET (ten-eleven translocation) puis déplétion passive lors de la réplication de l'ADN de la 5-hydroxyméthylcytosine ou active via des oxydations itératives et des réparations d'excisions de base grâce à l'enzyme TDG (Thymine DNA glycosylase) (44).

La méthylation de l'ADN a donc un rôle important dans de nombreux mécanismes biologiques. Notamment lors de la différenciation cellulaire ; les niveaux d'expression de chacun des gènes définissant les propriétés de chaque cellule. Cette différenciation étant l'essence même du développement embryonnaire.

En outre, la méthylation de l'ADN est influencée par les facteurs environnementaux : sociaux, nutritionnels, toxicologiques... C'est à cette influence que nous allons nous intéresser principalement.

V.3.5. Condensation de l'ADN et histones

L'ADN d'une cellule n'est pas entièrement actif, c'est-à-dire accessible aux facteurs de transcription. En effet, seules les zones décondensées (l'euchromatine) sont actives. Le reste du génome, condensé en hétérochromatine, reste silencieux. On distingue deux types d'hétérochromatine. D'une part l'hétérochromatine constitutive où les séquences restent silencieuses en permanence comme les centromères et les télomères) ; D'autre part l'hétérochromatine dite « facultative » : région condensée mais de façon réversible.

Comme évoqué précédemment, il est indispensable pour la différenciation cellulaire qu'une partie uniquement du génome soit exprimée. Cette régulation fine dépend en grande partie de l'état de la chromatine. Les histones sont des protéines dont la fonction est justement de condenser l'ADN en permettant à celui-ci de s'enrouler autour des histones. Il en existe plusieurs classes selon leur structure et leur fonction. En effet, les histones sont des protéines riches en acides aminés basiques comme la lysine et l'arginine dont la charge positive permet une interaction forte avec les groupements phosphate à charge négative de l'ADN.

L'enroulement de la molécule d'ADN autour des histones se fait à plusieurs niveaux. La première étape est la formation du nucléosome (45) comprenant deux paires de chacune des histones H2A, H2B, H3 et H4 autour desquelles s'enroule une séquence d'environ 146 paires de nucléotides formant ainsi un cylindre. Les différents nucléosomes vont se répéter le long de l'ADN séparés par une séquence de liaison d'environ 200 paires de nucléotides. L'histone H1 assure le lien entre le cœur du nucléosome et la séquence de liaison permettant ainsi de fixer sa position.

Les nucléosomes vont se positionner ainsi de manière régulière le long de la séquence d'ADN puis, selon un mécanisme encore non complètement identifié, les nucléofilaments vont à leur tour s'enrouler et se replier sur plusieurs échelles pour former l'hétérochromatine (*cf.* schéma suivant).

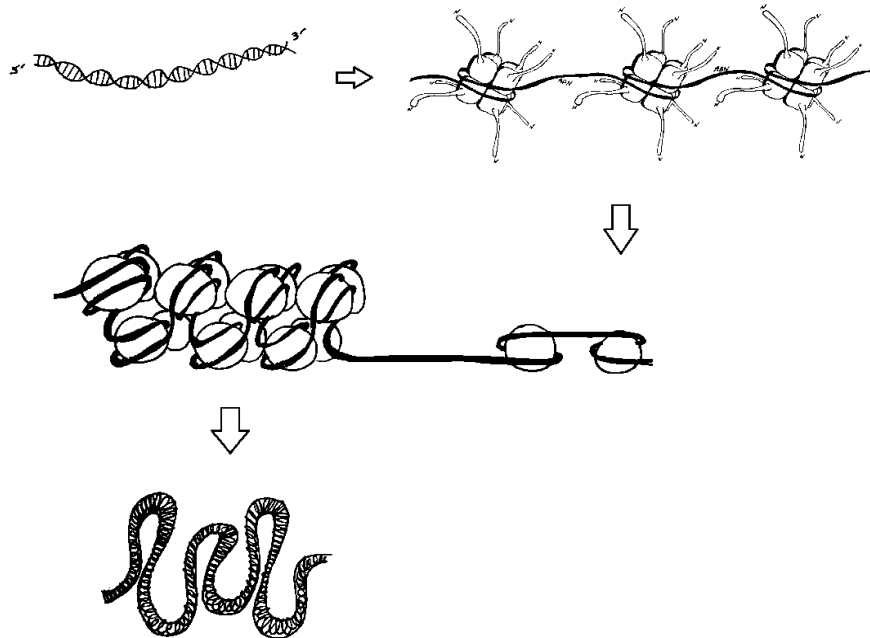


Schéma représentant le phénomène de condensation de l'ADN par enroulement autour des octamères d'histones à plusieurs échelles.

Durant chacune de ces étapes, les histones sont soumises à une régulation par le biais de modifications réversibles. Ces modifications régulent les interactions avec les facteurs d'assemblage de la chromatine qui vont faciliter la condensation ou la décondensation en agissant sur les histones.

Il existe plusieurs types de modifications qui peuvent être apportées à une histone : acétylation, mono, di et triméthylation, ubiquitination, sumoylation, phosphorylation. La modification la plus étudiée est l'**acétylation des histones**. Les enzymes nommées HAT (pour histone acétyl-transférase) et HDAC (pour histone désacétylase) ont principalement cette fonction. De nombreuses protéines jouant un rôle dans la régulation de la transcription ont aussi une activité histone acétyl-transférase intrinsèque. L'acétylation des histones diminue généralement l'interaction inter-nucléosomes et entre les queues des histones et le fragment d'ADN qui fait le lien entre les nucléosomes. Ceci entraîne le relâchement de la chromatine et permet ainsi une meilleure accessibilité aux facteurs de transcription.

Une autre modification étudiée est **la méthylation des histones** au niveau des résidus lysine ou arginine par les HNMT pour histone N-méthyl-transférase. Il peut s'agir d'une mono, di ou triméthylation suivant le nombre de groupements méthyl fixé. Selon leur nombre et leur position, le résultat peut être une condensation ou une décondensation de la chromatine.

L'existence et la complexité de ces mécanismes de régulation des histones fait supposer l'existence d'un **code histone** (46) afin de rendre compte des conséquences de ces modifications sur le génome. Les facteurs d'assemblage de la chromatine étant donc les « lecteurs » de ce code histone.

On est encore loin d'une compréhension exhaustive des mécanismes de condensation de l'ADN mais déjà certains d'entre eux ont été identifiés comme pouvant intervenir dans la physiopathologie des troubles de l'humeur.

V.3.6. Micro ARN

Les micro-ARN, abrégés miARN, sont de courtes séquences de 21 à 24 nucléotides ribonucléiques. Ces séquences ARN simple brin sont propres aux cellules eucaryotes. Les miARN participent à la régulation de la transcription des gènes : ils peuvent s'apparier spécifiquement à des séquences d'ARN messenger dans le cytoplasme et gêner ainsi sa traduction voire activer sa dégradation. De plus des découvertes récentes suggèrent que les miARN peuvent interférer avec la transcription d'un gène en se liant directement à ses promoteurs(47). Environ 1000 gènes du génome humain ont été identifiés comme codant pour des micro ARN et on estime qu'un gène codant pour une protéine sur deux est soumis à régulation par miARN (48). Ces gènes sont abondants dans plusieurs types cellulaires. Ils sont impliqués dans la croissance et la différenciation cellulaire, l'apoptose, et le métabolisme. Ils participent aussi à la défense antivirale car ils peuvent cibler les séquences virales. Les implications en pathologie humaine sont encore mal connues (survenue de certains cancers ou atteinte cardiaque par exemple) mais il n'est pas exclu que les pathologies mentales puissent à l'avenir faire partie de la liste grandissante des pathologies impliquant un dysfonctionnement de miARN. En effet, le renouvellement des miARN semble plus important dans les neurones que dans les autres types cellulaires (48).

V.4. Moyens d'étude épigénétique

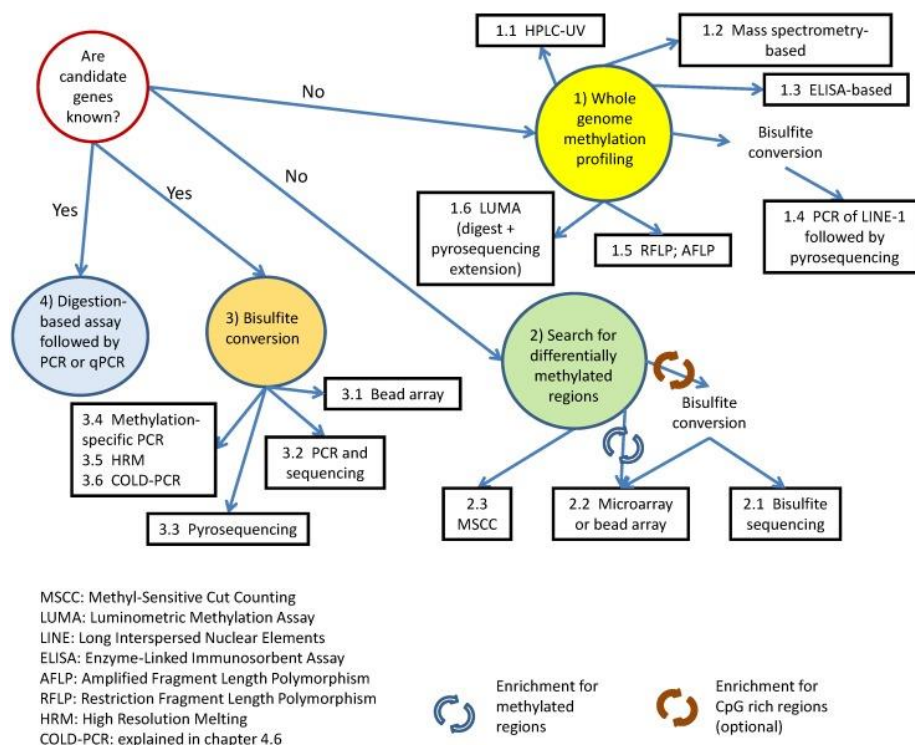
V.4.1. Techniques de laboratoires

La marque épigénétique (modification fonctionnelle stable d'un gène) la plus étudiée reste la méthylation de l'ADN. Il existe différentes techniques qui visent à identifier les différences de méthylation. Le choix de l'une d'elle se fait en premier lieu en fonction de l'approche entreprise :

-Si l'on cherche à identifier des différences globales de méthylation alors il faudra faire un profil de méthylation d'un génome complet.

-Si l'on vise à identifier des régions impliquées, il faut comparer les profils épigénétiques et identifier les régions différentes entre les cas et les contrôles.

-Enfin, si l'on a déjà identifié des gènes candidats, il est possible d'évaluer les différences de méthylation concernant des zones très précises du génome. La publication de Kurdyukov et Bullock de 2016 (49) reprend les différentes méthodes existantes et propose un algorithme de choix explicite :



Algorithme de choix des techniques d'études de la méthylation de l'ADN selon Kurdyukov et Bullock.

V.4.1.1 Approche par gène candidat

On s'intéresse dans cette approche à un nombre limité de gènes connus pour être impliqués dans le fonctionnement cérébral et dont on soupçonne une participation à la physiopathologie. On nomme ces gènes des gènes candidats.

Il existe différentes méthodes pour étudier la régulation épigénétique d'un gène candidat.

V.4.1.1.1. Traitement de l'ADN par bisulfite

Il est possible de comparer le niveau de méthylation d'une région donnée de l'ADN. La première étape est souvent une conversion par bisulfite. L'anion bisulfite, de formule brute HSO_3^- peut aussi être utilisé sous forme de bisulfite de sodium NaHSO_3 . La méthylation consiste le plus souvent en une fixation d'un groupement méthyl CH_3 en 5^{ème} position du cycle pyrimidinique d'une cytosine d'un couple CpG. On parle alors de 5-méthylcytosine. Les ions bisulfites entraînent une désamination des cytosines non méthylées. La réaction avec la cytosine méthylée est beaucoup plus lente donc on peut facilement interrompre la réaction avant qu'elle ait eu lieu. Ensuite, en faisant varier le pH de la solution, la cytosine est finalement transformée en uracile.

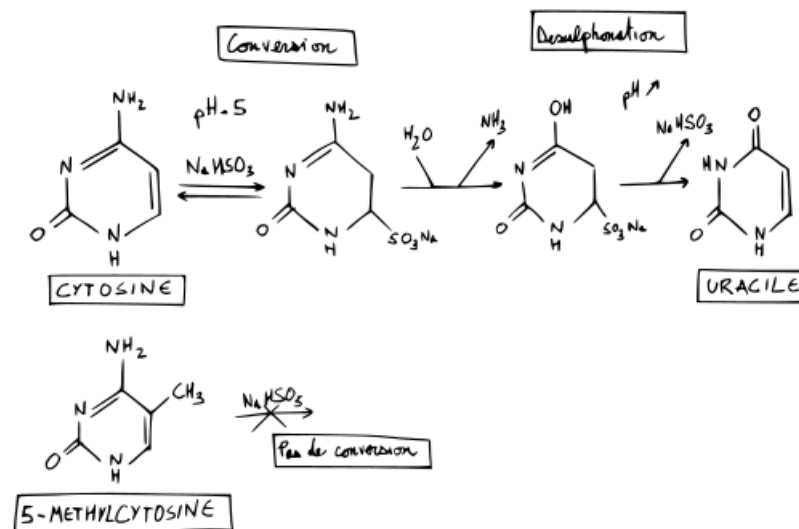


Schéma simplifié de la conversion de l'ADN par le bisulfite.

Ensuite, l'utilisation d'une Taq Polymérase permet de remplacer les uraciles par des thymines.

La conversion bisulfite est une étape préliminaire qui va permettre ensuite de détecter ces changements de bases dans l'ADN étudié. Différentes techniques peuvent alors être utilisées. Seuls la PCR, la fusion à haute résolution et le pyroséquençage sont détaillés ici à titre d'exemple.

V.4.1.1.2. Réaction de polymérisation en chaîne : la PCR

Une fois traité par le bisulfite de sodium, la séquence de l'ADN étudié est modifiée s'il existe des différences de méthylation. Si cette « mutation » entraîne la création d'un site de restriction (séquence reconnue par une enzyme de restriction qui va couper la molécule d'ADN à cet endroit), alors une PCR avec une amorce située de part et d'autre de ce site de restriction fonctionnera alors que ce ne sera pas le cas si l'ADN « non muté » n'a pas été reconnu par l'enzyme de restriction.

Si aucun site de restriction n'a été créé, on peut aussi directement utiliser des amorces spécifiques d'une cytosine qui ne pourra pas se lier à l'ADN si ses cytosines ont été remplacées par des uraciles, ce qui permet alors d'identifier les différences de méthylation.

V.4.1.1.3. La fusion à haute résolution : HR-Melt

La technique HR-Melt, soit fusion haute résolution consiste en un monitoring très précis de la séparation de deux brins d'ADN appariés lorsqu'on augmente très progressivement la température de la solution (la « fusion » de l'ADN). La région d'ADN étudiée est d'abord amplifiée par PCR et l'amplicon (solution des nombreuses copies de la séquence d'ADN étudiée) est alors chauffé pour passer de 50 à 95°C. Une modification de la séquence de ces brins d'ADN, va entraîner des différences dans la cinétique de cette fusion qui est observée en temps réel grâce à des colorants intercalants (se fixant entre les deux bases appariées de l'ADN) qui ne sont fluorescents que lorsqu'ils sont fixés à un double brin d'ADN. L'intensité de la coloration de la solution va donc diminuer au fur et à mesure que les deux brins d'ADN se séparent. Le résultat est une courbe de fusion. Ces courbes seront donc différentes s'il existe une mutation (dans ce cas, une cytosine méthylée qui n'aura pas été transformée en uracile).



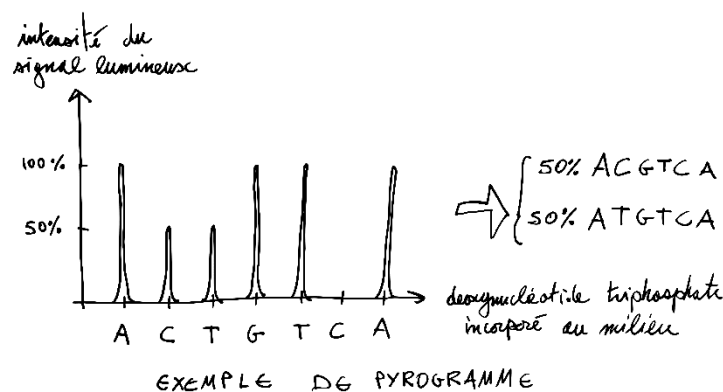
Exemple de courbe de fusion.

V.4.1.1.4. Pyroséquençage

Le pyroséquençage est une technique de séquençage direct qui permet d'obtenir rapidement un profil de méthylation pour tous les doublets CpG d'une région donnée. Utilisé après une conversion bisulfite de l'ADN, une polymérase va utiliser un brin d'ADN de

référence pour synthétiser un brin antiparallèle, nucléotide par nucléotide. On ajoute dans le milieu un des quatre désoxynucléotides triphosphates. Si le désoxynucléotide ajouté (par exemple désoxyadénine triphosphate) correspond au brin de référence (qui comprend donc une thymine après conversion bisulfite si la cytosine initiale n'était pas méthylée) alors la polymérase va incorporer le nucléotide (l'adénine dans l'exemple) et libérer un pyrophosphate. Celui-ci, une fois transformé en ATP par une ATP sulfurylase, va pouvoir être dégradé par une luciférase en produisant un signal lumineux. En revanche si la cytosine initiale était méthylée, alors la désoxyadénine triphosphate ne sera pas intégrée et il n'y aura pas de signal lumineux.

La hauteur du pic dépend donc du nombre de désoxynucléotides incorporés en même temps. On obtient un tableau appelé pyrogramme dont on déduit facilement la séquence du brin d'ADN utilisé.



Cela permet de mesurer quantitativement la proportion de doublets CpG méthylés présent dans la séquence étudiée. L'avantage de cette technique est sa rapidité et donc la possibilité d'analyser un grand nombre d'échantillons. Cependant elle ne renseigne pas sur la position du doublet méthylé au sein de la séquence qui doit avoir une taille limitée à une cinquantaine de nucléotides.

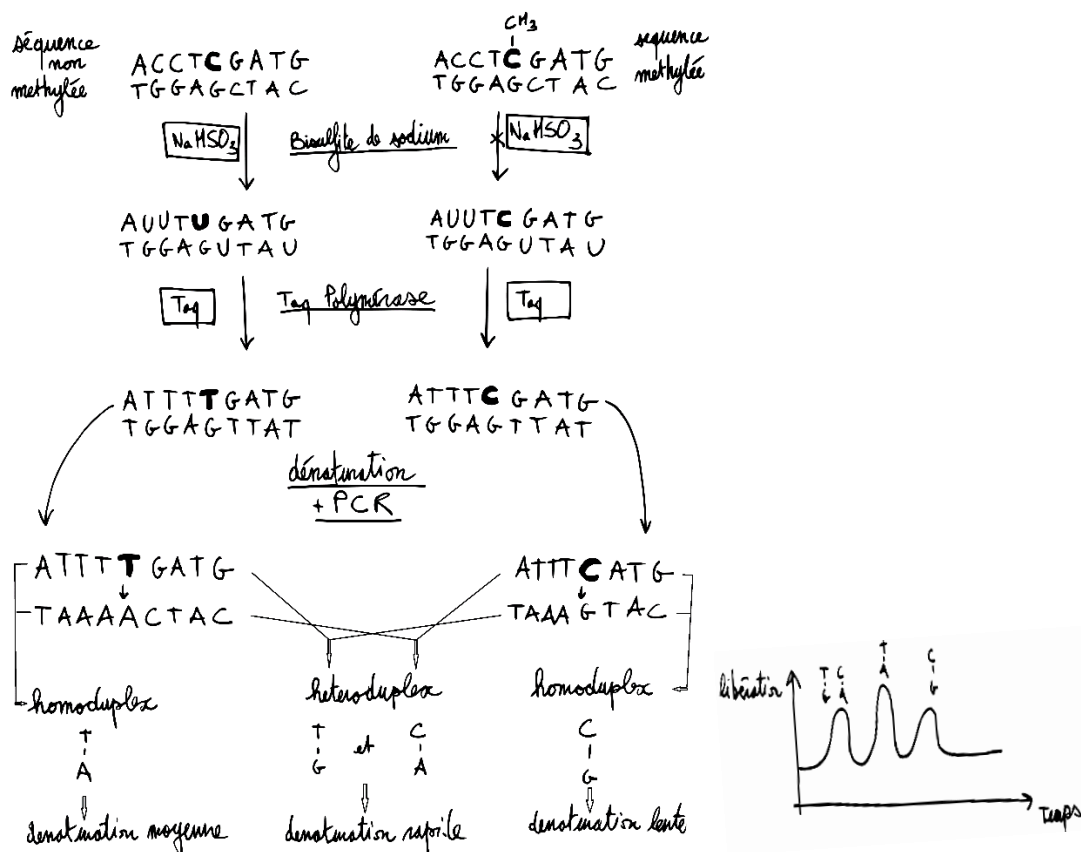
V.4.1.2 Etudes de la méthylation globale

V.4.1.2.1. Chromatographie liquide à haute performance sur gel dénaturant : DHPLC

Utilisée initialement pour rechercher des polymorphismes dans l'ADN, elle permet d'évaluer la méthylation de l'ADN après traitement au bisulfite de sodium. Après amplification de l'ADN traité, il est dénaturé (séparation en deux brins) puis on laisse les brins se ré-apparier entre eux. Les brins identiques non méthylés forment des homoduplex, avec une thymine remplaçant la cytosine au niveau des dinucléotides CpG. Les brins identiques

méthylés forment des homoduplex avec une cytosine au niveau des dinucléotides CpG et enfin les hétéroduplex formés par l'appariement d'un brin méthylé (porteur d'une cytosine) et d'un brin non méthylé (porteur d'une thymine).

Ensuite est pratiquée une nouvelle dénaturation en colonne de chromatographie. Or les duplex n'ont pas tous la même stabilité : les hétéroduplex, les moins stables sont libérés en premier, puis les homoduplex des brins déméthylés (une liaison thymine-adénine ne présente que deux ponts hydrogènes) et enfin les homoduplex des brins méthylés, puisque la liaison cytosine-guanine est la plus stable avec ses trois ponts hydrogènes. La position des pics de concentration permet donc d'évaluer quantitativement la fraction de brins méthylés dans la solution initiale.



Représentation simplifiée de la chromatographie liquide à haute performance sur gel dénaturant (Denaturing High Performance Liquid Chromatography) (DHPLC).

V.4.1.3 Etudes panépigénomiques : EWAS

A l'instar des études GWAS qui recherchent des mutations associées à un phénotype, le but de cette approche est d'étudier le statut épigénétique de l'ensemble du génome des cellules d'un prélèvement et de comparer les résultats à la recherche de différences significatives à des endroits précis qui indiqueraient une implication du gène

concerné. On parle alors d'EWAS, pour *Epigenome-wide association study*, soit une étude globale de l'épigénome.

V.4.1.3.1. Exemple des puces à ADN

Comme pour les recherches classiques de mutations, il est également possible d'utiliser des puces à ADN avec un ADN traité par le bisulfite, permettant ainsi de rechercher les statuts de méthylation de nombreuses régions de façon simultanée. En effet, les puces comprennent un très grand nombre de substrats dont la séquence est préétablie sur lesquelles le prélèvement étudié va se lier ou non en fonction de sa complémentarité.

V.4.2. Moyens statistiques et types d'études

Dans le cadre des troubles de l'humeur, l'organe étudié est le cerveau. Mais même si on retrouve une forte corrélation, il existe des différences épigénétiques en fonction de la localisation des cellules étudiées au sein du cerveau d'un même individu. De plus, pour des raisons évidentes, il est difficile d'obtenir du tissu cérébral humain. Seules les études post-mortem le permettent. L'alternative est donc d'étudier des cellules périphériques. Mais l'état des cellules ainsi étudiées ne reflètent pas forcément celui des cellules cérébrales, ce qui impose certaines précautions dans la réalisation des études et l'interprétation de leurs résultats. Cependant certaines études(50) retrouvent un recoupement : le marquage de l'ADN neuronal peut être retrouvé dans les cellules périphériques. Par exemple la méthylation du promoteur du NR3C1 dans les tissus cérébraux suite à un stress précoce se retrouve aussi dans les cellules périphériques sanguines(51).

La meilleure façon d'identifier un lien de causalité reste l'étude prospective longitudinale avec sélection des sujets avant que la maladie se déclare. Sans parler du coût de telles études, il est impossible d'envisager des prélèvements cérébraux. Ce sont donc les études cas-témoins qui sont le plus utilisées même si elles sont moins puissantes.

Les études de jumeaux homozygotes permettent de comparer des individus dont le génome est identique et ainsi de se concentrer uniquement sur les différences de contexte environnemental et ses conséquences biologiques.

En matière d'épigénétique et de troubles de l'humeur, les moyens statistiques (études prospectives) et techniques (prélèvements cérébraux) les plus puissants ne sont donc pas praticables dans le cas de sujets humains. Les modèles animaux (murins tout particulièrement) ont donc un intérêt privilégié dans ce domaine puisque cela permet la réalisation d'études prospectives avec prélèvement de tissu cérébral. Cependant, bien qu'assez proche, le cerveau des rats ne permet pas de transposer totalement le fonctionnement du cerveau humain. De plus, les pathologies étudiées (dépression et

bipolarité) n'ont pas réellement de version équivalente chez les rats. Les études sur sujets humains restent donc complémentaires. Ainsi de nombreuses études de cette revue sont aussi des études cas-témoin, rétrospectives. Soit le prélèvement est post-mortem et se fait au niveau cérébral, soit les sujets sont vivants et alors il va s'agir de sang périphérique ou de leucocytes salivaires.

Même si certaines études disposent d'une méthodologie robuste et d'échantillons suffisant, une grande partie des études de cette revue portent sur de petits échantillons et les résultats sont donc à interpréter de façon prudente.

Cependant la diversité des approches et la réplication de résultats permet tout de même de tirer des conclusions intéressantes et statistiquement significatives sur l'épigénétique des troubles de l'humeur et la poursuite de la recherche dans ce domaine permettra à terme de réduire les incertitudes et d'étendre nos connaissances. Ce n'est que le début !



VI. Stress, épigénétique et trouble de l'humeur

VI.1. Stress et épigénétique

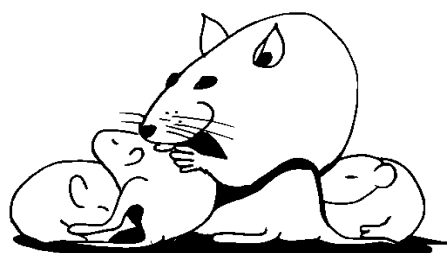
La régulation épigénétique de la réponse au stress commencerait dès la vie prénatale. Le stress subi par la mère enceinte entraîne des différences de méthylation chez l'enfant à naître (52). Nombreuses sont les études sur les effets épigénétiques sur la descendance des stimuli qu'ont reçus les mères (53,54). Les stimuli pendant la grossesse influent sur le risque pour leur descendance de développer des comportements anxieux ou dépressifs. Les stimuli anténataux concernés peuvent être :

-métaboliques : les études de cohortes suivant de grandes famines comme le *Hongerwinter* de 1944 ("hiver de la faim" aux Pays-Bas pendant l'occupation) ou *La grande famine de Chine* de 1958-1961 ont permis d'évaluer les conséquences de la dénutrition sur plusieurs générations. La dénutrition pendant la grossesse augmente le risque de développer un trouble de l'humeur (55) probablement par le biais de mécanismes épigénétiques (56,57). Plus récemment chez le rat, un déficit en choline pendant la grossesse entraîne une plus grande susceptibilité au stress (58) probablement via une hypométhylation du promoteur du gène *Cdkn3* au niveau hippocampique (59) ainsi qu'une diminution de l'activité histone méthyl-transférase de la G9a (60).

-toxiques : exposition périnatale de rats au : bisphénol A (61), méthylmercure (62,63),

-l'anxiété chez la mère : Une étude s'intéressant au statut neurodéveloppemental d'enfants dont les mères présentaient une anxiété pathologique a retrouvé une hypodensité de la substance grise, notamment au niveau du cortex préfrontal (64).

En plus du contexte périnatal, il semble même que l'environnement précoce dans lequel a vécu la mère influe sur l'épigénome de ses souriceaux. En effet le niveau de soin apporté par les « grand-mères » rates : le *licking and grooming* a des conséquences sur la génération suivante. Les souriceaux de mère ayant été moins « léchés » pendant leur vie précoce sont plus sensibles au stress et développent des comportements dépressifs. Les modifications épigénétiques entraînées par le *licking and grooming* pendant la vie précoce semblent donc (dans une certaine mesure) héréditaires (65).

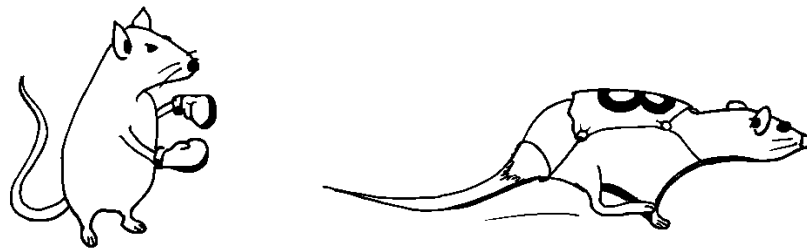


Licking and grooming.

Une des hypothèses pour expliquer le mécanisme d'action de l'environnement précoce (anténatal et postnatal) sur la résilience au stress à l'âge adulte est la modification de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (66) par des mécanismes épigénétiques (67).

VI.2. Axe Hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Sur le plan neuro-endocrinien, la réponse au stress se fait en deux temps. Le système nerveux autonome enclenche une réponse rapide de type « *fight or flight* » (combattre ou fuir).



Réponse aigue au stress : « fight or flight »

L'axe corticotrope est quant à lui le siège de la réponse lente et retardée intervenant dans l'adaptation à long terme. C'est cette deuxième réponse qui est impliquée dans la physiopathologie de nombreux troubles psychiatriques et notamment les troubles de l'humeur. Son fonctionnement est bien étudié.

Après exposition à un facteur de stress, les neuropeptides CRH (pour *corticotropin releasing hormone*) ou corticolibérine et vasopressine sont sécrétées par le noyau paraventriculaire (NPV) de l'hypothalamus dans un système vasculaire porte. Ces neuropeptides se lient à des récepteurs spécifiques : CRH1Rc pour la CRH et V1bRc pour la vasopressine. Les récepteurs à la CRH sont situés sur les cellules de l'antéhypophyse et entraînent la libération par celles-ci d'hormone corticotrope, l'ACTH pour *adrenocorticotrophic hormone*, dans la circulation sanguine. L'ACTH va alors activer les cellules du cortex surrénalien entraînant la synthèse et la libération d'hormones glucocorticoïdes : le cortisol chez les primates et la corticostérone chez les murins.

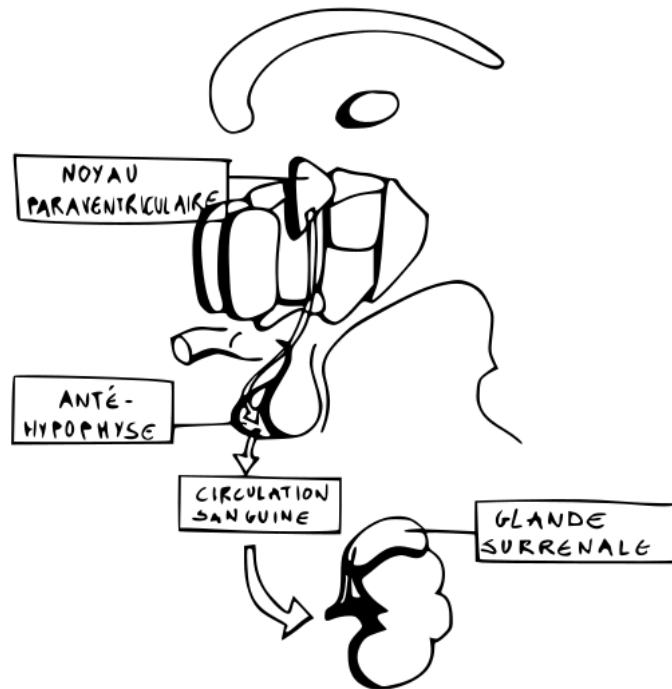


Schéma simplifié de l'axe corticotrope.

Les glucocorticoïdes ont différentes actions au niveau des organes : libération de glucose provenant des réserves énergétiques, augmentation de la pression vasculaire... Il existe des boucle de rétrocontrôle de l'axe corticotrope : les cellules du noyau paraventriculaire et de l'anté-hypophyse ont des récepteurs au glucocorticoïdes qui, lorsque les glucocorticoïdes s'y fixent, vont permettre une remise à zéro du système lorsque le facteur de stress a disparu (68).

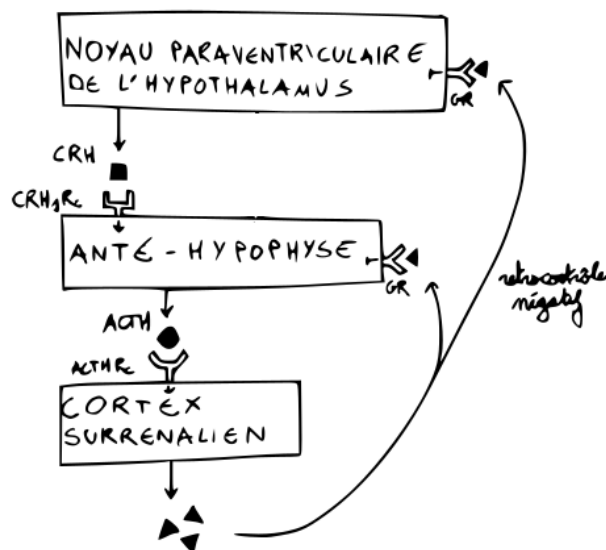


Schéma simplifié du rétrocontrôle de l'axe corticotrope.

Pour résumer, la boucle positive permet de rendre l'organisme prêt à réagir à moyen terme si la situation de stress perdure ou se répète et la boucle négative permet un retour à la normale en situation de calme.

Après des périodes de stress prolongées, la boucle de rétrocontrôle négatif peut se dérégler, un des mécanismes intervenant dans la survenue de pathologies comme la dépression (69). En effet, quatre-vingt pour cent des patients dépressifs présenteraient une dérégulation de la sécrétion de cortisol (70).

On retrouve de plus grandes concentrations de CRH mais aussi de vasopressine dans les NPV des prélèvements post-mortem des patients présentant des antécédents de dépression. La vasopressine, synthétisée par le NPV, transite par la post-hypophyse avant d'être libérée dans la circulation sanguine. Elle a des effets vasoconstricteurs et augmente la pression sanguine. On retrouve un taux plus important de vasopressine chez les patients déprimés (71). Les récepteurs à la CRH semblent être également atteints dans la dépression, ils sont retrouvés en plus faible concentration dans le lobe frontal des patients suicidés (72) et il semble exister une réduction de la réponse ACTH à la CRH dans la dépression (73).

Le stress précoce est un des facteurs de dérégulation du rétrocontrôle (74). Durant la vie post-natale précoce, le cerveau fait preuve d'une grande plasticité qui permet aux stimuli environnementaux de modifier les trajectoires des circuits neuronaux en développement. L'adversité, les événements de vie négatifs peuvent modifier la maturation des voies de régulation du stress sous-tendant les fonctions émotionnelles et les réponses endocrines avec des conséquences à long terme sur la réponse au stress à l'âge adulte. Les patients dépressifs avec des antécédents d'abus ou de négligence dans l'enfance ont tendance à avoir un axe corticotrope hyper-réactif (75).

En outre, la régulation externe par la mère sur le système émotionnel en développement de l'enfant joue un rôle important. Cette régulation représente un facteur essentiel influençant la croissance des zones du cerveau impliquées dans la régulation de l'humeur et du comportement. L'attachement peut donc être considéré comme un système biologique en interaction avec le système de régulation du stress qui aurait évolué dans l'espèce humaine pour entraîner des comportements de rapprochement aux parents et ainsi augmenter les chances de survie de l'enfant dans un environnement parfois hostile. Les études des enfants ayant été institutionnalisés en Roumanie (orphelinats de masse sous Ceausescu aux conditions de vie déplorables, révélés à la chute du régime) objectivent les difficultés développementales dans la création d'attachement affectif avec les parents adoptifs. Or ces enfants présentent une hyperactivation de l'axe corticotrope proportionnel

au temps passé en institution (76). Les études longitudinales d'enfants abusés ou négligés montrent un plus grand risque de trouble neurodégénératif, de difficultés émotionnelles, sociales et un risque plus élevé de pathologies psychiatriques. Comprendre les mécanismes à l'œuvre dans la modification de l'axe corticotrope par les facteurs environnementaux est donc indispensable étudier la physiopathologie des troubles de l'humeur. Les études épigénétiques concernant la réponse au stress ont donc un intérêt évident. Plusieurs gènes dont on suppose une implication dans cette réponse ont été étudiés du point de vue de leur régulation épigénétique.

Pour résumer, les évènements de vie négatifs et les carences lors de la petite enfance entraînent un défaut de développement du fonctionnement cérébral et des difficultés d'adaptation à l'âge adulte voir des troubles de l'humeur. La prévention et les soins apportés permettent via une modification de la neuro-plasticité cérébrale, une meilleure résilience. La manière dont l'environnement agit sur le fonctionnement biologique passe entre autres par des mécanismes épigénétiques.

VI.3. Gènes impliqués dans la régulation de l'axe HHS

Récepteur aux glucocorticoïdes

Il est admis que les personnes soumises à un stress prolongé ont une réponse cortisolique augmentée comme par exemple dans une étude sur des patients en burn-out professionnel (77). Le récepteur aux glucocorticoïdes (protéine codée par le gène NR3C1), très présent au niveau cérébral, joue un rôle primordial dans la réponse cortisolique au stress puisqu'il est le principal acteur du rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Or le gène NR3C1 est soumis à une régulation épigénétique directe.

Une étude post-mortem sur tissus hippocampique a retrouvé des différences de méthylation de ce gène chez les patients suicidés suivant s'ils ont été soumis à un stress important pendant l'enfance (abus, négligence) (78).

FKBP5

La protéine FKBP5 (protéine de liaison du tacrolimus 5) est une protéine chaperonne qui forme un complexe avec le récepteur au glucocorticoïdes (GR) et régule son activité. Quand elle se fixe à un récepteur inactif, cela diminue son affinité pour son ligand, les glucocorticoïdes. FKBP5 diminue également l'activité globale du GR en augmentant la translocation nucléaire (baissant donc les taux cytoplasmiques du récepteur) (79). Le GR quant à lui est un récepteur nucléaire intervenant entre autre dans le rétrocontrôle négatif de

l'axe Hypothalamo-hypophysio-surrénalien permettant l'arrêt de la réponse au stress comme à la fin de la menace (80). En outre, la protéine FKBP5 fait partie d'une boucle ultra-courte de rétrocontrôle négatif intracellulaire : l'activation du GR induit la transcription du gène FKBP5 via une activation de séquence de type élément de réponse des gènes des hormones stéroïdiennes (GRE : glucocorticoid response element) (81). La cascade de régulation est résumée dans le schéma suivant :

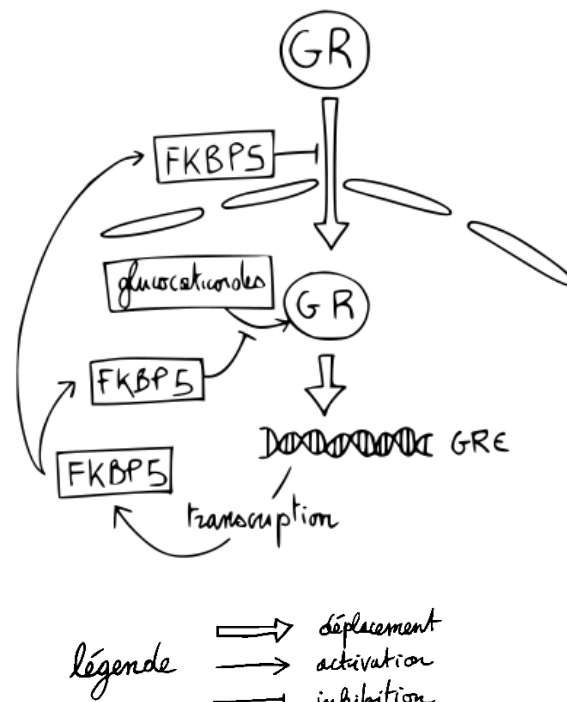


Schéma simplifié de l'interaction entre FKBP5 et le GR.

La dérégulation de ce système est décrite dans les troubles psychiatriques liés au stress comme une conséquence sur le long terme de traumatismes précoces (82) ou répétés.

Certains polymorphismes du gène FKBP5 interagissent avec les traumatismes précoces, abus sexuels, prédisant ainsi la survenue chez l'adulte d'état de stress post-traumatique, de tentatives de suicide, d'épisodes dépressif (83–85). Ces polymorphismes altèrent l'interaction entre le site de début de transcription et son amplificateur (région de l'ADN située à distance du gène au niveau de la séquence mais se rapprochant avec le repliement de l'ADN dans le noyau) en altérant le repliement de la chromatine. Par conséquent, la fixation de facteur de transcription est empêchée.

Les polymorphismes identifiés augmentent donc le risque de développer un trouble psychiatrique lié au stress à l'âge adulte après un traumatisme dans l'enfance. En réponse au stress, une déméthylation de l'ADN d'un élément de réponse (séquence se liant aux

facteurs de transcription) modifie l'expression du gène FKBP5. Ce qui entraîne une augmentation stress-dépendante initiale de la transcription du gène suivie d'une dérégulation globale du système hormonal, des cellules immunitaires et des régions du cerveau associées à la régulation du stress.

On voit donc que des modifications de la séquence d'un gène peuvent créer une vulnérabilité à certains facteurs environnementaux qui, par le biais d'évènements épigénétiques, participent à la survenue de pathologies.

Corticolibérine

La corticolibérine, souvent abrégée CRH pour *Corticotropin-Releasing Hormone* est une neuro-hormone sécrétée par l'hypothalamus et agissant au niveau de l'hypophyse. Elle entraîne la synthèse et la sécrétion de l'hormone corticotrope (ACTH). Le gène codant pour la corticolibérine semble être régulé épigénétiquement.

Il apparaît que le stress chronique infligé à des souris adultes entraîne une déméthylation du gène accompagné de troubles du comportement (repli social principalement). Une inhibition localisée du gène a permis de diminuer ces comportements (86).

L'action épigénétique du stress sur l'axe corticotrope (résumée par le tableau suivant) semble donc être un déterminant essentiel de l'interaction gènes-environnement intervenant dans la résilience au stress.

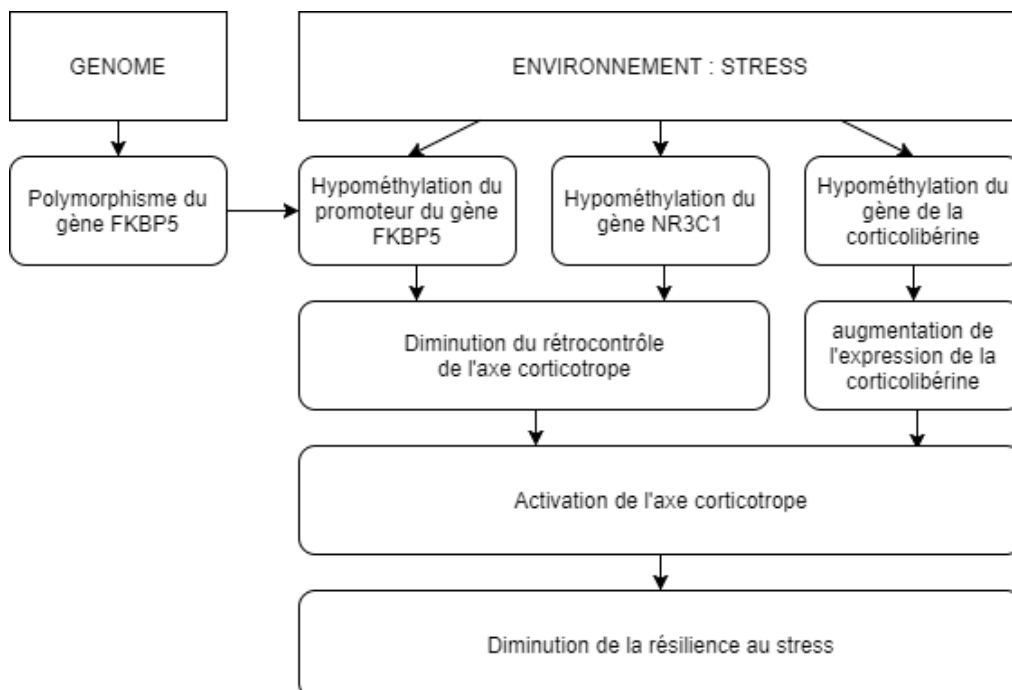


Schéma simplifié de l'action épigénétique du stress sur l'axe corticotrope.

VI.4. Gènes impliqués dans la neurotransmission cérébrale :

Tyrosine-hydroxylase

La Tyrosine-hydroxylase catalyse la synthèse de la L-DOPA, un précurseur de la dopamine, un des neurotransmetteurs impliqués dans le stress et les troubles de l'humeur. Le gène de la tyrosine-hydroxylase est soumis à une régulation épigénétique en réponse au stress, en effet il a été retrouvé hyperméthylé chez des souris soumises à un stress précoce. Ce résultat a été également retrouvé au niveau de leucocytes salivaires chez des humains stressés (87).

Transporteur de la sérotonine : *SERT*

Les différences individuelles dans la réponse au stress semblent modulées en partie par la région 5-HTTLPR, région du gène SLC6A4, codant pour le transporteur de la sérotonine est soumise à un polymorphisme important. Or cette région du gène semble être soumise à une régulation épigénétique liée au stress. En effet, une étude sur les niveaux de méthylation à ce niveau dans le sang et la salive de sujets humains (88) suggère que les stress environnementaux anciens et récents modifient la méthylation de la région 5-HTTLPR, en accord avec une réponse cortisolémique modifiée également.

Les polymorphismes du gène du transporteur à la sérotonine ainsi que leur régulation épigénétique participent à la physiopathologie du stress et de ses conséquences thymiques.

Récepteurs à la sérotonine

Le récepteur 5-HT_{1A} est un récepteur couplé aux protéines G. C'est le plus commun des récepteurs de la famille 5-HT. C'est un récepteur à la sérotonine qui a une action principalement inhibitrice du neurone d'aval. Il est impliqué dans la réponse au stress et la régulation de l'humeur (89). Il est la cible de nombreux traitements psychotropes, comme la buspirone, avec un effet anxiolytique et antidépresseur (90).

Une étude (91) s'intéressant au traitement de souris stressées par un antidépresseur, l'imipramine, a montré que les taux de récepteur 5-HT_{1A} augmentaient dans le cortex préfrontal après l'exposition au stress en parallèle à une hyperméthylation d'une séquence inhibant la transcription du gène codant pour le 5-HT_{1A}. Le traitement par imipramine corrigeait ces modifications.

Ces résultats (résumés par le tableau suivant) suggèrent que le stress entraîne une plus importante expression 5-HT_{1A} via l'inhibition d'un inhibiteur par le biais d'une méthylation de son promoteur. En outre, les antidépresseurs semblent avoir une action épigénétique permettant un retour à la normale.

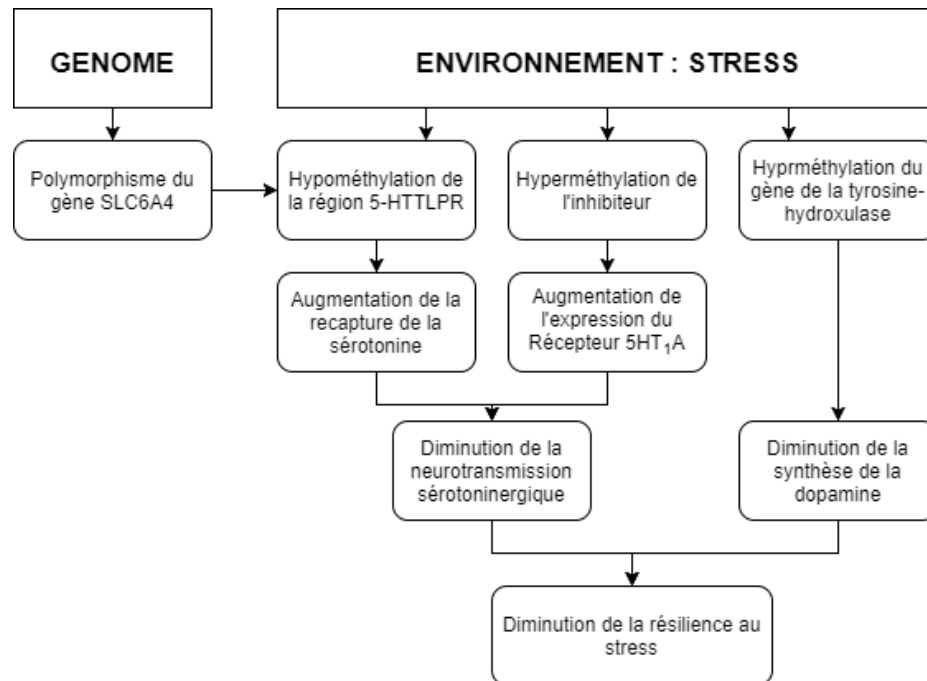


Schéma simplifié de l'action épigénétique du stress sur la neurotransmission.

VI.5. Gènes impliqués dans la plasticité neuronale

Molécules d'adhésion cellulaire

Les molécules d'adhésion cellulaire participent à la régulation des liaisons synaptiques. On suppose donc qu'elles puissent être impliquées dans la neuroplasticité intervenant dans la réponse au stress. En effet, l'expression de certaines molécules d'adhésion est diminuée après une exposition chronique au stress. Une étude faisant l'hypothèse d'une régulation par méthylation des promoteurs des gènes codant pour trois molécules d'adhésion exprimées dans le système nerveux central de souris n'a pas retrouvé de différence de méthylation alors que l'expression était bien diminuée après l'exposition au stress (92). Il faut donc poursuivre les études pour permettre de comprendre les mécanismes à l'origine de cette diminution d'expression.

GDNF

Le facteur neurotrophique dérivé de la glie, abrégé GDNF pour *Glial-derived neurotrophic factor*, est une protéine exprimée dans le système nerveux central et connue pour favoriser la survie et la différenciation des neurones (93). Certains résultats suggèrent une participation du GDNF dans les mécanismes épigénétiques d'adaptation au stress et dans la survenue de troubles de l'humeur. Une étude sur striatum ventral de souris évoque en particulier une régulation du gène du GDNF par désacétylation des histones et méthylation du promoteur en réponse à un stress infligé pendant la vie adulte, surtout chez les souris avec une moins bonne résilience au stress (94). Le schéma suivant résume ces résultats.

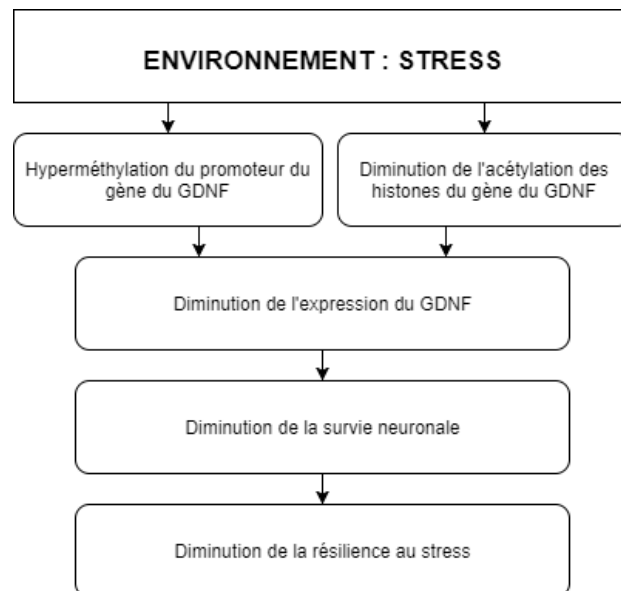


Schéma simplifié de l'action épigénétique du stress sur la survie neuronale.

VI.6. En conclusion

Les phénomènes épigénétiques impliqués dans la réponse au stress font partie des mécanismes pouvant dérégler lors d'un stress trop important ou prolongé et participer ainsi à la survenue de troubles de l'humeur chez les personnes porteuses d'une vulnérabilité génétique.

VII. Trouble bipolaire et épigénétique

VII.1. Facteurs épigénétiques impliqués dans le trouble bipolaire

VII.1.1. Etudes globales de méthylation de l'ADN

Plusieurs chercheurs se sont intéressés à la méthylation globale du génome des sujets atteints de trouble bipolaire. Malheureusement à ce jour les résultats ne sont pas concordants.

Une étude de 2009 (95) portant sur le niveau de méthylation globale de l'ADN de leucocytes salivaires ne retrouve pas de différence entre les patients bipolaire actuellement euthymiques et le groupe contrôle. Un résultat de 2014 sur patients bipolaires montre une hyperméthylation globale (96) alors qu'une étude de 2012 retrouve plutôt une hypométhylation (97). Une autre étude (98) ne retrouve pas de différence de méthylation globale entre le groupe bipolaire et le groupe contrôle mais note une augmentation de la méthylation avec traitement par sels de lithium et valproate et plutôt une diminution dans le groupe lithium seul.

Pour expliquer ces résultats non concordants on peut penser que les techniques ne sont vraisemblablement pas assez sensibles, la méthylation globale variant trop au cours de l'évolution de la maladie. Une autre hypothèse étant que l'expression phénotypique large et parfois non consensuelle du trouble bipolaire rend ce type d'approche peu opérationnel et qu'il apparaîtrait plus utile de s'attacher au statut épigénétique de gènes candidats plutôt qu'à la méthylation globale.

VII.1.2. Etudes de gènes candidats

VII.1.2.1 Gènes impliqués dans la neurotransmission cérébrale

Les gènes des récepteurs à la sérotonine HTR1A et HTR2A

HTR1A

Les récepteurs à la sérotonine, (récepteurs 5-HT pour 5-hydroxy-tryptamine, autre dénomination de la sérotonine) influencent de nombreux processus biologiques et neurologiques comme l'agressivité, l'anxiété, l'appétit, l'apprentissage, la mémoire, l'humeur, le sommeil, la nausée, la régulation thermique. Ces récepteurs sont la cible d'une grande variété de substances pharmacologiques telles que les antidépresseurs, antipsychotiques, antiémétiques, antimigraineux, hallucinogènes...

Parmi les récepteurs à la sérotonine, le récepteur 5-HT_{1A} est celui retrouvé en plus grande quantité dans le système nerveux central. C'est un récepteur couplé aux protéines G

et intervient dans la transmission neuronale. Le gène codant pour le récepteur est appelé 5HTR1A et il est soumis à régulation épigénétique. En effet il est retrouvé significativement plus méthylé chez les patients bipolaires et schizophrènes(99). Face à ces résultats, les auteurs suggèrent que cette hyperméthylation représente un facteur de diminution de l'expression de ce récepteur chez les patients bipolaires comme cela a été retrouvé dans des études antérieures.

HTR2A

Le récepteur 5-HT_{2A} à la sérotonine est un récepteur couplé à une protéine G a principalement une action inhibitrice sur la neurotransmission sérotoninergique dans le cerveau. Il est la cible de drogues psychodysléptiques comme le LSD et participe à l'action des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et des antipsychotiques atypiques.

Une étude post-mortem de patients atteints de trouble bipolaire a retrouvé des profils de méthylation des promoteurs du gène différents. Ces résultats varient entre les patients atteints et les contrôles mais également en fonction des allèles (le gène du récepteur 5-HT_{2A}, HTR2A est soumis à un polymorphisme : allèle C ou allèle T) de l'individu (100). En effet, la zone autour de la mutation T102C (allèle C), au niveau du promoteur, est retrouvée plus méthylée que la même zone sur l'allèle T.

Une autre étude, de 2011 également, mais portant sur les leucocytes salivaires de patients vivants (101) retrouvé des profils de méthylation semblable à l'étude sur cortex préfrontal. Autre résultat de ce travail, l'administration d'un traitement antipsychotique au long cours semble diminuer l'hyperméthylation de l'allèle C.

Ces découvertes permettent de mieux comprendre le lien entre polymorphisme, épigénétique, survenue de la maladie et son traitement.

Gène du transporteur de la sérotonine : SLC6A4

Le transporteur de la sérotonine (abrégié SERT) provient du gène SLC6A4. Cette protéine a pour fonction la recapture du neurotransmetteur de la fente synaptique vers l'espace pré-synaptique, permettant un arrêt de la neurotransmission sérotoninergique. Il est ainsi la cible des traitements antidépresseurs les plus utilisés : les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

Dans le trouble bipolaire, les études se penchant sur son activité dans le trouble bipolaire (102–106) fournissent des résultats contradictoires. L'interaction gène-environnement et les changements épigénétiques pourraient expliquer l'inconstance de ces résultats.

Plusieurs études ont en effet retrouvé un état de méthylation du promoteur du gène SLC6A4 sensible aux évènements de vie (107) et que le niveau d'expression du gène dépendant de l'état de méthylation de son promoteur (108). Une étude du profil de méthylation du promoteur du gène SLC6A4 chez des jumeaux hétérozygotes dont un des deux est atteint de trouble bipolaire (109) a retrouvé une hyperméthylation chez les patients bipolaires, ainsi qu'une plus faible expression d'ARNm correspondant. Les auteurs ont confirmé ces résultats par seconde étude cas-témoin.

Les données scientifiques à notre disposition suggèrent donc fortement une implication du gène du transporteur de la sérotonine dans la physiopathologie du trouble bipolaire. Cependant les modalités de cette implication sont encore à identifier et l'approche épigénétique semble prometteuse.

Gènes soumis à empreinte parentale et récepteurs à la dopamine

On dit d'un gène qu'il est soumis à empreinte parentale lorsque, chez les organismes diploïdes, la copie héritée de la mère et la copie héritée du père ne sont pas exprimées de la même manière. En règle générale, l'une des deux copies du gène est totalement éteinte alors que l'autre est active (110). D'un point de vue moléculaire, l'empreinte parentale est due à l'apposition de marques épigénétiques dans les cellules germinales des parents.

Les principaux mécanismes épigénétiques identifiés dans ce domaine sont la méthylation de l'ADN au niveau d'îlots CpG et la modification des histones.

Le chromosome 18 et principalement le locus 18p11 comprendrait des gènes impliqués dans la bipolarité, soumis à empreinte parentale. Une étude (111) comparant 22 trios (enfant atteint de trouble bipolaire de type I et ses deux parents) à un groupe de trio témoin sans bipolarité a ainsi pu mettre en évidence un excès d'allèles paternels au niveau du locus 18p11 chez les sujets atteints.

Un des gènes présents au niveau de ce locus est le gène GNAL qui code pour une sous-unité alpha de la protéine G : « G_{off} ». Ce gène peut être transcrit d'au moins deux façons différentes en fonction du choix du premier exon. Si le premier exon choisi est celui qui est plus éloigné en 5' alors le transcrit sera plus long et donnera une isoforme différente de la protéine. Ces deux exons de départ sont chacun soumis à méthylation de leurs îlots CpG. Cet élément ainsi que la forte similarité de séquence du gène GNAL avec un autre gène soumis à empreinte parentale GNAS suggère fortement que le gène GNAL est un des gènes soumis à empreinte du locus 18p11.

Au niveau du cerveau, les différents transcrits de GNAL n'ont pas le même profil d'expression. En effet le transcrit court va être retrouvé dans des régions différentes que son isoforme courte. Les transcrits interagissent également de manière différente avec les récepteurs D1 à la dopamine sachant que les circuits de la dopamine ont une part prépondérante dans la physiopathologie de la bipolarité. En effet un couplage avec l'isoforme longue entraîne une sensibilité à la dopamine plus importante qu'avec l'isoforme courte.

Ces données soulignent l'importance des phénomènes d'empreinte parentale et d'épissage alternatif dans les modèles physiopathologiques des troubles mentaux et invitent à ne pas négliger ces aspects lors de prochaines études.

Exocytose des neurotransmetteurs : les synapsines

La famille des synapsines représente des phosphoprotéines, c'est à dire des protéines dont la fonction dépend de modifications post-traductionnelles par fixation de groupement phosphate ou de molécules plus complexes. Elles participent à la régulation de la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Lors de la survenue d'un potentiel d'action, une kinase va phosphoryler la synapsine qui va donc libérer la vésicule pour rendre l'exocytose possible.

Trois gènes ont été identifiés pour le codage de ces protéines : SYN1, SYN2 et SYN3. Soumis à un épissage alternatif, ces gènes sont à l'origine d'au moins dix variants protéiques différents. Certains d'entre eux semblent être impliqués dans la survenue du trouble bipolaire.

Une étude post-mortem de 2012 (112) suggère une implication de la régulation épigénétique de l'expression des synapsines dans les troubles de l'humeur. Elle s'est penchée sur la relation entre l'expression de ces variants et la tri-méthylation de la lysine 4 de l'histone 3 (H3K4me3) au niveau de leurs régions promotrices. Les résultats dénotent d'un marquage H3K4me3 plus important dans le cortex préfrontal des personnes atteintes de trouble bipolaire ou de dépression. Ce marquage étant associé à une plus grande expression des gènes dont l'histone est marquée. Par exemple, l'isoforme longue de la protéine issue du gène SYN2, (noté SYN2a) spécifiquement impliquée dans la neurotransmission glutamatergique), était surexprimé dans les cerveaux de bipolaires alors que chez les dépressifs, c'est SYN2b, une isoforme plus courte qui était surexprimée. En parallèle, le lithium semble avoir une action sur l'isoforme SYN2a mais pas sur SYN2b.

Ces données invitent à poursuivre les études sur ces gènes et leurs isoformes protéiques.

Les gènes impliqués dans la neuroplasticité et survie neuronale

BDNF

Le gène BDNF (pour *Brain-Derived Neurotrophic Factor*, ou Facteur neurotrophique dérivé du cerveau), situé sur le chromosome 11 est constitué de quatre exons chacun ayant sa région promotrice propre. Il permet la synthèse de la protéine BDNF, de la famille des neurotrophines, qui est un facteur de croissance neuronal retrouvé dans le système nerveux central et périphérique. Il est impliqué dans la survie des neurones et la plasticité neuronale. Il est impliqué dans les troubles de l'humeur et est soumis à une régulation épigénétique.

Il est retrouvé une réduction du volume de substance grise dans différentes zones du cerveau des patients bipolaires (113–115). Cette atrophie s'explique par des mécanismes de stress neuronal et glial, d'atrophie neuronale et d'apoptose (116). Plusieurs études suggèrent qu'une hypo-régulation du BDNF est un facteur causal majeur de ces mécanismes.

Le BDNF a une action neurotrophique via son récepteur TrkB qui entraîne une cascade de signalisation en activant ERK et PI3K qui régulent les protéines de survie cellulaire et d'apoptose : famille Bcl2 et famille des caspases (117). La famille Bcl2 est composée de deux groupes (118): un groupe anti-apoptotique comprenant Bcl-2 et BclXL et un groupe pro-apoptotique comprenant Bax, Bak, Bid et Bim. Les protéines du groupe pro-apoptotique initient le programme de mort cellulaire : ouverture des pores de la mitochondrie, libération du cytochrome C et nucléation de l'apoptosome (Apaf-1 + cytochrome C + caspase 9) qui activera la caspase 3, démarrant ainsi le processus d'apoptose(119). Une partie des cascades de signalisation du BDNF est résumée dans le schéma suivant :

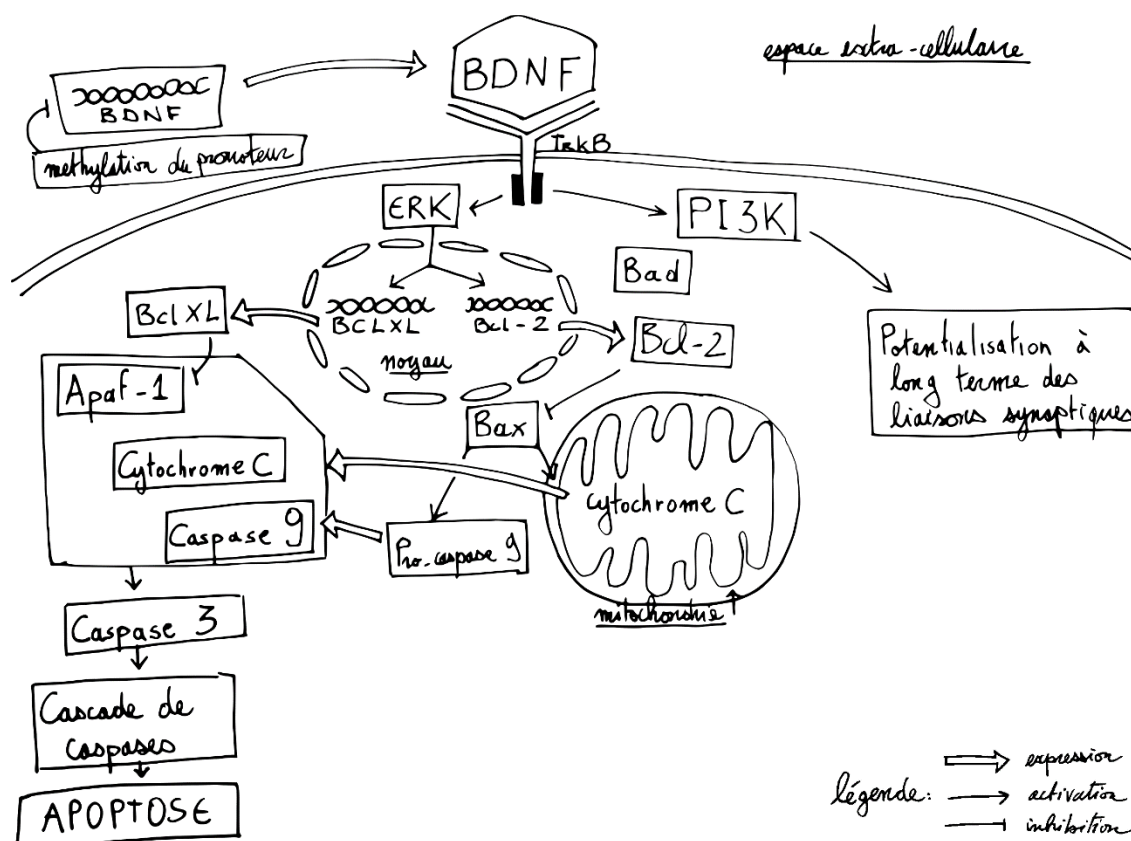


Schéma simplifié de l'action du BDNF sur la survie neuronale.

Un polymorphisme mononucléotidique (rs956572) a été retrouvé récemment (120) sur le gène de Bcl-2 chez les patients bipolaires. En outre, il a été remarqué que TrkB est moins actif chez les bipolaires et une inhibition de ERK entraîne une hyperactivité chez le rat. Cet effet est annulé après l'administration de sels de lithium ou de valproate de sodium (121). Or on sait que ERK entraîne l'expression de Bcl-2 (122).

Les mécanismes de différenciation, survie et mort cellulaire jouent une part prépondérante dans la plasticité neuronale, phénomène rendant possibles les formidables capacités d'adaptation de l'être humain. Les dérèglements de ces mécanismes, par le biais d'une action épigénétique interviennent dans la survenue des troubles de l'humeur. Il est donc primordial de mieux connaître ces mécanismes et leur (dé)régulation pour mieux comprendre et soigner les troubles de l'humeur.

Gène impliqué dans la réponse au stress et la mort cellulaire : HCG9

Le gène HCG9 (ou HLA9) code pour une protéine dont la fonction exacte est inconnue. On sait cependant qu'elle intervient dans la réponse au stress et la mort cellulaire. Une étude sur tissus cérébral post-mortem de patients atteints de trouble bipolaire (123) retrouve une différence de méthylation significative du promoteur du gène HCG9 par rapport aux sujets contrôles. Par ailleurs, il est important de noter que les résultats sont semblables

pour les prélèvements de sang périphérique et de cellules de la lignée germinale. Les auteurs évoquent une modification épigénétique précoce dans le développement de l'individu, argument fort pour un lien de causalité entre la différence de méthylation et la survenue d'un trouble bipolaire.

En conclusion : la régulation épigénétique (résumée par le tableau suivant) joue un rôle important dans l'interaction gènes-environnement du trouble bipolaire.

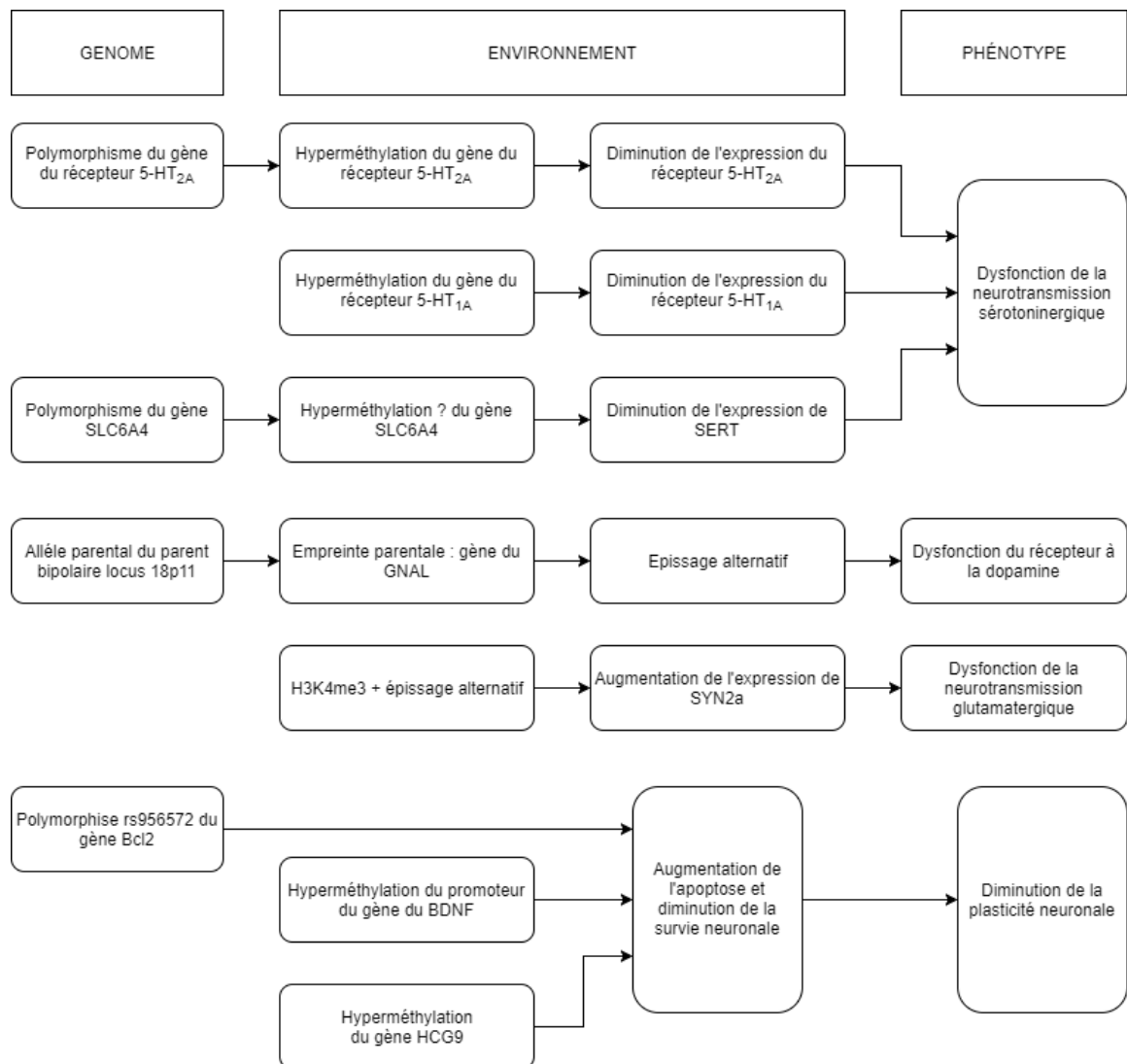


Schéma simplifié de la régulation épigénétique dans le trouble bipolaire.

VII.2. Epigénétique et pharmacologie du trouble bipolaire

VII.2.1. Lithium

Le lithium est le traitement de référence du trouble bipolaire. Les sels de lithium n'ont été isolés qu'en 1817. Il est pourtant probable que l'eau lithiée ait été utilisée dès le cinquième siècle avant notre ère dans le traitement de la manie, selon l'interprétation des

textes de Soranus d'Ephèse écrits au deuxième siècle avant notre ère. Aux alentours de 1900, les sels de lithium apparaissent dans la composition de remèdes contre de nombreuses affections. Les doses importantes entraînaient souvent des effets secondaires. C'est en 1949, que John Cade, un psychiatre australien, met en évidence les effets bénéfiques du carbonate de lithium dans la phase maniaque des psychoses maniaco-dépressive (ancienne dénomination du trouble bipolaire).

Les mécanismes d'action du lithium sont encore mal connus. Modification de la conduction nerveuse, augmentation de l'activité du système sérotoninergique, action sur le système de second messager post-synaptique... Cependant, de plus en plus d'arguments orientent vers des mécanismes épigénétiques pour expliquer l'action curative et préventive du lithium dans le trouble bipolaire.

Le lithium augmente la quantité totale de substance grise les niveaux de N-acétyl-aspartate, un marqueur de viabilité neuronale, chez les sujets avec un trouble bipolaire (124,125). D'autre part, on sait que les jeunes bipolaires ont une amygdale de moindre volume que les contrôles. Or les patients bipolaires sous lithium récupèreraient un volume amygdalien de taille normale après un traitement bien conduit (126). Enfin, une exposition longue au lithium est associée avec une meilleure intégrité de la substance blanche chez les adultes avec un trouble bipolaire (127).

Lithium et BDNF

En étudiant l'effet du lithium sur des cultures de neurones in vitro « agressées » par du glutamate, neurotransmetteur excitateur, on a pu noter (128) : une prévention de la mort neuronale, une amélioration du nombre et de la longueur des dendrites, une augmentation du nombre d'ARNm de l'exon IV du BDNF en parallèle d'une diminution de la méthylation du promoteur et enfin une augmentation de l'expression de Bcl-2 et Bcl-XL associée à une diminution de l'expression de Bad et de la caspase 3. Le schéma suivant explique comment le lithium agit sur la cascade du BDNF pour avoir un effet anti-apoptotique et ainsi « corriger » les anomalies neuro-biologiques et morphologiques retrouvées dans la bipolarité :

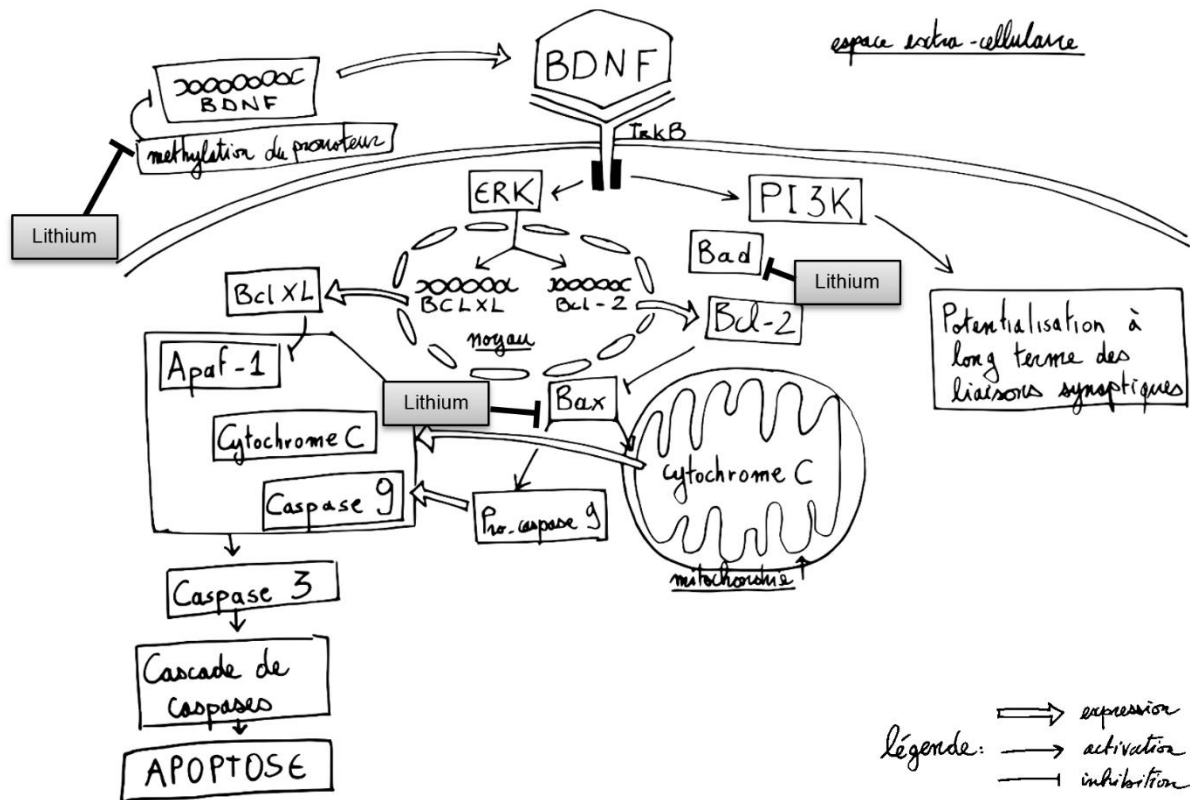


Schéma simplifié de l'action du lithium sur la survie neuronale.

L'inhibition de la méthylation du gène du BDNF par le lithium pourrait passer par l'inhibition de la GSK3 (*Glycogen Synthase Kinase 3*) (129) à la fois directement et en inhibant sa phosphorylation(130). En effet, la protéine GSK3 modulerait l'action de la DNMT3a2 (131).

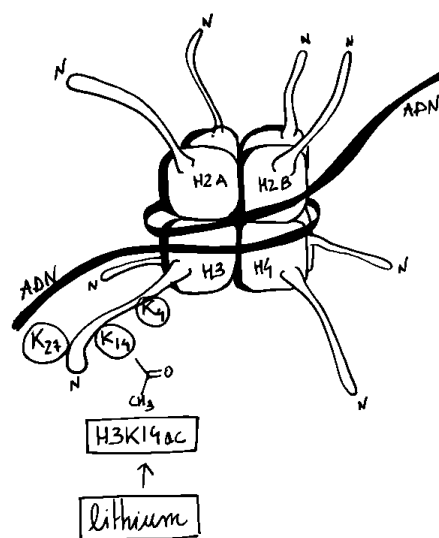
Les cellules embryonnaires de souris *Knock-out* pour les gènes des GSK-3 α et QSK-3 β présentent une hypométhylation de gènes soumis à empreinte ainsi qu'une modification de leur expression.

En outre, une étude sur culture in-vitro de neurones murins (132) retrouve une augmentation de la transcription de l'exon IV et l'activité du promoteur IV du gène du BDNF après traitement par lithium. En inhibant la GSK3 directement ou en stoppant sa traduction, les chercheurs ont obtenu un effet semblable à celui du lithium sur ces cellules. Cependant, une autre étude (133) utilisant un inhibiteur de la GSK3 n'a pas retrouvé les mêmes effets qu'avec le lithium et suggère donc un mode d'action différent.

D'autres études sont donc nécessaires avant d'affirmer l'action du lithium sur la méthylation de l'ADN et notamment du gène du BDNF.

Lithium et histones

Une injection d'une haute dose de chlorure de lithium chez la souris semble augmenter la phospho-acétylation de l'histone 3 en lysine 14 (H3K14ac) en parallèle avec une expression de c-fos (protéine formant un dimère lorsqu'elle est phosphorylée en se liant avec la protéine c-jun et devenant un facteur de transcription se fixant à la séquence nucléotidique TGACTC) dans l'amygdale centrale de souris (134). Cette action n'a pas été retrouvée dans les autres noyaux de l'amygdale ce qui suggère une action du lithium spécifique de la localisation cérébrale. La réponse était majorée avec la co-administration d'un inhibiteur d'histone-désacétylase. Ces données suggèrent une action du lithium sur l'expression génique via une modification des histones régulant l'expression de facteur de transcription.



Représentation de l'action du lithium sur l'histone 3.

Une seconde étude étudiant les effets du lithium sur le système nerveux central murin, cette fois-ci après 14 jours d'injections a mis en évidence une augmentation de l'acétylation de l'histone 3 au niveau du noyau accumbens (135).

Une étude in-vitro (136) a quant à elle permis de mettre en évidence que le traitement par lithium des cultures entraînait une diminution de l'expression de l'HDAC1 (diminution de concentration en protéine et en ARNm) et donc une augmentation de l'expression de gènes habituellement inhibés par l'HDAC1 (p21 par exemple). En précisant que l'inhibition de la transcription du gène de l'HDAC1 se faisait indépendamment de l'activité GSK-3 β

VII.2.2. Valproate et dérivés

L'acide valproïque et ses dérivés, plus précisément le valproate de sodium est le deuxième traitement le plus prescrit dans le monde après le lithium dans le trouble bipolaire. Son activité GABAergique explique son indication originelle dans le traitement de l'épilepsie. Il a cependant également des propriétés de régulation de l'humeur, antidépressives et anxiolytiques.

En plus de l'activité GABAergique, le valproate a en outre une activité d'inhibition des HDAC de classe I (137) (et dans une moindre mesure de classe II) en favorisant leur dégradation par le protéasome. Cette particularité en fait donc un bon candidat dans l'hypothèse de mécanismes épigénétiques dans le trouble bipolaire via son action sur la condensation de la chromatine.

Valproate et histones

Le fait que le valproate soit un inhibiteur des HDAC est un fait (138). Cependant l'action du valproate semble varier selon la localisation dans le cerveau et on sait que les effets des modifications des histones (comme l'acétylation) ont des conséquences variables suivant le type de l'histone modifié, le site de la modification et sa nature. Si l'on prend l'exemple de l'histone 3, on a pu identifier que H3K27ac, H3K4me et H3K4me3 favorisent l'euchromatine et donc la transcription, alors que H3K9me2, H3K9me3 et H3K27me3 favorisent l'hétérochromatine et donc inhibent la transcription. Une étude (139) a donc étudié les effets du valproate sur les histones en fonction de la localisation et a pu noter les résultats suivants :

- augmentation de l'acétylation de l'histone 3 dans le noyau accumbens et le cortex cingulaire antérieur,
- augmentation des activités HDAC3,1 et 5 dans le cortex cingulaire antérieur,
- augmentation de l'activité HDAC5 dans l'amygdale,

-diminution des activités HDAC5 et 7 dans l'hippocampe.

Sans évoquer le fait que ces résultats doivent encore être répliqués, il est difficile de les interpréter car nous ne connaissons pas encore assez précisément les conséquences spécifiques de ces différentes modifications.

Valproate et BDNF

Comme le lithium, le valproate semble promouvoir l'activation de l'exon IV du gène BDNF (132). Cette activation semble passer par l'inhibition des HDAC pour le valproate alors qu'on soupçonne une action sur la GSK-3 β pour le lithium.

VII.2.2.1.1. Valproate, leptine et GSK-3 β

La leptine est une hormone sécrétée principalement par les adipocytes et dont la fonction la plus connue est d'entraîner la satiété. Elle a de nombreuses fonctions encore mal identifiées et elle jouerait un rôle dans la neurogénèse.

On soupçonne également son implication dans les troubles de l'humeur et une étude *in vitro* et *in vivo* (hypothalamus de rats) (140) s'est ainsi intéressée à la relation entre le valproate et la leptine dans le cadre de troubles de l'humeur. Ces résultats suggèrent que le valproate favoriserait l'expression de la leptine en agissant sur les histones du gène du récepteur à la leptine. Cette action se fait en entraînant une décondensation de la chromatine via acétylation de l'histone 3 au niveau de la lysine 27 (H3K27ac) et triméthylation de la lysine 4 (H3K4me3). La leptine ayant un effet inverse de la dexaméthasone (qui a un effet pro stress et pro dépression) sur la GSK-3 β (141). La signalisation est résumée par la figure suivante :

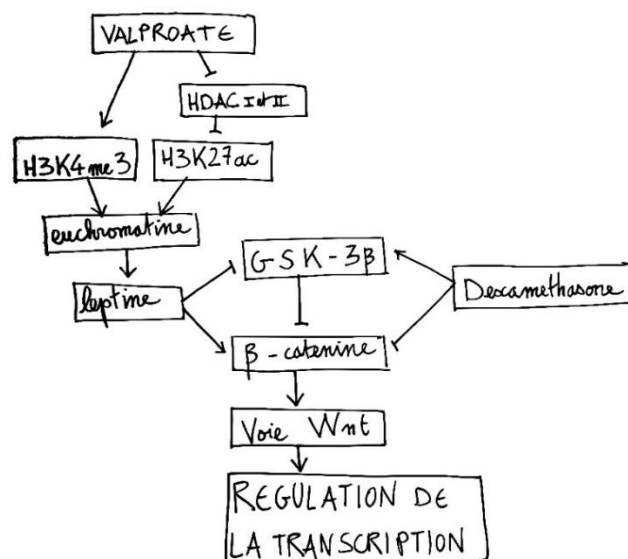


Schéma simplifié de l'action du valproate sur les histones.

VII.2.3. Thymorégulateurs et modulation des micro ARN

De récents travaux ont montré que le lithium et le valproate modulaient certains micro ARN, de courtes séquences d'ARN provenant de régions non codantes de l'ADN et étant complémentaires d'ARN messagers sur lesquels ils viennent s'apparier pour en empêcher la traduction.

Un traitement prolongé par lithium ou par valproate modifie l'expression de micro ARN dans l'hippocampe chez le rat (142). Notamment miR-34a dont la concentration était diminuée. Or ce micro ARN est connu pour inhiber la traduction des ARNm à l'origine de la protéine GRM7 (*metabotropic glutamate receptor 7*). Le lithium et le valproate, en diminuant la concentration en miR-34a, favorisent la traduction de protéine GRM7. La GRM7 est un récepteur couplé aux protéine G intervenant dans la neurotransmission et dont on suppose une implication dans le trouble bipolaire(143).

Une deuxième étude (144)s'intéressant aux taux sanguins de miR-134 (régulateur potentiel de la formation dendritique et synaptique) chez des patients bipolaires en épisode maniaque a montré que les concentrations étaient inversement liées à la gravité du tableau clinique. De plus les taux augmentaient de nouveau après traitement par thymorégulateur.

De plus, le lithium semble réguler le récepteur muscarinique M_1 à l'acétylcholine, présent notamment dans le système nerveux central et probablement impliqué dans le trouble bipolaire (145). En effet, une étude (146) in vitro et sur cortex préfrontaux de rats a pu mettre en évidence une diminution des micro ARN Let-7b, en parallèle d'une augmentation de la concentration en récepteurs muscarinique M_1 après traitement par lithium. Les souris *Knock-out* pour le gène du récepteur M_1 avaient un déficit dans la signalisation ERK (pour *extracellular signal-regulated kinase*, map-kinase impliquée dans la prolifération cellulaire) et présentent un comportement hyperactif. Le traitement par lithium atténue ces effets.

La recherche des effets du lithium et du valproate sur les micro-ARN est encore jeune et il est nécessaire de poursuivre les études à ce sujet pour obtenir des résultats robustes et répliqués afin de préciser ces mécanismes.

VII.3. En conclusion

On voit que l'épigénétique est une approche de choix dans la compréhension de l'interaction gène-environnement à l'origine du trouble bipolaire. On remarque de surcroit que les principaux traitements médicamenteux utilisés ont également des mécanismes d'action épigénétiques.

VIII. Dépression et épigénétique

VIII.1. Facteurs épigénétiques impliqués dans la dépression

VIII.1.1. Etudes globales de méthylation de l'ADN

Une publication de 2011 (147) s'intéressant au profil de méthylation de 14 000 gènes grâce à des puces à ADN a pu retrouver de nombreux gènes différemment méthylés entre les patients dépressifs et les contrôles :

Certains gènes impliqués dans la croissance neuronale et le métabolisme du tryptophane étant hyperméthylés alors que les gènes codant pour des lipoprotéines et ceux impliqués dans l'inflammation étaient globalement hypométhylés. D'après les auteurs les études globales de méthylation pourraient ainsi constituer un bon marqueur de dépression. De plus les gènes identifiés ayant souvent une fonction que l'on peut relier aux connaissances actuelles sur la biologie de la dépression, cette approche apporte de nouvelles lumières sur la physiopathologie dépressive. En effet les auteurs ont retrouvé, de façon attendue, une moindre expression des gènes hyperméthylés et inversement une expression accrue des gènes hypométhylés. La tendance globale étant une croissance neuronale et neurotransmission sérotoninergique diminuée (métabolisme du tryptophane) et une inflammation augmentée (Interleukine 6, CRP).

Les études globales semblent donc être aussi un bon moyen d'identifier des gènes impliqués dans la dépression et pouvant ensuite faire l'objet d'études épigénétiques ciblées.

L'utilisation de puces à ADN (148) a permis de retrouver 363 sites CpG présentant une différence statistique de méthylation entre les patients atteints de dépressions (sans traitement médicamenteux au moment du prélèvement) et les contrôles. La plupart de ces sites étant localisée au niveau d'ilots CpG de séquences promotrices. D'après les auteurs ce type d'examen complémentaire peut constituer un moyen complémentaire de distinguer un patient atteint de dépression, confirmant la conclusion de l'étude de 2011. En d'autres termes, l'analyse de méthylation de ces sites peut être un marqueur biologique objectif de dépression.

Si une étude de 2013 portant sur des jumeaux homozygotes (149) n'a pas retrouvé de différence de niveau global de méthylation entre les jumeaux sains et leurs homologues atteints de dépression, lorsque l'on s'intéresse à certaines régions candidates, une variance beaucoup plus importante est retrouvée chez les jumeaux dépressifs. Les auteurs évoquent pour expliquer leurs résultats une possible sensibilité épigénétique à l'environnement qui serait plus importante ou un effet intrinsèque des traitements antidépresseurs.

Se pose enfin la question de la possible existence de profils épigénétiques différents avec une présentation dépressive semblable mais étant en réalité différents types de dépression. Les données sont aujourd'hui encore insuffisantes.

VIII.1.2. Etudes de gènes candidats

VIII.1.2.1 Condensation de l'ADN

Histone désacétylases : HDAC

Les protéines agissant sur les histones participent à la régulation de l'expression des gènes et leur action peut donc avoir des conséquences au niveau phénotypique. Les histone désacétylases (HDAC) en sont un exemple. Lors d'un stress chronique infligé à des rats pour obtenir un modèle murin de dépression, on a pu noter une augmentation de la synthèse de l'HDAC2 corrélée à une diminution de l'acétylation de la lysine 14 de l'histone 3 (H3K14ac) au niveau du noyau accumbens. Ces effets s'inversent après un arrêt suffisamment long des stimuli stressants. Toujours dans le modèle murin de dépression, une administration d'inhibiteur de l'HDAC2 permet d'améliorer les symptômes dépressifs et les rats *knock-out* pour le gène de l'HDAC2 sont plus résilients au stress (l'HDAC2 intervenant dans l'inhibition suite au stress de l'activité GDNF (94)). Ces données (150) suggèrent fortement une implication de l'HDAC2 dans la réponse au stress et la survenue de la dépression. Même si l'on dispose de moins de données, l'HDAC5 semble avoir un effet inverse, toujours au niveau du noyau accumbens (151).

En effet, au niveau hippocampique cette fois, on a pu noter une corrélation entre la diminution de l'acétylation des histones et les comportements dépressifs du rat en réponse au stress. Par exemple, H3H14ac comme pour le noyau accumbens, mais aussi H4K12ac ainsi que l'acétylation globale de l'histone 2B et de l'histone 3 (152–154). De surcroit, on a retrouvé une activité HDAC3 diminuée dans l'hippocampe d'individus plus résilients au stress. L'administration d'inhibiteur des HDAC a des effets antidépresseurs (155,156). Les effets des HDAC dépendent de leur classe mais aussi de leur localisation cérébrale puisque l'HDAC5, plutôt protectrice au niveau du noyau accumbens semble avoir l'effet inverse au niveau de l'hippocampe puisqu'elle est retrouvée augmentée chez les rats présentant des symptômes dépressifs (154,157).

Histone méthyl-transférase : HMT

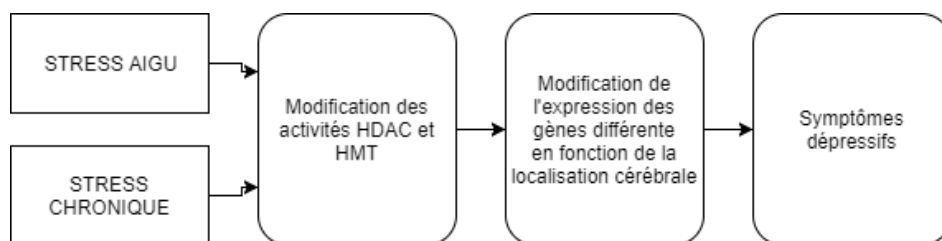
Autres protéines agissant sur les histones, les histone méthyl-transférase (HMT) ont une action complexe sur la régulation des gènes encore insuffisamment précisée. Ce sont des enzymes qui transfèrent des groupements méthyl au niveau des résidus arginine (R) et

lysine (K) des histones. Un même résidu peut être méthylé plusieurs fois, on parle alors de di- ou triméthylation. Ce sont surtout les histones 3 et 4 qui sont soumis à méthylation. Certains types de méthylation fragilisent le lien entre la queue des histones et l'ADN, favorisant donc sa décondensation et l'accès aux gènes par les facteurs de transcription. Par exemple la triméthylation de la lysine 4 de l'histone 3 (H3K4me3) est un marqueur d'activation (158). H3K4me3 est activée par le stress et entraîne notamment l'activation du gène de l'acétylcholine-estérase (159). En revanche, la diméthylation H3K9me2 est un marqueur inhibiteur retrouvé en réaction au stress chez le rat (160). Pour compliquer le tableau, il semble même que l'activité peut varier en fonction des groupements méthyl ou acétyl environnants (161).

Au niveau du noyau accumbens, le stress chronique semble diminuer l'activité HMT et particulièrement celle de la protéine EHMT2 (pour *euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 2*) (162) qui a une action inhibitrice par le biais d'une H3K9me2 (163). H3K27me3 est retrouvée également diminuée en réponse au stress, notamment au niveau d'un promoteur du BDNF (164).

L'étude d'H3K9me3 et d'H3K4me3 au niveau hippocampique chez le rat apporte un élément supplémentaire à prendre en compte : la différence de réponse à un stress aigu et à un stress chronique. En effet ces marques augmentent en réponse à un stress aigu mais diminuent en cas d'un stress chronique (165).

Pour résumer, la régulation des histones se fait via des mécanismes complexes impliquant de nombreux gènes et protéines. Celle-ci se fait spécifiquement en fonction de la nature du stimulus stressant et de sa durée ainsi que de la zone cérébrale concernée. On comprend que ce phénomène d'adaptation (parmi tant d'autres) permet à l'organisme de produire une réponse spécifique et cohérente avec la diversité des situations environnementales que peut rencontrer un individu au cours de sa vie. Malgré la multitude de résultats déjà obtenus, la compréhension du *code histone* n'en est qu'à ses débuts.



Modifications des histones dans la dépression.

VIII.1.2.2 Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien : axe HHS

On retrouve des taux plus élevés de corticolibérine dans le liquide céphalo-rachidien des patients déprimés et chez les patients suicidés (166). Egalement dans l'hypothalamus de patients déprimés. On retrouve une diminution de la méthylation du promoteur du gène de la corticolibérine dans l'hypothalamus des souris de souris soumises à un stress pendant la grossesse (167). Ce marquage active l'expression du gène de la corticolibérine et donc une hyper activation de l'axe HHS.

L'hyperactivation de l'axe en réponse à un stress chronique entraîne des dommages hippocampiques. Une augmentation chronique des taux de cortisol entraîne une diminution du volume hippocampique.

Le promoteur du gène NR3C1 codant pour le récepteur aux glucocorticoïdes (GR) comporte une séquence ADN à laquelle se fixe le facteur de transcription activateur EGR-1 (pour *early growth response protein 1*). La protéine EGR-1 participe à la plasticité et la survie neuronale (168). Or la méthylation du promoteur du gène NR3C1 diminue l'affinité de ce facteur (169). Chez les rats présentant moins de symptômes dépressifs en réponse au stress, on retrouve une plus grande concentration de liaison EGR-1 à NR3C1, surtout au niveau de l'hippocampe. Cette fixation plus importante est corrélée à une plus grande concentration d'ARNm du GR. Il semble que H3K9ac au niveau du promoteur participe également à la régulation de l'expression de NR3C1. En effet (169), la méthylation du promoteur de NR3C entraîne une diminution du recrutement de CBP qui a une activité histone acetyl-transferase sur H3K9 notamment.



Le gène FKBP5 code pour une protéine qui interagit avec le GR. Il existe un polymorphisme, rs1360780 qui semble être associé à une réponse cortisolique au stress augmentée. La présence de ce polymorphisme associé à l'exposition à des facteurs de stress semble entraîner, via une hypométhylation de l'intron 7, une surexpression du FKBP5 (170,171). La déméthylation pourrait être induite par la fixation du GR sur une séquence d'ADN (172) en réponse à une activation par le cortisol (173). Le vieillissement semble avoir également favoriser la déméthylation de l'intron 7 du gène FKBP5 (174). Le schéma suivant résume ces hypothèses :

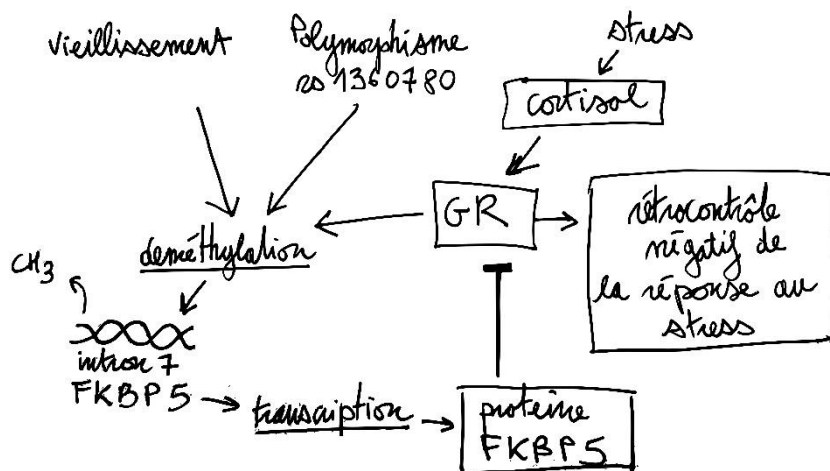


Schéma simplifié de l'interaction gènes-environnement dans la réponse au stress.

On voit donc que l'épigénétique (le niveau de méthylation de l'intron) permet de faire le lien entre les gènes de susceptibilité (le polymorphisme du FKBP5), l'environnement (le stress répété) et l'apparition de la pathologie : un échappement du rétrocontrôle négatif de l'axe HHS.

VIII.1.2.3 Régulation de la neurotransmission

Transmission serotonergique

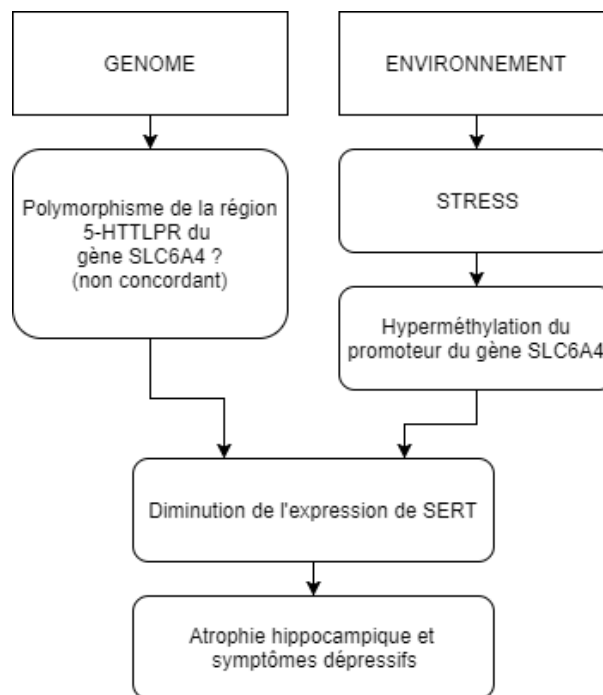
La sérotonine est un neurotransmetteur jouant un rôle prépondérant dans la physiopathologie de la dépression. Elle est également nécessaire au développement cérébral. Les molécules intervenant dans la transmission sérotoninergique : synthèse, transport, récepteurs sont donc des sujets d'étude de prédilection pour préciser l'épigénétique de la dépression.

-Transporteur de la sérotonine : SERT

Le transporteur de la sérotonine est codé par le gène SLC6A4 dont un des polymorphismes, 5-HTTLPR semble augmenter le risque de dépression en réponse au

stress (175). Cependant une méta-analyse de 2009 conclue à un niveau de preuve insuffisant (176). Plus récemment, les travaux se sont penchés sur la régulation épigénétique de SLC6A4. En réponse au stress précoce (abus (177), violence (178) dans l'enfance, dépression de la mère pendant la grossesse (179)...), le promoteur du gène semble avoir un profil de méthylation modifié (180), ce que l'on retrouve chez les patients dépressifs (181). Cette modification entraînant une modification de l'expression du gène étant associée au symptômes dépressifs et à l'atrophie hippocampique (182) joue donc probablement un rôle dans la survenue de la dépression. Une étude sur jumeaux homozygotes (183) retrouve le lien entre la méthylation du promoteur du SLC6A4 et la dépression mais ne retrouve pas de lien avec l'allèle 5-HTTLPR. Il est donc primordial de poursuivre la recherche à ce sujet.

Ces résultats sont résumés dans le schéma suivant.



Régulation épigénétique de l'expression de SERT dans la dépression.

-Métabolisme de la sérotonine : MAOA

La monoamine oxydase A (MAOA) participe au catabolisme de neurotransmetteurs comme la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline. Elle est la cible de traitements antidépresseurs appelés IMAO (inhibiteur de la monoamine oxydase). Il existe un polymorphisme du gène MAOA qui semble prédisposer au risque de dépression. En outre, l'hypométhylation de l'exon 1 du gène MAOA semble être associé à la dépression chez les

femmes (184,185). Le fait que l'anomalie de méthylation ne soit retrouvée que chez les femmes pourrait s'expliquer par un phénomène d'inactivation du chromosome X (186).

-Autres molécules impliquées dans la transmission sérotoninergique

Il n'existe pas à l'heure actuelle de recherche sur la régulation épigénétique des autres aspects de la transmission sérotoninergique dans la dépression : synthèse, transport et dégradation. Cependant ces aspects ont fait l'objet d'étude dans d'autres troubles mentaux comme les troubles anxieux ou dans certains comportements comme l'agressivité..

Transmission dopaminergique

La dopamine est un neurotransmetteur essentiel à de nombreuses fonctions biologiques incluant le contrôle moteur, l'humeur ou les circuits de récompense. C'est pourquoi la neurotransmission dopaminergique est la cible de nombreux antidépresseurs. Les mécanismes expliquant l'implication du système dopaminergique dans la réponse dépressive au stress ne sont pas totalement identifiés (187). Il semble que le récepteur D2 à la dopamine (récepteur membranaire couplé à une protéine G) voit son expression diminuée après le stress par un autre mécanisme que la méthylation de son promoteur (188). Une autre étude a tenté de trouver ce mécanisme (189) : la protéine Par-4 interagit avec l'isoforme longue du récepteur D2 et l'activité de régulation de la transcription dépend de Par-4 et son domaine glissière à leucine (domaine d'interaction avec l'ADN). En effet les souris *knock-out* pour le domaine de liaison de Par-4 au D2 ont des comportements dépressifs(189). Une autre piste serait la calmoduline, protéine activée par l'entrée d'ion calcium et se liant au D2 et diminuant son activité protéine G (190). On voit par cet exemple que la complexité des cascades de signalisation protéique impose d'étudier le statut épigénétique de chacun des maillons de la chaîne pour comprendre la dysfonction globale de celle-ci.

Le NET (pour *norepinephrine transporter*) est une protéine chargée de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine de la fente synaptique vers l'espace pré-synaptique, permettant ainsi l'arrêt de la conduction de l'influx nerveux. Ce transporteur est codé par le gène SLC6A2 est probablement impliqué dans la dépression (191) et est la cible de certains antidépresseurs. Les études de polymorphisme génétique ont retrouvé certaines mutations de SLC6A2 (192,193) associées à la dépression mais n'expliquent pas entièrement sa dysfonction dans la dépression. Une participation épigénétique est donc supposée. Cependant deux études étudiant le niveau de méthylation du promoteur de SLC6A2 n'ont pas retrouvé de différence significative (194,195).

VIII.1.2.4 Plasticité et survie neuronale

Introduction

Le renouvellement neuronal, le renforcement de réseaux préexistants ainsi que la création de nouvelles voies synaptiques sont des mécanismes physiologiques essentiels lors du développement et de la vie adulte d'un individu. L'hippocampe est une zone clé du système limbique. Ce système regroupe plusieurs zones reliées entre elles et participant à la gestion des comportements, des émotions et de la mémoire.

Comprenant une grande concentration de récepteurs aux corticoïdes, l'hippocampe est donc plus vulnérable au stress que les autres structures du cerveau (196,197). Ce qui explique qu'après une exposition prolongée au stress comme lors d'un syndrome dépressif on peut observer une atrophie de l'hippocampe. En plus de l'action du cortisol, la diminution des facteurs neurotrophiques (198) et la diminution de la plasticité neuronale ont également été évoqués comme facteurs à l'origine de l'atrophie hippocampique. Plus la durée des épisodes dépressifs est longue et leur nombre élevé plus l'atrophie est sévère. De surcroît, cette atrophie est réversible sous traitements antidépresseurs (199). L'étude de la neuroplasticité hippocampique, vraisemblablement altérée dans la dépression permet donc de mieux comprendre les mécanismes à l'origine de cette atrophie.

Création et migration de nouveaux neurones

L'intégration de neurones de l'hippocampe nouvellement créés au sein de réseaux neuronaux préexistants semble se faire via une régulation précise en plusieurs étapes :

- prolifération de cellules souches neuronales
- génération de progéniteurs amplifiés
- migration cellulaire
- maturation avec formation d'axone et dendrites
- création de nouvelles synapses avec l'environnement préexistant

La population hétérogène (les cellules n'exprimant pas toutes les mêmes molécules) de précurseurs cellulaires hippocampiques se trouve au niveau d'une zone appelée zone sous-granulaire (SGZ) :

-Les *précurseurs neuronaux quiescents* (QNP), cellules souches multipotentes aux propriétés morphologiques et antigéniques de cellule gliale sont la première étape. Ils se divisent de façon asymétrique (une des cellules filles est identique à la cellule-mère) pour donner les précurseurs neuronaux amplifiés.

-Les *précurseurs neuronaux amplifiés* (ANPs) marquent l'engagement dans une voie neuronale ou non-neuronale. C'est donc une étape clé impliquée en pathologie. Les ANPs se divisent activement, de façon symétrique et donnent des neuroblastes.

-Les *neuroblastes* sortent du cycle de prolifération et migrent vers leur destination finale, la couche cellulaire granuleuse (GCL). Là les cellules vont se développer (allongement de l'axone, établissement de connections) et devenir des *neurones granuleux* matures.

Le temps nécessaire à un neurone nouvellement créé pour devenir mature, c'est à dire pour devenir similaire sur le plan électrophysiologique aux neurones préexistant, est d'environ 5 à 7 semaines.

La neurogénèse est soumise à une régulation fine, la plupart des nouvelles cellules sont éliminées lors de mécanismes précis de sélection. Or, les mécanismes de cette régulation ne sont pas encore bien compris mais il semble exister une orchestration épigénétique de la neurogénèse hippocampique chez l'adulte.

Orchestration épigénétique de la neurogénèse adulte :

Les signaux extracellulaires et intracellulaires régulent épigénétiquement les programmes d'expression génique à l'œuvre dans la neurogénèse. Cette régulation est en partie semblable à celle intervenant lors du développement mais est aussi déterminée par les nombreux stimuli physiologiques et environnementaux. Phénomène permettant une adaptation (ou une désadaptation dans le cas de la dépression) au contexte extérieur.

La différenciation cellulaire nécessite une sélection des gènes à exprimer et de ceux à réprimer. On suppose donc que les histone désacétylases (HDAC) et les histone acétyltransférases (HAT) jouent un rôle dans la transduction des signaux extérieurs vers le génome de la cellule.

En général, les HDAC catalysent la désacétylation des nucléosomes qui deviennent très condensés, empêchant l'accès aux facteurs de transcription à leur site de liaison et provoquant une inhibition de la transcription. Au contraire, les HAT catalysent la réaction inverse. On a pu noter notamment que l'administration d'un inhibiteur d'HDAC comme la trichostatine A ou l'acide valproïque à des rats entraîne une augmentation de la prolifération de précurseurs neuronaux (200).

On ne connaît pas actuellement comment tous ces phénomènes sont régulés. Un candidat serait la protéine de liaison à l'ADN REST (pour *Repressor Element 1 Silencing Transcription Factor*). Ce facteur de transcription coordonne l'action de nombreux complexes

épigénétiques intervenant dans la différenciation neuronale. Une fois lié à l'ADN, REST recrute plusieurs DNMT (ADN méthyl-transférase), HMT (histone méthyl-transférase), HAT, HDAC, protéine à MBD (domaine de liaison aux CpG méthylés), corégulateurs et protéines du cycle cellulaire entraînant des changements clés dans l'expression de certains gènes. Les protéines recrutées, ainsi que des ARN non codants, interagissent avec REST et permettent une régulation précise de la transcription (201). Il reste encore à préciser ces mécanismes afin de mieux comprendre l'implication de l'épigénétique dans la neurogénèse et l'atrophie.

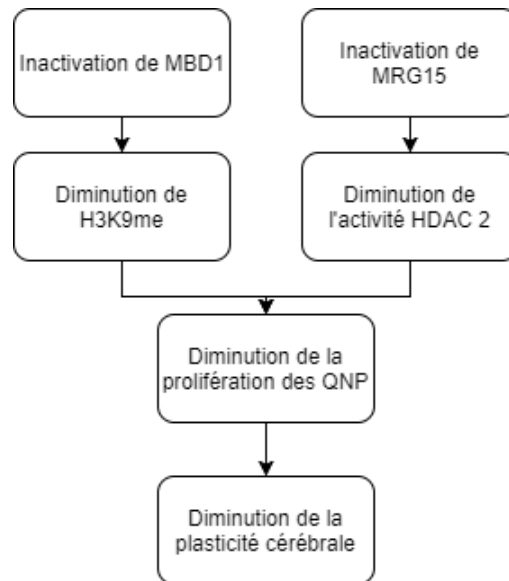
Rôle de la régulation épigénétique de la neurogénèse dans la dépression :

Plusieurs résultats suggèrent une dérégulation épigénétique comme facteur d'atrophie cérébrale dans la dépression.

Dans ce contexte, plusieurs protéines semblent impliquées dans l'interaction gène-dépression-neurogénèse.

L'inactivation du gène codant pour la protéine à domaine de liaison aux CpG méthylés 1, la MBD1 provoque un repli autistique, des comportements anxieux et un déficit cognitif chez la souris (202). De plus l'inactivation de MBD1 est accompagnée d'une prolifération de promoteurs neuronaux quiescents (QNP) plus basse. Or on sait que MBD1 peut former un complexe avec une protéine capable de méthyliser l'histone 3 en lysine 9 (H3K9me) : SETDB1 (203) il est donc possible que l'inactivation de MBD1 entraîne une condensation de la chromatine rendant plus difficile l'expression de gènes impliqués dans la prolifération neuronale.

Une autre protéine semble avoir des effets comparables : la MRG15, protéine faisant partie des complexes histone désacétylase (HDAC2 surtout) et dont l'inactivation diminue la prolifération en QNP et les formes d'aval ANP et GCL (204). En outre, une surexpression d'HDAC2 ont de moins bonnes capacités mnésiques et, de façon corrélée, une diminution de la densité médullaire et de la plasticité synaptique (205).



MBD1 et MRG15 régulent épigénétiquement la prolifération de QNP.

La protéine REST4, résultat d'un épissage alternatif du pré ARNm du gène REST, (évoqué précédemment) est surexprimé (206) chez les rats ayant été stressés pendant leur vie précoce ce qui a entraîné une vulnérabilité au stress une fois adulte.



Epissage alternatif de REST dans la dépression.

L'inactivation du gène codant pour KAP1, le cofacteur de la protéine KRAB, protéine à doigt de zinc (et qui est un répresseur épigénétique associé à la formation de chromatine) dans le lobe frontal de souris entraîne des comportements anxieux (207).

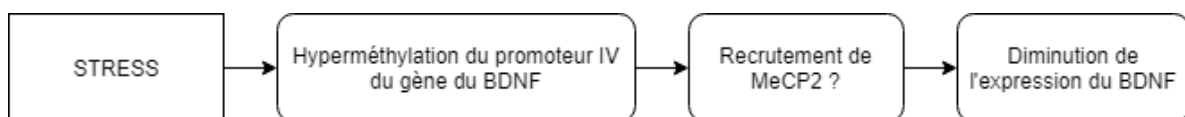
Facteur neurotrophique dérivé du cerveau : le BDNF

Les niveaux de BDNF plasmatiques et le volume hippocampique sont diminués chez les patients souffrant de dépression. Le dosage sanguin du BDNF pourrait constituer un outil diagnostique de la dépression (208).

Le gène du BDNF comprend plusieurs promoteurs pouvant chacun être soumis à régulation.

Notamment par le biais de la protéine MeCP2 qui se fixe sur des régions méthylées de l'ADN. On a pu noter que la phosphorylation de MeCP2 suite à une dépolarisation neuronale entraîne une défixation de la protéine au promoteur IV du BDNF entraînant une augmentation de la transcription du gène BDNF(209).

Le stress semble augmenter la méthylation du promoteur IV du BDNF, ce qui entraîne une plus forte affinité pour MeCP2 et donc une diminution de la transcription. Ce qui implique à terme une hypotrophie hippocampique puisque ce facteur de croissance est indispensable à la survie neuronale. Il a également été retrouvée une augmentation de la méthylation du promoteur IV dans l'aire de Wernicke de patients suicidés (209). Cependant les interactions entre BDNF et MeCP2 sont probablement plus complexes. Il existe des situations où la liaison semble entraîner au contraire une activation de la transcription, notamment chez des souris *knock-out* pour le gène MeCP2 chez qui les niveaux hippocampiques de BDNF sont diminués (210). Le gène REST évoqué précédemment participe aussi à la régulation de l'expression du gène BDNF. La protéine REST se lie aux séquences *élément de réponse RE1 (neurone restrictive silencer element)* et recrute des enzymes de régulation de la chromatine (211).



BDNF, MeCP2 et dépression.

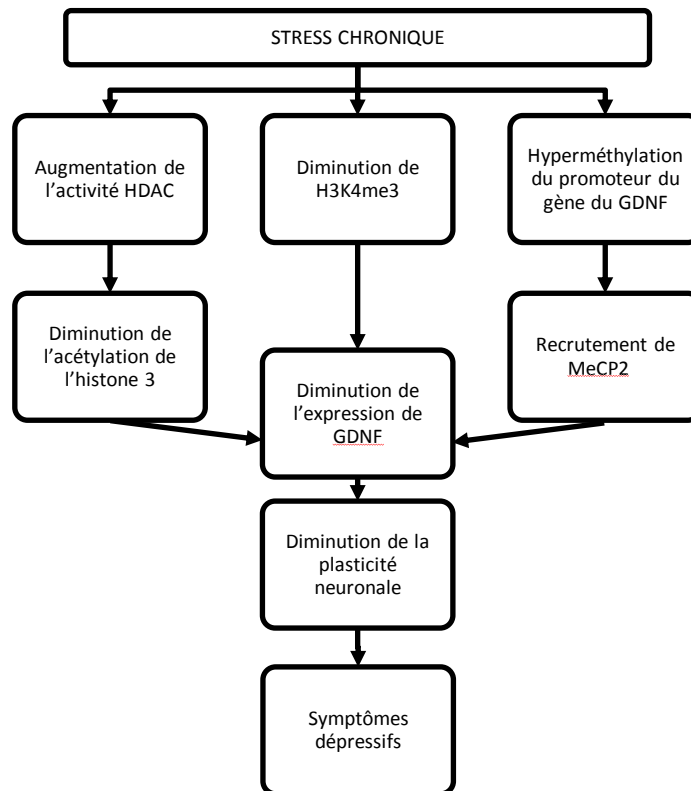
Facteur de croissance neuronal dérivé des cellules gliales : le GDNF

Le GDNF (pour *glial cell line-derived neurotrophic factor*) est une protéine impliquée dans la survie et la différenciation des neurones dopaminergiques. L'expression du gène GDNF est diminuée dans le noyau accumbens (NAc) des souris dépressives (212). Au contraire, une forte activité GDNF dans l'aire tegmentale ventrale (VTA) semble promouvoir la croissance neuronale et permettre une meilleure résistance au stress chez les souris (213). Le réseau VTA-NAc du système dopaminergique méso-limbique semble être impliqué dans la susceptibilité au stress chronique. Le GDNF, jouant un rôle protecteur de ces neurones, semble être un moyen de protection contre l'apparition de symptômes dépressifs (94). Le stress chronique entraîne une diminution de l'activité GDNF dans le NAc via plusieurs mécanismes :

- diminution de l'acétylation de l'histone 3 via une activité HDAC (or l'inactivation de l'HDAC diminue les symptômes dépressifs et normalise les taux de GDNF) (212),
- diminution de l'H3K4me3,
- augmentation de la méthylation de l'ADN du promoteur avec recrutement de MeCP2 (pour *methyl CpG binding protein 2*). (or l'inhibition de DNMT fait diminuer les symptômes dépressifs) (94).

Il semble la méthylation du promoteur du GDNF entraîne le recrutement de MeCP2 et d'HDAC résultant en une altération du marquage des histones et participe à l'apparition de symptômes dépressifs.

Les résultats évoqués sont résumés par le schéma suivant.

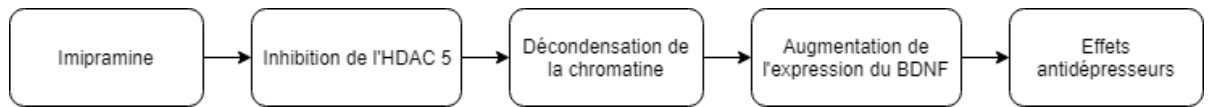


Régulation épigénétique du GDNF dans la dépression.

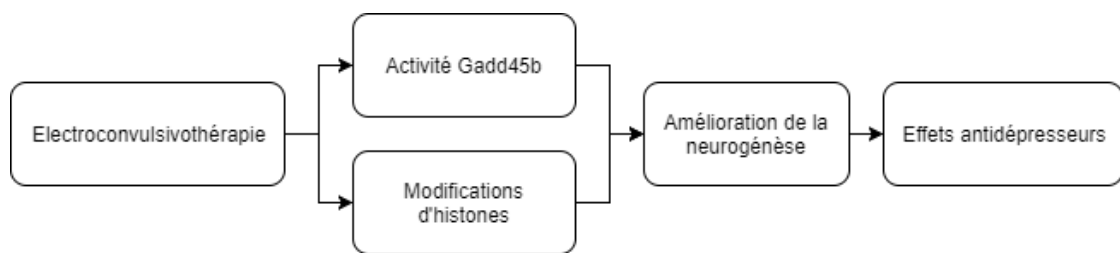
De nombreuses autres gènes ont été identifiés comme influant la neurogénèse mais leur implication dans les symptômes de dépression n'est pas (encore) retrouvée même s'ils peuvent avoir des répercussions peu spécifiques sur la mémoire ou la cognition.

Les traitements médicamenteux utilisés dans la dépression ont quant à eux un effet largement démontré sur la croissance neuronale hippocampique tant chez les souris et les primates(214) que chez l'humain (215). L'imipramine, antidépresseur tricyclique, a une action positive sur la plasticité neuronale (216) via le BDNF (217) et une inhibition de l'HDAC5 dans l'hippocampe (218). L'électro-convulsivo-thérapie (ECT, traitement non médicamenteux de la dépression) améliore également la neurogénèse hippocampique (219) probablement via une activité Gadd45b (pour *Growth arrest and DNA-damage-inducible bêta*), gène dont la transcription est activée par une agression locale des cellules et de

l'ADN. En effet, les souris *Knock-out* pour ce gène ne bénéficient pas d'une augmentation de la neurogénèse après ECT (220). Les modifications d'histones semblent également survenir après ECT (154). Les effets épigénétiques des traitements de la dépression ne concernant pas directement la croissance neuronale sont évoqués dans le prochain paragraphe.



Action épigénétique de l'imipramine dans la dépression.



Action épigénétique de l'Electroconvulsivothérapie dans la dépression.

En conclusion, on peut considérer que la modulation dynamique par l'environnement de la neurogénèse hippocampique du cerveau adulte semble jouer un rôle crucial dans l'étiopathogénie de la dépression et que cette modulation est en partie dépendante de mécanismes épigénétiques.

VIII.2. MicroARN et dépression

Il existe encore peu d'études s'intéressant au microARN dans la dépression. De premiers résultats invitent cependant à poursuivre la recherche dans le domaine des microARN : Deux allèles particuliers de deux gènes codant pour des microARN ont été retrouvés dans la dépression (221,222).

En outre, on suppose l'implication de plusieurs microARN dans la dépression. Ces hypothèses sont résumées dans la revue française de Mouillet-Richard *et al.* de 2012 (223) : miR-182 agirait sur les CLOCK-gènes et entraînant des perturbations du cycle circadien, miR-96 entraînerait une surexpression du récepteur 5-HT_{1B}R, miR-134, 124 et 132 interviendraient dans la neurogénèse.

D'autres découvertes suggèrent une implication des microARN dans la réponse aux antidépresseurs (224).

VIII.3. Epigénétique et antidépresseurs

Antidépresseurs et BDNF

On sait qu'un traitement antidépresseur efficace entraîne une augmentation des concentrations sanguines de BDNF (225). L'absence d'augmentation des concentrations en BDNF plasmatique dans les premières semaines de traitement semble prédire une résistance au traitement (226).

En outre, l'observation d'un groupe de patients traités par antidépresseurs montre que les niveaux de méthylation du promoteur de l'exon IV du gène BDNF sont inférieurs chez les patients déprimés ayant répondu au traitement antidépresseur (227). Une seconde étude a montré des résultats similaires avec une corrélation avec une augmentation des taux d'ARNm du BDNF et une diminution d'H3K27me3 (triméthylation en lysine 27 de l'histone 3, responsable d'une inhibition de la transcription) au niveau du promoteur du BDNF sur l'exon IV (228).

Ces découvertes suggèrent fortement un effet des antidépresseurs sur la régulation épigénétique, via plusieurs mécanismes, de gènes impliqués dans la dépression comme le BDNF. On retrouve des taux sanguins et cérébraux de BDNF diminués chez les patients dépressifs. Les recherches suggèrent qu'augmenter ces taux peut diminuer les symptômes dépressifs notamment par une action sur la neurotransmission sérotoninergique. Le BDNF améliorant le développement, l'expression et l'activité des neurones sérotoninergiques (229). Les antidépresseurs fonctionnent par leur action pro-sérotoninergique or cette action semble passer en partie par le biais du BDNF. En effet, les antidépresseurs entraînent une augmentation du BDNF dans l'hippocampe de rats (230). L'augmentation de la production d'ARNm du gène BDNF indique une action sur l'expression du gène, associée à une meilleure plasticité neuronale (231). Les antidépresseurs semblent diminuer la méthylation des promoteurs du BDNF (232) ainsi qu'une diminution de H3K27me3, phénomènes favorisant l'action positive du BDNF sur la neurotransmission sérotoninergique (164). En effet, le BDNF semble inhiber la recapture pré-synaptique de la sérotonine présente dans la fente synaptique (233).

Antidépresseurs et récepteur aux glucocorticoïdes (GR)

Une augmentation de la transcription du gène du récepteur aux glucocorticoïdes (GR) par le biais d'une action du facteur de transcription NGFI-A se liant à celui-ci entraîne une diminution des symptômes dépressifs. Or les antidépresseurs semblent favoriser l'action de NGFI-A (234) et entraîner la déméthylation du promoteur du gène du GR ainsi que l'acétylation de ses histones (235). Les antidépresseurs augmentent donc l'expression du

GR et permettent ainsi un meilleur rétrocontrôle négatif de l'axe HHS (236). L'électroconvulsivo-thérapie semble avoir des effets comparables (234).

Antidépresseurs et P11

P11 est une protéine codée par le gène S100A10 et intervenant dans le cycle et la différenciation cellulaire. Elle intervient également dans le transport de neurotransmetteurs comme la sérotonine et est impliquée dans la dépression. En effet, son expression est diminuée dans le CCA et le NA des personnes déprimées (237,238). On a pu déterminer que parmi ses effets, P11 augmente la quantité de récepteurs 5-HT1B au niveau de la surface cellulaire. Le mécanisme d'action de P11 n'est pas encore clairement identifié mais on sait qu'elle peut se lier à un régulateur de la chromatine et l'annexine A2 (239). Les souris *Knock-out* pour le gène S100A10 présente un comportement dépressif et ont une moins bonne réponse aux traitements par antidépresseurs (237). Or différents traitements antidépresseurs (IRS, tricycliques, IMAO, ECT) ont pour effet d'augmenter la transcription de P11, probablement via l'action sur le BDNF (240) et les voies TrkB et ERK. On a pu noter une plus importante méthylation du promoteur de S100A10 chez les rats dans un modèle de dépression. L'administration d'escitalopram, un IRS a entraîné un retour à la normale du niveau de méthylation du promoteur et une augmentation de l'expression de p11. Parallèlement a pu être observée une réduction des ARNm de DNMT1 et DNMT3a, ce qui suggère une implication de ces enzymes dans le mécanisme d'action de l'IRS sur la transcription de P11 (241).

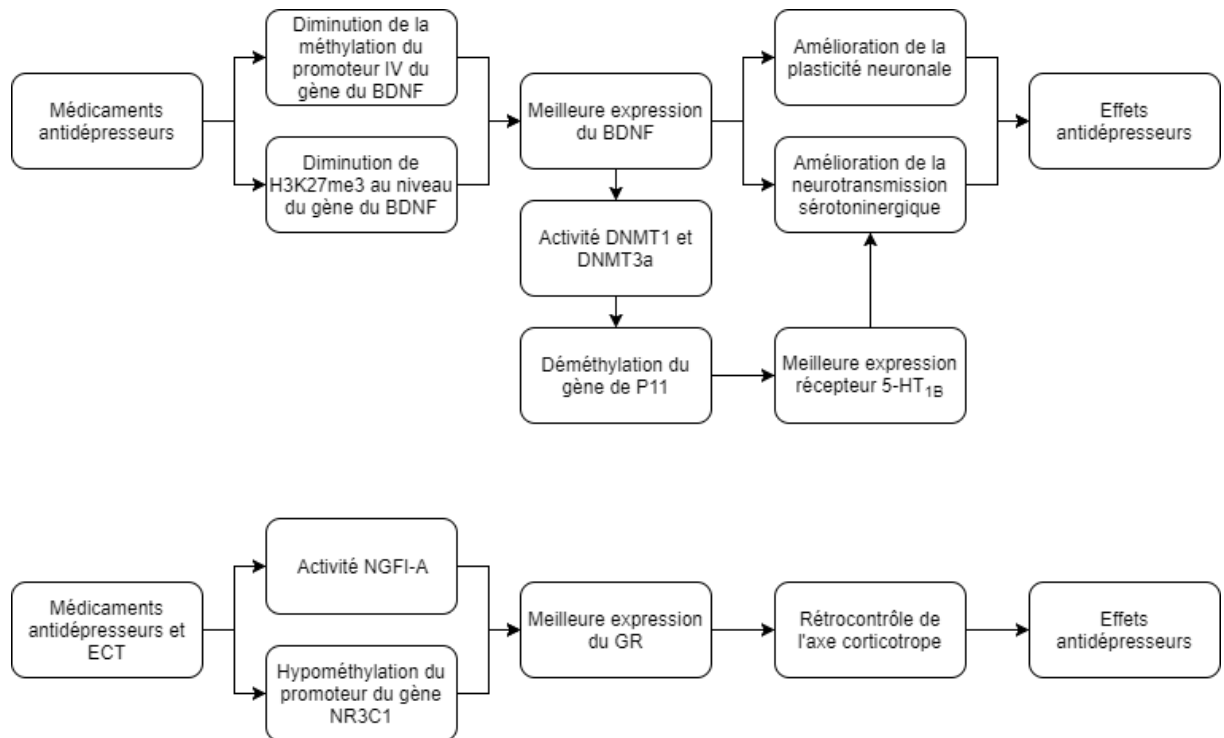
Antidépresseurs et histones

H3K4me est inhibée par LSD1, une enzyme proche des MAO (monoamine oxydases). Il est donc possible que les IMAO agissent indirectement sur la méthylation de l'histone 3 (242).

Une publication (135) étudiant les effets de nombreux psychotropes sur les neurones de rat a mis en évidence des modifications du niveau d'acétylation de l'histone 3 ainsi que des niveaux de transcription de différentes HDAC. Ces modifications varient selon le type de traitement administré (IRS, IRSNa, tricyclique) et la zone étudiée du cerveau du rongeur (hippocampe, amygdale, cortex cingulaire).

Le nombre d'étude est pour l'instant insuffisant pour affirmer une action des antidépresseurs sur les histones mais ces premiers résultats invitent à poursuivre les investigations en ce sens.

Les résultats concernant l'action épigénétique des traitements de la dépression sont résumés par le schéma suivant.



Epigénétiques des traitements de la dépression.

Marqueurs épigénétiques de réponse au traitement ?

Il existe des variabilités interindividuelles quant à la réponse aux traitements antidépresseurs. Le taux de non réponse à un premier traitement antidépresseur est non négligeable. Pouvant aller jusqu'à 50% selon certaines études (243). Même si nous avons à notre disposition des traitements antidépresseurs de plus en plus nombreux et efficaces, l'impact de la dépression résistante sur la qualité de vie des patients et le coût en termes de santé publique de la dépression résistante restent très importants. Les traitements antidépresseurs ont un délai d'action assez longue, 2 semaines à un mois, on ne peut conclure à l'inefficacité d'un traitement avant cette durée passée. Il est donc primordial d'identifier les facteurs de réponse afin d'aider le praticien dans son choix de médicament antidépresseur. Ces facteurs sont cliniques, pharmacocinétiques, génétiques et épigénétiques mais tous ne sont pas connus et encore moins sont identifiables en pratique quotidienne.

La présentation clinique influe sur le choix de l'antidépresseur. La présence de comorbidité, les symptômes rapportés, l'âge du patient sont mis en rapport avec les profils d'action des différents traitements sur les voies de neurotransmission et leurs profils d'effets

secondaires. Une comorbidité anxieuse indique plutôt un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, une comorbidité douloureuse, surtout neuropathique orientera vers la duloxetine (IRSNa) ou la venlafaxine (IRSNa) car ces molécules ont une action bénéfique sur les douleurs neuropathiques. Des troubles du sommeil à type de réveils nocturnes peuvent indiquer la prescription de tétracycliques comme la mirtazapine ou la miansérine, un patient sujet au surpoids se verra plus fréquemment prescrire de la fluoxétine, seul IRS sans effet orexigène. La plupart des données à l'origine de ces indications sont mal identifiées voire uniquement empiriques. Elles restent bien sûr pertinentes du fait de la robustesse statistique mais l'identification de marqueurs individuels pourrait permettre une prescription encore plus précise et adaptée et ainsi limiter le risque de résistance.

Plusieurs études se sont penchées sur les marqueurs génétiques d'efficacité des antidépresseurs. En effet, plusieurs allèles ont été identifiés comme facteurs de réponse aux antidépresseurs. Par exemple des différences dans la séquence des gènes de cytochromes P450, impliqués dans le métabolisme de la plupart des IRS peuvent expliquer certaines résistances (244). De récentes études suggèrent qu'une régulation épigénétique par méthylation de ces gènes influe également sur le métabolisme des IRS (245), ce qui implique qu'en plus d'une analyse génomique, il faudrait également prendre en compte l'épigénome afin de prévoir précisément la capacité d'un patient à métaboliser différents IRS (246).

VIII.4. En conclusion

A l'instar du trouble bipolaire, la survenue d'une dépression unipolaire est sous-tendue par des mécanismes épigénétiques complexes et la compréhension de la physiopathologie et de la pharmacologie de la dépression ne pourra passer que par une poursuite de la recherche dans cette direction.

IX. Discussion

Les troubles de l'humeur comprennent le trouble bipolaire et la dépression unipolaire. Le trouble bipolaire, anciennement *psychose maniaco-dépressive*, est une maladie chronique caractérisée par l'alternance de phases de dépression et de phases maniaques (trouble bipolaire de type I) ou hypomaniaques (trouble bipolaire de type II). La dépression désigne soit l'épisode aigu (on parle alors plutôt d'épisode dépressif caractérisé) soit une maladie chronique : dépression récurrente et dépression résistante.

Chacun de ces troubles est à l'origine de répercussions importantes sur la qualité de vie du malade et de son entourage car ils entraînent une souffrance morale et un important handicap fonctionnel. Le risque de tentative de suicide est le principal déterminant de la morbidité aiguë et les personnes atteintes sont plus à risque de maladies cardio-vasculaires.

Les troubles de l'humeur sont des pathologies fréquentes qui représentent une problématique de santé publique primordiale (coût du handicap, de la morbi-mortalité et des soins) ainsi qu'une quantité de souffrance incalculable pour l'espèce humaine.

La physiologie de la régulation de l'humeur n'est pas encore totalement connue mais les modèles actuels reposent principalement sur des phénomènes biologiques de réponse aux stimuli environnementaux ayant pour conséquence la production d'émotions et de comportements adaptés. Le siège de ces phénomènes est situé au niveau de certaines zones du cerveau et passe par l'élaboration et le maintien de voies de signalisation neuronale.

La complexité de ces mécanismes et le nombre de facteurs rentrant en compte dans la régulation de l'humeur rendent son étude à la fois difficile et passionnante. La pathogénie des troubles de l'humeur comprend une part d'héritabilité non négligeable (environ 75% pour le trouble bipolaire et 35% pour la dépression), mais il serait absurde de se limiter à l'étude du génome. Les facteurs environnementaux sont aussi d'une importance primordiale dans la survenue et l'évolution des troubles de l'humeur. On parle donc de maladie résultant d'une interaction gènes-environnement.

Contrairement à l'idée d'un patrimoine génétique inné (et non modifiable à l'heure actuelle), il est possible d'agir sur l'environnement dans un but préventif et thérapeutique. Même si les facteurs environnementaux sont aujourd'hui relativement bien identifiés (événements de vie négatifs précoces ou tardifs, négligence et maltraitance dans l'enfance ou de façon plus générale tout facteur de stress intense ou prolongé), la compréhension des mécanismes d'action de ces facteurs sur le fonctionnement biologique de l'individu reste insuffisante.

L'épigénétique est l'étude de tous les phénomènes de régulation de l'expression du génome en dehors de la modification de sa séquence. Soit des modifications moléculaires modifiant l'expression des gènes. Elle constitue une approche logique pour appréhender l'interaction gènes-environnement qui se joue au centre des troubles de l'humeur. Comme l'expose cette revue, le nombre de découvertes récentes impliquant des mécanismes épigénétiques ne fait qu'augmenter, permettant à une avancée progressive dans la compréhension des nombreuses maladies impliquant cette interaction gènes-environnement.

Concernant les troubles de l'humeur, les résultats des études présentées apportent la preuve de l'implication de nombreux phénomènes épigénétiques dans leur physiopathologie. Chaque découverte agrandit aussi le champ de notre ignorance tant les phénomènes à l'œuvre s'avèrent complexes et intriqués.

De nombreux mécanismes épigénétiques ont été identifiés dans les articles de cette revue. Le plus étudié reste la méthylation de l'ADN. La fixation de groupement méthyl sur les cytosines de l'ADN se fait généralement au niveau de séquences riches en cytosines, les *îlots CpG*. Ces îlots sont souvent retrouvés dans les séquences promotrices des gènes au niveau desquelles se fixent les facteurs de transcription. Le plus souvent la méthylation opère une inhibition de la transcription en diminuant l'affinité des facteurs de transmission pour le promoteur. De nombreux gènes identifiés comme impliqués dans la physiopathologie des troubles de l'humeur sont soumis à méthylation de leur séquence promotrice. Les gènes les plus étudiés étant le gène du facteur de croissance dérivé du cerveau, le BDNF, impliqué dans la plasticité neuronale et les gènes impliqués dans la neurotransmission sérotoninergique et dopaminergique.

La technique d'étude de la méthylation de l'ADN devenant de plus en plus rapide et abordable, cette approche a permis l'obtention de résultats statistiquement robustes malgré le manque d'études de confirmation. Il semble donc pertinent de poursuivre les études de méthylation de gènes candidats dans les troubles de l'humeur. Les études de méthylation globale ont quant à elles produit des résultats plus mitigés.

Les modifications des histones sont le deuxième mécanisme épigénétique le plus étudié dans les troubles de l'humeur. Les histones étant des éléments clés de la condensation de l'ADN, leur modification (par acétylation et méthylation notamment) influence donc sur l'accès des gènes aux facteurs de transmission. Si la liaison avec l'ADN d'une histone associée à une région est inhibée par une modification post-traductionnelle alors la région d'ADN concernée va se déplier et rendra les gènes qu'elle contient accessibles aux facteurs de transcription. L'exemple le plus caricatural étant l'action des traitements

régulateurs de l'humeur, comme le valproate et son effet sur l'acétylation de certaines histones.

Les autres mécanismes épigénétiques mentionnés sont les microARN, qui interfèrent avec les ARN messagers, l'épissage alternatif, entraînant la synthèse de protéines différentes à partir d'un même gène et l'empreinte parentale, processus d'inactivation d'un des deux allèles parentaux. Même s'ils sont moins étudiés que la méthylation de l'ADN et les modifications des histones, leur impact fonctionnel est à prendre en compte autant que possible dans les projets à venir.

Les résultats présentés restent pour l'instant limités au champ de la recherche fondamentale. Cependant vu l'évolution rapide des techniques d'étude, il est probable que des analyses épigénétiques puissent devenir un atout en pratique courante en psychiatrie d'ici quelques années. Apportant des éléments précieux de caractérisation des troubles mentaux et d'identification de facteurs de réponse à des traitements spécifiques, l'épigénétique est un nouveau moyen d'approcher une médecine « personnalisée ». Le praticien se devant de soigner l'individu plus que la maladie, la médecine s'adapte toujours plus au phénotype individuel.

Contrairement à d'autres domaines de la médecine (nombreux traitements en oncologie (247,248), ou encore le 5-azacytidine, inhibiteur d'ADN méthyl-transférase utilisé dans la rétinopathie diabétique (249) ou les maladies inflammatoires de l'intestin (250)), il n'existe pas à l'heure actuelle d'application pratique thérapeutique de l'épigénétique en psychiatrie. Cependant, la mise en évidence de mécanismes épigénétiques induit par la plupart des traitements médicamenteux de référence déjà utilisés invite à poursuivre dans cette direction. On peut donc espérer, grâce à l'épigénétique, l'élaboration de nouvelles thérapeutiques dans un avenir proche.

L'épigénétique permettra probablement de préciser la nosographie des troubles de l'humeur. Le trouble bipolaire et la dépression sont des entités finalement sémiologiquement très hétérogènes. Il est probable que l'épigénétique apporte des réponses biologiques aux questions des différences de phénotypes pathologiques et des variations de réponse au traitement. On peut aussi s'attendre à ce que cette approche permette d'affiner les sous-types de dépression et de trouble bipolaire voire établir des profils de patients de plus en plus précis pour adapter au mieux leur prise en charge ; réduire les délais d'action et les effets secondaires. En outre, étendre la connaissance des phénomènes biologiques en œuvre dans les troubles mentaux permet de faire avancer la reconnaissance en tant que « réelle » maladie, avec un substrat « somatique » et non pas juste « un manque de volonté » ou un « tempérament plaintif ». La stigmatisation des troubles psychiatriques étant

un frein réel, ancien et préoccupant à l'accès aux soins des patients et entravant encore malheureusement souvent leur prise en charge.

D'un point de vue plus général, cette revue permet de faire le constat qu'aucune étude ne s'est penchée sur les effets épigénétiques des thérapies non médicamenteuses des troubles de l'humeur. Elles constituent pourtant un axe thérapeutique systématique. Il existe néanmoins une étude ayant retrouvé un effet épigénétique d'une thérapie en psychiatrie : La thérapie cognitivo-comportementale corrigerait l'hypométhylation du gène MAOA dans le trouble panique (251). La difficulté de mise en œuvre de ce type d'approche explique probablement l'absence de travail à ce sujet. Il est toujours difficile de prouver une causalité tant le nombre de facteurs confondants est important : traitement médicamenteux associé, double aveugle impossible, biais lié au thérapeute...

Une étude des effets épigénétiques d'une thérapie non médicamenteuse dans les troubles de l'humeur reste possible. Un des axes de recherche potentiels pourrait être l'étude des effets d'une activité physique régulière sur la symptomatologie dépressive. Cet axe a été envisagé dans un précédent travail (252) exposant les résultats qui confirment les effets épigénétiques du sport et de l'activité physique sur le système nerveux central. L'activité physique est reconnue comme un traitement efficace et bien toléré de la dépression et il est fort probable que son effet sur la dépression passe par des mécanismes épigénétiques.

En outre, même si cela n'était pas le sujet de cette revue, l'étude du vieillissement physiologique et pathologique d'un point de vue épigénétique est une approche prometteuse. Les mécanismes impliqués dans la neuroplasticité et la survie neuronale relèvent en partie de l'épigénétique et le lien identifié entre les troubles de l'humeur chroniques et la survenue de troubles cognitifs implique sûrement des mécanismes épigénétiques.

Même si les laboratoires capables de faire des analyses épigénétiques sont encore l'apanage des grands centres de recherche, il est possible d'utiliser les prélèvements d'ADN sanguins ou salivaires de sujets inclus dans des études menées dans les centres hospitaliers de moindre envergure démographique, les stocker et les faire parvenir à un laboratoire équipé. Ainsi on peut envisager une étude clinique sur l'épigénétique des troubles de l'humeur (et du sport ?) au centre hospitalier Esquirol à Limoges dans les années à venir. L'axe le plus pertinent serait probablement l'étude de la méthylation des promoteurs du gène du BDNF, protéine ayant déjà fait le sujet d'études pratiquées au sein du centre hospitalier.

X. Conclusion

Les troubles de l'humeur, le trouble bipolaire et la dépression, sont des pathologies fréquentes aux conséquences importantes en termes de santé publique. Le trouble bipolaire se caractérise par une alternance de phases dépressives et de phases maniaques ou hypomaniaques entrecoupées de phases normothymiques. La dépression désigne à la fois un épisode dépressif isolé et la pathologie chronique unipolaire. Les troubles bipolaires ont une hérédité incomplète, ce qui signifie que s'il existe des prédispositions génétiques donc héréditaires, l'environnement joue un rôle essentiel dans la survenue de la maladie. On parle ainsi d'interaction gènes-environnement. Le stress, s'il est suffisamment intense ou répété, peut entraîner un dérèglement biologique à l'origine de la survenue de troubles mentaux. Les mécanismes biologiques impliquant cette relation gènes-environnement ne sont pas encore bien identifiés. L'épigénétique étant justement l'étude de la régulation de l'expression des gènes, notamment en réponse au contexte environnemental, apparaît donc comme une approche pertinente pour expliquer l'étiopathogénie des troubles de l'humeur. En effet, les phénomènes de régulation comme la méthylation de l'ADN au niveau des promoteurs des gènes, la régulation de la condensation de la chromatine par le biais de la modification des histones, les micro ARN ou encore l'épissage alternatif, interviennent dans la relation gènes-environnement des troubles de l'humeur.

Cette revue de la littérature reprend donc les nombreux résultats dont on dispose à l'heure actuelle concernant les différents mécanismes épigénétiques intervenant dans le trouble bipolaire et la dépression. Elle précise en particulier les modalités de régulation de l'axe corticotrope, de la neurotransmission sérotoninergique et dopaminergique, de la neurogénèse et de la neuroplasticité. Elle fait aussi le point sur les mécanismes d'action épigénétiques des médicaments antidépresseurs et thymorégulateurs.

Ce travail met donc en lumière l'implication prépondérante de l'épigénétique dans les troubles de l'humeur ainsi que l'étendue de notre ignorance sur cette discipline finalement récente et en pleine expansion. Faire le point sur l'état actuel de la science devrait faciliter l'accès à ce champ de recherche et favoriser l'émergence de nouveaux travaux.



Références bibliographiques

1. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen H-U, Jönsson B, CDBE2010 study group, et al. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol.* janv 2012;19(1):155-62.
2. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry.* sept 2013;70(9):931-9.
3. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5.* 2013
4. World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines.* Geneva; 1993.
5. Rouillon F. Épidémiologie du trouble bipolaire. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.* 1 déc 2009;167(10):793-5.
6. Miller C, Bauer MS. Excess mortality in bipolar disorders. *Curr Psychiatry Rep.* nov 2014;16(11):499.
7. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nature Reviews Genetics.* 10 juill 2012;13(8):537-51.
8. Mérida I, Avila-Flores A, Merino E. Diacylglycerol kinases: at the hub of cell signalling. *Biochem J.* 1 janv 2008;409(1):1-18.
9. Baum AE, Akula N, Cabanero M, Cardona I, Corona W, Klemens B, et al. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* févr 2008;13(2):197-207.
10. McQuillin A, Rizig M, Gurling HMD. A microarray gene expression study of the molecular pharmacology of lithium carbonate on mouse brain mRNA to understand the neurobiology of mood stabilization and treatment of bipolar affective disorder. *Pharmacogenet Genomics.* août 2007;17(8):605-17.
11. Ferreira MAR, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nature Genetics.* sept 2008;40(9):1056-8.
12. Sklar P, Ripke S, Scott LJ, Andreassen OA, Cichon S, Craddock N, et al. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nature Genetics.* 18 sept 2011;43(10):977-83.
13. Chen DT, Jiang X, Akula N, Shugart YY, Wendland JR, Steele CJM, et al. Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* févr 2013;18(2):195-205.
14. Mühleisen TW, Leber M, Schulze TG, Strohmaier J, Degenhardt F, Treutlein J, et al. Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder. *Nat Commun.* 11 mars 2014;5:3339.

15. Weissman MM, Leaf PJ, Tischler GL, Blazer DG, Karno M, Bruce ML, et al. Affective disorders in five United States communities. *Psychol Med.* févr 1988;18(1):141-53.
16. Ehlers CL, Frank E, Kupfer DJ. Social zeitgebers and biological rhythms. A unified approach to understanding the etiology of depression. *Arch Gen Psychiatry.* oct 1988;45(10):948-52.
17. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA.* 18 juin 2003;289(23):3095-105.
18. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science.* 1 nov 1996;274(5288):740-3.
19. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health.* 2013;34:119-38.
20. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry.* 2000;157(10):1552-62.
21. Burmeister M, McInnis MG, Zöllner S. Psychiatric genetics: progress amid controversy. *Nat Rev Genet.* juill 2008;9(7):527-40.
22. Ripke S, Wray NR, Lewis CM, Hamilton SP, Weissman MM, Breen G, et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular Psychiatry.* avr 2013;18(4):497-511.
23. Caspar Friedrich Wolff. *Theoria generationis. Typis et sumtu Io . Christ. Hendel; 1774*
24. A Morphological Distinction between Neurones of the Male and Female, and the Behaviour of the Nucleolar Satellite during Accelerated Nucleoprotein Synthesis : Abstract : Nature
25. Stedman E, Stedman E. Cell Specificity of Histones. *Nature.* 4 nov 1950;166(4227):780-1.
26. Ohno S, Kaplan WD, Kinosita R. Formation of the sex chromatin by a single X-chromosome in liver cells of *Rattus norvegicus*. *Exp Cell Res.* oct 1959;18:415-8.
27. Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus L.*). *Nature.* 22 avr 1961;190:372-3.
28. Gurdon JB, Laskey RA, Reeves OR. The developmental capacity of nuclei transplanted from keratinized skin cells of adult frogs. *J Embryol Exp Morphol.* août 1975;34(1):93-112.
29. Riggs AD. X inactivation, differentiation, and DNA methylation. *Cytogenet Cell Genet.* 1975;14(1):9-25.
30. Holliday R, Pugh JE. DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science.* 24 janv 1975;187(4173):226-32.
31. Chow LT, Gelinis RE, Broker TR, Roberts RJ. An amazing sequence arrangement at the 5' ends of adenovirus 2 messenger RNA. *Cell.* sept 1977;12(1):1-8.

32. Surani M a. H, Barton SC, Norris ML. Development of reconstituted mouse eggs suggests imprinting of the genome during gametogenesis. *Nature*. 5 avr 1984;308(5959):548-50.
33. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 3 déc 1993;75(5):843-54.
34. Willbanks A, Leary M, Greenshields M, Tyminski C, Heerboth S, Lapinska K, et al. The Evolution of Epigenetics: From Prokaryotes to Humans and Its Biological Consequences. *Genet Epigenet*. 3 août 2016;8:25-36.
35. White MF, Bell SD. Holding it together: chromatin in the Archaea. *Trends Genet*. déc 2002;18(12):621-6.
36. Bell SD, Botting CH, Wardleworth BN, Jackson SP, White MF. The interaction of Alba, a conserved archaeal chromatin protein, with Sir2 and its regulation by acetylation. *Science*. 5 avr 2002;296(5565):148-51.
37. Terns MP, Terns RM. CRISPR-based adaptive immune systems. *Curr Opin Microbiol*. juin 2011;14(3):321-7.
38. Trojer P, Reinberg D. Histone lysine demethylases and their impact on epigenetics. *Cell*. 21 avr 2006;125(2):213-7.
39. Luo G-Z, Blanco MA, Greer EL, He C, Shi Y. DNA N6-Methyladenine: a new epigenetic mark in eukaryotes? *Nat Rev Mol Cell Biol*. déc 2015;16(12):705-10.
40. Chan KM, Zhang H, Malureanu L, van Deursen J, Zhang Z. Diverse factors are involved in maintaining X chromosome inactivation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 4 oct 2011;108(40):16699-704.
41. Lev Maor G, Yearim A, Ast G. The alternative role of DNA methylation in splicing regulation. *Trends Genet*. mai 2015;31(5):274-80.
42. Avery OT, MacLeod CM, McCarty M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. *The Journal of experimental medicine*. 1944;79(2):137.
43. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genetics*. mars 2003;33(3s):245-54.
44. Kohli RM, Zhang Y. TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation. *Nature*. 23 oct 2013;502(7472):472-9.
45. Luger K, Mäder AW, Richmond RK, Sargent DF, Richmond TJ. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. *Nature*. 18 sept 1997;389(6648):251-60.
46. Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science*. 10 août 2001;293(5532):1074-80.
47. Younger ST, Corey DR. Transcriptional gene silencing in mammalian cells by miRNA mimics that target gene promoters. *Nucleic Acids Res*. juill 2011;39(13):5682-91.

48. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet.* sept 2010;11(9):597-610.
49. Kurdyukov S, Bullock M. DNA Methylation Analysis: Choosing the Right Method. *Biology (Basel).* 6 janv 2016;5(1).
50. Provençal N, Suderman MJ, Guillemin C, Massart R, Ruggiero A, Wang D, et al. The signature of maternal rearing in the methylome in rhesus macaque prefrontal cortex and T cells. *J Neurosci.* 31 oct 2012;32(44):15626-42.
51. Suderman M, McGowan PO, Sasaki A, Huang TCT, Hallett MT, Meaney MJ, et al. Conserved epigenetic sensitivity to early life experience in the rat and human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 16 oct 2012;109 Suppl 2:17266-72.
52. Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, Grunau R, Misri S, Devlin AM. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics.* 24 mars 2008;3(2):97-106.
53. Kappeler L, Meaney MJ. Epigenetics and parental effects. *Bioessays.* sept 2010;32(9):818-27.
54. Schoenrock SA, Tarantino LM. Animal Models of Environmental Manipulations Resulting in Epigenetic Modifications That Increase Risk for Affective Disorders. In: *Epigenetics in Psychiatry.* Elsevier; 2014
55. Brown AS, Susser ES, Lin SP, Neugebauer R, Gorman JM. Increased risk of affective disorders in males after second trimester prenatal exposure to the Dutch hunger winter of 1944-45. *The British Journal of Psychiatry.* 1 mai 1995;166(5):601-6.
56. Tobi EW, Lumey LH, Talens RP, Kremer D, Putter H, Stein AD, et al. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum Mol Genet.* 1 nov 2009;18(21):4046-53.
57. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 4 nov 2008;105(44):17046-9.
58. Konycheva G, Dziadek MA, Ferguson LR, Krägeloh CU, Coolen MW, Davison M, et al. Dietary methyl donor deficiency during pregnancy in rats shapes learning and anxiety in offspring. *Nutr Res.* oct 2011;31(10):790-804.
59. Niculescu MD, Craciunescu CN, Zeisel SH. Dietary choline deficiency alters global and gene-specific DNA methylation in the developing hippocampus of mouse fetal brains. *FASEB J.* janv 2006;20(1):43-9.
60. Davison JM, Mellott TJ, Kovacheva VP, Blusztajn JK. Gestational Choline Supply Regulates Methylation of Histone H3, Expression of Histone Methyltransferases G9a (Kmt1c) and Suv39h1 (Kmt1a), and DNA Methylation of Their Genes in Rat Fetal Liver and Brain. *J Biol Chem.* 23 janv 2009;284(4):1982-9.
61. Xu X, Zhang J, Wang Y, Ye Y, Luo Q. Perinatal exposure to bisphenol-A impairs learning-memory by concomitant down-regulation of N-methyl-D-aspartate receptors of hippocampus in male offspring mice. *Horm Behav.* juill 2010;58(2):326-33.



62. Onishchenko N, Karpova N, Sabri F, Castrén E, Ceccatelli S. Long-lasting depression-like behavior and epigenetic changes of BDNF gene expression induced by perinatal exposure to methylmercury. *J Neurochem.* août 2008;106(3):1378-87.
63. Onishchenko N, Tamm C, Vahter M, Hökfelt T, Johnson JA, Johnson DA, et al. Developmental exposure to methylmercury alters learning and induces depression-like behavior in male mice. *Toxicol Sci.* juin 2007;97(2):428-37.
64. Buss C, Davis EP, Muftuler LT, Head K, Sandman CA. High pregnancy anxiety during mid-gestation is associated with decreased gray matter density in 6-9-year-old children. *Psychoneuroendocrinology.* janv 2010;35(1):141-53.
65. Meaney MJ. Maternal Care, Gene Expression, and the Transmission of Individual Differences in Stress Reactivity Across Generations. *Annual Review of Neuroscience.* 2001;24(1):1161-92.
66. Glover V, O'Connor TG, O'Donnell K. Prenatal stress and the programming of the HPA axis. *Neurosci Biobehav Rev.* sept 2010;35(1):17-22.
67. Hellstrom IC, Dhir SK, Diorio JC, Meaney MJ. Maternal licking regulates hippocampal glucocorticoid receptor transcription through a thyroid hormone–serotonin–NGFI-A signalling cascade. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 5 sept 2012;367(1601):2495-510.
68. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joëls M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev.* juin 1998;19(3):269-301.
69. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology.* nov 2000;23(5):477-501.
70. Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res.* août 1994;28(4):341-56.
71. Goekoop JG, de Winter RPF, de Rijk R, Zwinderman KH, Frankhuijzen-Sierevogel A, Wiegant VM. Depression with above-normal plasma vasopressin: Validation by relations with family history of depression and mixed anxiety and retardation. *Psychiatry Research.* février 2006;141(2):201-11.
72. Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G, Andorn AC, Stanley M. Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry.* juin 1988;45(6):577-9.
73. Rupprecht R, Lesch KP, Müller U, Beck G, Beckmann H, Schulte HM. Blunted adrenocorticotropin but normal beta-endorphin release after human corticotropin-releasing hormone administration in depression. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 1989;69(3):600-3.
74. Heim C, Mletzko T, Purselle D, Musselman DL, Nemeroff CB. The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma. *Biol Psychiatry.* 15 févr 2008;63(4):398-405.
75. Heim C, Nemeroff CB. Neurobiology of early life stress: clinical studies. *Semin Clin Neuropsychiatry.* avr 2002;7(2):147-59.

76. O'Connor TG, Rutter M. Attachment disorder behavior following early severe deprivation: extension and longitudinal follow-up. English and Romanian Adoptees Study Team. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. juin 2000;39(6):703-12.
77. Menke A, Klengel T, Rubel J, Brückl T, Pfister H, Lucae S, et al. Genetic variation in FKBP5 associated with the extent of stress hormone dysregulation in major depression. *Genes, Brain and Behavior*. 1 avr 2013;12(3):289-96.
78. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*. 22 févr 2009;12(3):342-8.
79. Wochnik GM, Rüegg J, Abel GA, Schmidt U, Holsboer F, Rein T. FK506-binding proteins 51 and 52 differentially regulate dynein interaction and nuclear translocation of the glucocorticoid receptor in mammalian cells. *J Biol Chem*. 11 févr 2005;280(6):4609-16.
80. Binder EB. The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*. déc 2009;34 Suppl 1:S186-95.
81. Jääskeläinen T, Makkonen H, Palvimo JJ. Steroid up-regulation of FKBP51 and its role in hormone signaling. *Curr Opin Pharmacol*. août 2011;11(4):326-31.
82. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*. juill 2008;33(6):693-710.
83. Appel K, Schwahn C, Mahler J, Schulz A, Spitzer C, Fenske K, et al. Moderation of Adult Depression by a Polymorphism in the FKBP5 Gene and Childhood Physical Abuse in the General Population. *Neuropsychopharmacology*. sept 2011;36(10):1982-91.
84. Koenen KC, Saxe G, Purcell S, Smoller JW, Bartholomew D, Miller A, et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with peritraumatic dissociation in medically injured children. *Mol Psychiatry*. déc 2005;10(12):1058-9.
85. Roy A, Gorodetsky E, Yuan Q, Goldman D, Enoch M-A. Interaction of FKBP5, a stress-related gene, with childhood trauma increases the risk for attempting suicide. *Neuropsychopharmacology*. juill 2010;35(8):1674-83.
86. Elliott E, Ezra-Nevo G, Regev L, Neufeld-Cohen A, Chen A. Resilience to social stress coincides with functional DNA methylation of the Crf gene in adult mice. *Nature neuroscience*. 2010;13(11):1351-3.
87. K M, T S, Y S, A T, N K, M T, et al. Epigenetic Changes Caused by Occupational Stress in Humans Revealed through Noninvasive Assessment of DNA Methylation of the Tyrosine Hydroxylase Gene. *Journal of Neurology and Neurological Disorders*. juin 2015
88. Duman EA, Canli T. Influence of life stress, 5-HTTLPR genotype, and SLC6A4 methylation on gene expression and stress response in healthy Caucasian males. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*. déc 2015



89. Parks CL, Robinson PS, Sibille E, Shenk T, Toth M. Increased anxiety of mice lacking the serotonin1A receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1 sept 1998;95(18):10734-9.
90. Kennett GA, Dourish CT, Curzon G. Antidepressant-like action of 5-HT1A agonists and conventional antidepressants in an animal model of depression. *Eur J Pharmacol*. 24 févr 1987;134(3):265-74.
91. Le François B, Soo J, Millar AM, Daigle M, Le Guisquet A-M, Leman S, et al. Chronic mild stress and antidepressant treatment alter 5-HT1A receptor expression by modifying DNA methylation of a conserved Sp4 site. *Neurobiology of Disease*. oct 2015;82:332-41.
92. Desarnaud F, Jakovcevski M, Morellini F, Schachner M. Stress downregulates hippocampal expression of the adhesion molecules NCAM and CHL1 in mice by mechanisms independent of DNA methylation of their promoters. *Cell adhesion & migration*. 2008;2(1):38-44.
93. Cortés D, Robledo-Arratia Y, Hernández-Martínez R, Escobedo-Ávila I, Bargas J, Velasco I. Transgenic GDNF Positively Influences Proliferation, Differentiation, Maturation and Survival of Motor Neurons Produced from Mouse Embryonic Stem Cells. *Front Cell Neurosci*. 12 sept 2016
94. Uchida S, Hara K, Kobayashi A, Otsuki K, Yamagata H, Hobara T, et al. Epigenetic Status of Gdnf in the Ventral Striatum Determines Susceptibility and Adaptation to Daily Stressful Events. *Neuron*. 27 janv 2011;69(2):359-72.
95. Bromberg A, Bersudsky Y, Levine J, Agam G. Global leukocyte DNA methylation is not altered in euthymic bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*. 1 nov 2009;118(1):234-9.
96. Rao JS, Keleshian VL, Klein S, Rapoport SI. Epigenetic modifications in frontal cortex from Alzheimer's disease and bipolar disorder patients. *Translational Psychiatry*. juill 2012;2(7):e132.
97. Huzayyin AA, Andreatza AC, Turecki G, Cruceanu C, Rouleau GA, Alda M, et al. Decreased global methylation in patients with bipolar disorder who respond to lithium. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1 avr 2014;17(4):561-9.
98. Backlund L, Wei YB, Martinsson L, Melas PA, Liu JJ, Mu N, et al. Mood Stabilizers and the Influence on Global Leukocyte DNA Methylation in Bipolar Disorder. *Mol Neuropsychiatry*. juill 2015;1(2):76-81.
99. Carrard A, Salzman A, Malafosse A, Karege F. Increased DNA methylation status of the serotonin receptor 5HTR1A gene promoter in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. août 2011;132(3):450-3.
100. Abdolmaleky HM, Yaqubi S, Papageorgis P, Lambert AW, Ozturk S, Sivaraman V, et al. Epigenetic dysregulation of HTR2A in the brain of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*. juill 2011;129(2-3):183-90.
101. Ghadirivasfi M, Nohesara S, Ahmadkhaniha H-R, Eskandari M-R, Mostafavi S, Thiagalingam S, et al. Hypomethylation of the serotonin receptor type-2A Gene (HTR2A) at T102C polymorphic site in DNA derived from the saliva of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. juill 2011;156(5):536-45.

102. Cannon DM, Ichise M, Fromm SJ, Nugent AC, Rollis D, Gandhi SK, et al. Serotonin Transporter Binding in Bipolar Disorder Assessed using [11C]DASB and Positron Emission Tomography. *Biological Psychiatry*. 1 août 2006;60(3):207-17.
103. Cannon DM, Ichise M, Rollis D, Klaver JM, Gandhi SK, Charney DS, et al. Elevated serotonin transporter binding in major depressive disorder assessed using positron emission tomography and [11C]DASB; comparison with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 15 oct 2007;62(8):870-7.
104. Chou Y-H, Wang S-J, Lin C-L, Mao W-C, Lee S-M, Liao M-H. Decreased brain serotonin transporter binding in the euthymic state of bipolar I but not bipolar II disorder: a SPECT study. *Bipolar Disord*. mai 2010;12(3):312-8.
105. Ichimiya T, Suhara T, Sudo Y, Okubo Y, Nakayama K, Nankai M, et al. Serotonin transporter binding in patients with mood disorders: a PET study with [11C](+)McN5652. *Biol Psychiatry*. 1 mai 2002;51(9):715-22.
106. Parsey RV, Hastings RS, Oquendo MA, Hu X, Goldman D, Huang Y, et al. Effect of a triallelic functional polymorphism of the serotonin-transporter-linked promoter region on expression of serotonin transporter in the human brain. *Am J Psychiatry*. janv 2006;163(1):48-51.
107. Provenzi L, Giorda R, Beri S, Montirosso R. SLC6A4 methylation as an epigenetic marker of life adversity exposures in humans: A systematic review of literature. *Neurosci Biobehav Rev*. déc 2016;71:7-20.
108. Nikolova YS, Koenen KC, Galea S, Wang C-M, Seney ML, Sibille E, et al. Beyond genotype: serotonin transporter epigenetic modification predicts human brain function. *Nat Neurosci*. sept 2014;17(9):1153-5.
109. Sugawara H, Iwamoto K, Bundo M, Ueda J, Miyauchi T, Komori A, et al. Hypermethylation of serotonin transporter gene in bipolar disorder detected by epigenome analysis of discordant monozygotic twins. *Translational Psychiatry*. juill 2011;1(7):e24.
110. Bartolomei MS, Tilghman SM. Genomic imprinting in mammals. *Annu Rev Genet*. 1 déc 1997;31(1):493-525.
111. Mulle JG, Fallin MD, Lasseter VK, McGrath JA, Wolyniec PS, Pulver AE. Dense SNP association study for bipolar I disorder on chromosome 18p11 suggests two loci with excess paternal transmission. *Molecular psychiatry*. 2007;12(4):367-75.
112. Cruceanu C, Alda M, Nagy C, Freemantle E, Rouleau GA, Turecki G. H3K4 trimethylation in synapsin genes leads to different expression patterns in bipolar disorder and major depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. mars 2013;16(02):289-99.
113. Glitz DA, Manji HK, Moore GJ. Mood disorders: treatment-induced changes in brain neurochemistry and structure. *Semin Clin Neuropsychiatry*. oct 2002;7(4):269-80.
114. Sassi RB, Stanley JA, Axelson D, Brambilla P, Nicoletti MA, Keshavan MS, et al. Reduced NAA levels in the dorsolateral prefrontal cortex of young bipolar patients. *Am J Psychiatry*. nov 2005;162(11):2109-15.

115. Savitz JB, Price JL, Drevets WC. Neuropathological and neuromorphometric abnormalities in bipolar disorder: view from the medial prefrontal cortical network. *Neurosci Biobehav Rev.* mai 2014;42:132-47.
116. Gigante AD, Young LT, Yatham LN, Andreazza AC, Nery FG, Grinberg LT, et al. Morphometric post-mortem studies in bipolar disorder: possible association with oxidative stress and apoptosis. *Int J Neuropsychopharmacol.* sept 2011;14(8):1075-89.
117. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:677-736.
118. Lucken-Ardjomande S, Martinou J-C. Regulation of Bcl-2 proteins and of the permeability of the outer mitochondrial membrane. *C R Biol.* juill 2005;328(7):616-31.
119. Nakagawa T, Yuan J. Cross-talk between two cysteine protease families. Activation of caspase-12 by calpain in apoptosis. *J Cell Biol.* 21 août 2000;150(4):887-94.
120. Soeiro-de-Souza MG, Salvadore G, Moreno RA, Otaduy MCG, Chaim KT, Gattaz WF, et al. Bcl-2 rs956572 Polymorphism is Associated with Increased Anterior Cingulate Cortical Glutamate in Euthymic Bipolar I Disorder. *Neuropsychopharmacology.* févr 2013;38(3):468-75.
121. Engel SR, Creson TK, Hao Y, Shen Y, Maeng S, Nekrasova T, et al. The extracellular signal-regulated kinase pathway contributes to the control of behavioral excitement. *Mol Psychiatry.* avr 2009;14(4):448-61.
122. Price MA, Cruzalegui FH, Treisman R. The p38 and ERK MAP kinase pathways cooperate to activate Ternary Complex Factors and c-fos transcription in response to UV light. *EMBO J.* 2 déc 1996;15(23):6552-63.
123. Kaminsky Z, Tochigi M, Jia P, Pal M, Mill J, Kwan A, et al. A multi-tissue analysis identifies HLA complex group 9 gene methylation differences in bipolar disorder. *Molecular psychiatry.* 2012;17(7):728-40.
124. Moore GJ, Bebchuk JM, Hasanat K, Chen G, Seraji-Bozorgzad N, Wilds IB, et al. Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? *Biol Psychiatry.* 1 juill 2000;48(1):1-8.
125. Moore GJ, Bebchuk JM, Wilds IB, Chen G, Manji HK, Menji HK. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet.* 7 oct 2000;356(9237):1241-2.
126. Chang K, Karchemskiy A, Barnea-Goraly N, Garrett A, Simeonova DI, Reiss A. Reduced Amygdalar Gray Matter Volume in Familial Pediatric Bipolar Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 1 juin 2005;44(6):565-73.
127. Gildengers AG, Butters MA, Aizenstein HJ, Marron MM, Emanuel J, Anderson SJ, et al. Longer lithium exposure is associated with better white matter integrity in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* mai 2015;17(3):248-56.
128. Dwivedi T, Zhang H. Lithium-induced neuroprotection is associated with epigenetic modification of specific BDNF gene promoter and altered expression of apoptotic-regulatory proteins. *Front Neurosci.* 14 janv 2015



129. Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 6 août 1996;93(16):8455-9.
130. Jope RS. Lithium and GSK-3: one inhibitor, two inhibitory actions, multiple outcomes. *Trends Pharmacol Sci*. sept 2003;24(9):441-3.
131. Popkie AP, Zeidner LC, Albrecht AM, D'Ippolito A, Eckardt S, Newsom DE, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) signaling via glycogen synthase kinase-3 (Gsk-3) regulates DNA methylation of imprinted loci. *J Biol Chem*. 31 déc 2010;285(53):41337-47.
132. Yasuda S, Liang M-H, Marinova Z, Yahyavi A, Chuang D-M. The mood stabilizers lithium and valproate selectively activate the promoter IV of brain-derived neurotrophic factor in neurons. *Mol Psychiatry*. janv 2009;14(1):51-9.
133. Caberlotto L, Carboni L, Zanderigo F, Andretta F, Andreoli M, Gentile G, et al. Differential effects of glycogen synthase kinase 3 (GSK3) inhibition by lithium or selective inhibitors in the central nervous system. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. oct 2013;386(10):893-903.
134. Kwon B, Haupt TA. Phospho-acetylation of histone H3 in the amygdala after acute lithium chloride. *Brain Res*. 28 mai 2010;1333:36-47.
135. Ookubo M, Kanai H, Aoki H, Yamada N. Antidepressants and mood stabilizers effects on histone deacetylase expression in C57BL/6 mice: Brain region specific changes. *J Psychiatr Res*. sept 2013;47(9):1204-14.
136. Wu S, Zheng S-D, Huang H-L, Yan L-C, Yin X-F, Xu H-N, et al. Lithium down-regulates histone deacetylase 1 (HDAC1) and induces degradation of mutant huntingtin. *J Biol Chem*. 6 déc 2013;288(49):35500-10.
137. Krämer OH, Zhu P, Ostendorff HP, Golebiewski M, Tiefenbach J, Peters MA, et al. The histone deacetylase inhibitor valproic acid selectively induces proteasomal degradation of HDAC2. *EMBO J*. 1 juill 2003;22(13):3411-20.
138. Göttlicher M, Minucci S, Zhu P, Krämer OH, Schimpf A, Giavara S, et al. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *EMBO J*. 17 déc 2001;20(24):6969-78.
139. Sun H, Kennedy PJ, Nestler EJ. Epigenetics of the Depressed Brain: Role of Histone Acetylation and Methylation. *Neuropsychopharmacology*. janv 2013;38(1):124-37.
140. Lee RS, Pirooznia M, Guintivano J, Ly M, Ewald ER, Tamashiro KL, et al. Search for common targets of lithium and valproic acid identifies novel epigenetic effects of lithium on the rat leptin receptor gene. *Transl Psychiatry*. 14 juill 2015;5(7):e600.
141. Garza JC, Guo M, Zhang W, Lu X-Y. Leptin restores adult hippocampal neurogenesis in a chronic unpredictable stress model of depression and reverses glucocorticoid-induced inhibition of GSK-3 β / β -catenin signaling. *Mol Psychiatry*. juill 2012;17(8):790-808.
142. Zhou R, Yuan P, Wang Y, Hunsberger JG, Elkahlon A, Wei Y, et al. Evidence for selective microRNAs and their effectors as common long-term targets for the actions of mood stabilizers. *Neuropsychopharmacology*. mai 2009;34(6):1395-405.

143. Kandaswamy R, McQuillin A, Curtis D, Gurling H. Allelic association, DNA resequencing and copy number variation at the metabotropic glutamate receptor GRM7 gene locus in bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* juin 2014;165B(4):365-72.
144. Rong H, Liu TB, Yang KJ, Yang HC, Wu DH, Liao CP, et al. MicroRNA-134 plasma levels before and after treatment for bipolar mania. *J Psychiatr Res.* janv 2011;45(1):92-5.
145. Gibbons AS, Scarr E, McLean C, Sundram S, Dean B. Decreased muscarinic receptor binding in the frontal cortex of bipolar disorder and major depressive disorder subjects. *J Affect Disord.* août 2009;116(3):184-91.
146. Creson TK, Austin DR, Shaltiel G, McCammon J, Wess J, Manji HK, et al. Lithium treatment attenuates muscarinic M(1) receptor dysfunction. *Bipolar Disord.* mai 2011;13(3):238-49.
147. Uddin M, Koenen KC, Aiello AE, Wildman DE, de los Santos R, Galea S. Epigenetic and inflammatory marker profiles associated with depression in a community-based epidemiologic sample. *Psychological Medicine.* mai 2011;41(05):997-1007.
148. Numata S, Ishii K, Tajima A, Iga J, Kinoshita M, Watanabe S, et al. Blood diagnostic biomarkers for major depressive disorder using multiplex DNA methylation profiles: discovery and validation. *Epigenetics.* févr 2015;10(2):135-41.
149. Byrne EM, Carrillo-Roa T, Henders AK, Bowdler L, McRae AF, Heath AC, et al. Monozygotic twins affected with major depressive disorder have greater variance in methylation than their unaffected co-twin. *Translational Psychiatry.* juin 2013;3(6):e269.
150. Covington HE, Maze I, LaPlant QC, Vialou VF, Ohnishi YN, Berton O, et al. Antidepressant actions of histone deacetylase inhibitors. *J Neurosci.* 16 sept 2009;29(37):11451-60.
151. Renthal W, Maze I, Krishnan V, Covington HE, Xiao G, Kumar A, et al. Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioral adaptations to chronic emotional stimuli. *Neuron.* 8 nov 2007;56(3):517-29.
152. Covington HE, Vialou VF, LaPlant Q, Ohnishi YN, Nestler EJ. Hippocampal-dependent antidepressant-like activity of histone deacetylase inhibition. *Neuroscience Letters.* avr 2011;493(3):122-6.
153. Hollis F, Duclot F, Gunjan A, Kabbaj M. Individual differences in the effect of social defeat on anhedonia and histone acetylation in the rat hippocampus. *Hormones and Behavior.* mars 2011;59(3):331-7.
154. Tsankova NM. Histone Modifications at Gene Promoter Regions in Rat Hippocampus after Acute and Chronic Electroconvulsive Seizures. *Journal of Neuroscience.* 16 juin 2004;24(24):5603-10.
155. Yamawaki Y, Fuchikami M, Morinobu S, Segawa M, Matsumoto T, Yamawaki S. Antidepressant-like effect of sodium butyrate (HDAC inhibitor) and its molecular mechanism of action in the rat hippocampus. *World J Biol Psychiatry.* sept 2012;13(6):458-67.



156. Schroeder FA, Lin CL, Crusio WE, Akbarian S. Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biol Psychiatry*. 1 juill 2007;62(1):55-64.
157. Ferland CL, Schrader LA. Regulation of histone acetylation in the hippocampus of chronically stressed rats: a potential role of sirtuins. *Neuroscience*. févr 2011;174:104-14.
158. Guenther MG, Levine SS, Boyer LA, Jaenisch R, Young RA. A Chromatin Landmark and Transcription Initiation at Most Promoters in Human Cells. *Cell*. 13 juill 2007;130(1):77-88.
159. Sailaja BS, Cohen-Carmon D, Zimmerman G, Soreq H, Meshorer E. Stress-induced epigenetic transcriptional memory of acetylcholinesterase by HDAC4. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 26 déc 2012;109(52):E3687-95.
160. Gupta S, Kim SY, Artis S, Molfese DL, Schumacher A, Sweatt JD, et al. Histone methylation regulates memory formation. *J Neurosci*. 10 mars 2010;30(10):3589-99.
161. Greer EL, Shi Y. Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance. *Nat Rev Genet*. 3 avr 2012;13(5):343-57.
162. Covington HE, Maze I, Sun H, Bomze HM, DeMaio KD, Wu EY, et al. A role for repressive histone methylation in cocaine-induced vulnerability to stress. *Neuron*. 25 août 2011;71(4):656-70.
163. Nestler EJ. Role of the Brain's Reward Circuitry in Depression: Transcriptional Mechanisms. *Int Rev Neurobiol*. 2015;124:151-70.
164. Duclot F, Kabbaj M. Epigenetic mechanisms underlying the role of brain-derived neurotrophic factor in depression and response to antidepressants. *J Exp Biol*. 1 janv 2015;218(1):21-31.
165. Hunter RG, McCarthy KJ, Milne TA, Pfaff DW, McEwen BS. Regulation of hippocampal H3 histone methylation by acute and chronic stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 8 déc 2009;106(49):20912-7.
166. Claes SJ. CRH, stress, and major depression: a psychobiological interplay. *Vitam Horm*. 2004;69:117-50.
167. Murgatroyd C, Spengler D. Epigenetics of Early Child Development. *Front Psychiatry*. 18 avr 2011
168. Knapska E, Kaczmarek L. A gene for neuronal plasticity in the mammalian brain: Zif268/Egr-1/NGFI-A/Krox-24/TIS8/ZENK? *Prog Neurobiol*. nov 2004;74(4):183-211.
169. Weaver ICG, D'Alessio AC, Brown SE, Hellstrom IC, Dymov S, Sharma S, et al. The transcription factor nerve growth factor-inducible protein 1 mediates epigenetic programming: altering epigenetic marks by immediate-early genes. *J Neurosci*. 14 févr 2007;27(7):1756-68.
170. Klengel T, Mehta D, Anacker C, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM, et al. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nature Neuroscience*. 2 déc 2012;16(1):33-41.

171. Klengel T, Binder EB. Allele-specific epigenetic modification: a molecular mechanism for gene-environment interactions in stress-related psychiatric disorders? *Epigenomics*. avr 2013;5(2):109-12.
172. Thomassin H, Flavin M, Espinás ML, Grange T. Glucocorticoid-induced DNA demethylation and gene memory during development. *EMBO J*. 17 avr 2001;20(8):1974-83.
173. Anacker C, Zunszain PA, Cattaneo A, Carvalho LA, Garabedian MJ, Thuret S, et al. Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor. *Mol Psychiatry*. juill 2011;16(7):738-50.
174. Sabbagh JJ, O'Leary JC, Blair LJ, Klengel T, Nordhues BA, Fontaine SN, et al. Age-associated epigenetic upregulation of the FKBP5 gene selectively impairs stress resiliency. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e107241.
175. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 18 juill 2003;301(5631):386-9.
176. Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang K-Y, Eaves L, Hoh J, et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA*. 17 juin 2009;301(23):2462-71.
177. Beach SRH, Brody GH, Todorov AA, Gunter TD, Philibert RA. Methylation at SLC6A4 is linked to family history of child abuse: an examination of the Iowa Adoptee sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 5 mars 2010;153B(2):710-3.
178. Wang D, Szyf M, Benkelfat C, Provençal N, Turecki G, Caramaschi D, et al. Peripheral SLC6A4 DNA Methylation Is Associated with In Vivo Measures of Human Brain Serotonin Synthesis and Childhood Physical Aggression. *PLOS ONE*. juin 2012;7(6):e39501.
179. Devlin AM, Brain U, Austin J, Oberlander TF. Prenatal Exposure to Maternal Depressed Mood and the MTHFR C677T Variant Affect SLC6A4 Methylation in Infants at Birth. *PLOS ONE*. août 2010;5(8):e12201.
180. Booij L, Wang D, Lévesque ML, Tremblay RE, Szyf M. Looking beyond the DNA sequence: the relevance of DNA methylation processes for the stress–diathesis model of depression. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 5 avr 2013
181. Nestler EJ. Epigenetic Mechanisms of Depression. *JAMA Psychiatry*. 1 avr 2014;71(4):454-6.
182. Booij L, Szyf M, Carballo A, Frey E-M, Morris D, Dymov S, et al. DNA Methylation of the Serotonin Transporter Gene in Peripheral Cells and Stress-Related Changes in Hippocampal Volume: A Study in Depressed Patients and Healthy Controls. Hayley S, éditeur. *PLOS ONE*. 17 mars 2015;10(3):e0119061.
183. Zhao J, Goldberg J, Bremner JD, Vaccarino V. Association Between Promoter Methylation of Serotonin Transporter Gene and Depressive Symptoms: A Monozygotic Twin Study. *Psychosomatic Medicine*. 2013;75(6):523-9.
184. Melas PA, Wei Y, Wong CCY, Sjöholm LK, Åberg E, Mill J, et al. Genetic and epigenetic associations of MAOA and NR3C1 with depression and childhood

- adversities. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. août 2013;16(07):1513-28.
185. Melas PA, Forsell Y. Hypomethylation of MAOA's first exon region in depression: A replication study. *Psychiatry Research*. mars 2015;226(1):389-91.
 186. Cotton AM, Lam L, Affleck JG, Wilson IM, Peñaherrera MS, McFadden DE, et al. Chromosome-wide DNA methylation analysis predicts human tissue-specific X inactivation. *Hum Genet*. 1 août 2011;130(2):187-201.
 187. Moriam S, Sobhani ME. Epigenetic effect of chronic stress on dopamine signaling and depression. *Genet Epigenet*. 2013;5:11-6.
 188. Zhu X, Peng S, Zhang S, Zhang X. Stress-induced depressive behaviors are correlated with Par-4 and DRD2 expression in rat striatum. *Behav Brain Res*. 1 oct 2011;223(2):329-35.
 189. Park SK, Nguyen MD, Fischer A, Luke MP-S, Affar EB, Dieffenbach PB, et al. Par-4 links dopamine signaling and depression. *Cell*. 29 juill 2005;122(2):275-87.
 190. Bofill-Cardona E, Kudlacek O, Yang Q, Ahorn H, Freissmuth M, Nanoff C. Binding of calmodulin to the D2-dopamine receptor reduces receptor signaling by arresting the G protein activation switch. *J Biol Chem*. 20 oct 2000;275(42):32672-80.
 191. Barton DA, Dawood T, Lambert EA, Esler MD, Haikerwal D, Brenchley C, et al. Sympathetic activity in major depressive disorder: identifying those at increased cardiac risk? *J Hypertens*. oct 2007;25(10):2117-24.
 192. Haenisch B, Linsel K, Brüss M, Gilsbach R, Propping P, Nöthen MM, et al. Association of major depression with rare functional variants in norepinephrine transporter and serotonin1A receptor genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 5 oct 2009;150B(7):1013-6.
 193. Ryu S-H, Lee S-H, Lee H-J, Cha J-H, Ham B-J, Han C-S, et al. Association between norepinephrine transporter gene polymorphism and major depression. *Neuropsychobiology*. 2004;49(4):174-7.
 194. Bayles R, Baker EK, Jowett JBM, Barton D, Esler M, El-Osta A, et al. Methylation of the SLC6a2 Gene Promoter in Major Depression and Panic Disorder. *Tost J, éditeur. PLoS ONE*. 2 déc 2013;8(12):e83223.
 195. Meng L, Chen D, Pei F, Hui R, Zheng Y, Chen J. DNA methylation in the norepinephrine transporter gene promoter region is not associated with depression and hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(6):539-45.
 196. Joëls M. Functional actions of corticosteroids in the hippocampus. *Eur J Pharmacol*. 7 avr 2008;583(2-3):312-21.
 197. Abrahám I, Juhász G, Kékesi KA, Kovács KJ. Corticosterone peak is responsible for stress-induced elevation of glutamate in the hippocampus. *Stress*. juill 1998;2(3):171-81.
 198. Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA. The Aging Hippocampus: Interactions between Exercise, Depression, and BDNF. *Neuroscientist*. févr 2012;18(1):82-97.

199. Campbell S, Macqueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci.* nov 2004;29(6):417-26.
200. Hsieh J, Nakashima K, Kuwabara T, Mejia E, Gage FH. Histone deacetylase inhibition-mediated neuronal differentiation of multipotent adult neural progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 23 nov 2004;101(47):16659-64.
201. Mateus-Pinheiro A, Pinto L, Sousa N. Epigenetic (de)regulation of adult hippocampal neurogenesis: implications for depression. *Clin Epigenetics.* 1 nov 2011;3(1):5.
202. Allan AM, Liang X, Luo Y, Pak C, Li X, Szulwach KE, et al. The loss of methyl-CpG binding protein 1 leads to autism-like behavioral deficits. *Hum Mol Genet.* 1 juill 2008;17(13):2047-57.
203. Sarraf SA, Stancheva I. Methyl-CpG binding protein MBD1 couples histone H3 methylation at lysine 9 by SETDB1 to DNA replication and chromatin assembly. *Mol Cell.* 27 août 2004;15(4):595-605.
204. Chen M, Pereira-Smith OM, Tominaga K. Loss of the chromatin regulator MRG15 limits neural stem/progenitor cell proliferation via increased expression of the p21 Cdk inhibitor. *Stem Cell Research.* 1 juill 2011;7(1):75-88.
205. Guan J-S, Haggarty SJ, Giacometti E, Dannenberg J-H, Joseph N, Gao J, et al. HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity. *Nature.* 7 mai 2009;459(7243):55-60.
206. Uchida S, Hara K, Kobayashi A, Funato H, Hobara T, Otsuki K, et al. Early life stress enhances behavioral vulnerability to stress through the activation of REST4-mediated gene transcription in the medial prefrontal cortex of rodents. *J Neurosci.* 10 nov 2010;30(45):15007-18.
207. Jakobsson J, Cordero MI, Bisaz R, Groner AC, Buskamp V, Bensadoun J-C, et al. KAP1-mediated epigenetic repression in the forebrain modulates behavioral vulnerability to stress. *Neuron.* 10 déc 2008;60(5):818-31.
208. Yoshimura R, Ikenouchi-Sugita A, Hori H, Umene-Nakano W, Hayashi K, Katsuki A, et al. Blood levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in major depressive disorder. *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 2010;112(10):982-5.
209. Karpova NN. Role of BDNF epigenetics in activity-dependent neuronal plasticity. *Neuropharmacology.* janv 2014;76:709-18.
210. Xu X, Kozikowski AP, Pozzo-Miller L. A selective histone deacetylase-6 inhibitor improves BDNF trafficking in hippocampal neurons from Mecp2 knockout mice: implications for Rett syndrome. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:68.
211. Abuhatzira L, Makedonski K, Kaufman Y, Razin A, Shemer R. MeCP2 deficiency in the brain decreases BDNF levels by REST/CoREST-mediated repression and increases TRKB production. *Epigenetics.* déc 2007;2(4):214-22.
212. Miller CA. Stressed and Depressed? Check Your GDNF for Epigenetic Repression. *Neuron.* 27 janv 2011;69(2):188-90.

213. Krishnan V, Han M-H, Graham DL, Berton O, Renthal W, Russo SJ, et al. Molecular Adaptations Underlying Susceptibility and Resistance to Social Defeat in Brain Reward Regions. *Cell*. oct 2007;131(2):391-404.
214. Perera TD, Coplan JD, Lisanby SH, Lipira CM, Arif M, Carpio C, et al. Antidepressant-induced neurogenesis in the hippocampus of adult nonhuman primates. *J Neurosci*. 2 mai 2007;27(18):4894-901.
215. Boldrini M, Underwood MD, Hen R, Rosoklija GB, Dwork AJ, John Mann J, et al. Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. oct 2009;34(11):2376-89.
216. Bessa JM, Ferreira D, Melo I, Marques F, Cerqueira JJ, Palha JA, et al. The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Mol Psychiatry*. août 2009;14(8):764-73, 739.
217. Sairanen M, Lucas G, Ernfors P, Castrén M, Castrén E. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus. *J Neurosci*. 2 févr 2005;25(5):1089-94.
218. Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci*. avr 2006;9(4):519-25.
219. Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, Bolwig TG, Lindvall O, Tingström A. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*. 15 juin 2000;47(12):1043-9.
220. Ma DK, Jang M-H, Guo JU, Kitabatake Y, Chang M-L, Pow-Anpongkul N, et al. Neuronal activity-induced Gadd45b promotes epigenetic DNA demethylation and adult neurogenesis. *Science*. 20 févr 2009;323(5917):1074-7.
221. Xu Y, Liu H, Li F, Sun N, Ren Y, Liu Z, et al. A polymorphism in the microRNA-30e precursor associated with major depressive disorder risk and P300 waveform. *J Affect Disord*. déc 2010;127(1-3):332-6.
222. Saus E, Soria V, Escaramís G, Vivarelli F, Crespo JM, Kagerbauer B, et al. Genetic variants and abnormal processing of pre-miR-182, a circadian clock modulator, in major depression patients with late insomnia. *Hum Mol Genet*. 15 oct 2010;19(20):4017-25.
223. Mouillet-Richard S, Baudry A, Launay J-M, Kellermann O. MicroRNAs and depression. *Neurobiol Dis*. mai 2012;46(2):272-8.
224. O'Connor RM, Dinan TG, Cryan JF. Little things on which happiness depends: microRNAs as novel therapeutic targets for the treatment of anxiety and depression. *Mol Psychiatry*. avr 2012;17(4):359-76.
225. Molendijk ML, Bus BAA, Spinhoven P, Penninx BWJH, Kenis G, Prickaerts J, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol Psychiatry*. nov 2011;16(11):1088-95.

226. Tadić A, Wagner S, Schlicht KF, Peetz D, Borysenko L, Dreimüller N, et al. The early non-increase of serum BDNF predicts failure of antidepressant treatment in patients with major depression: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30 mars 2011;35(2):415-20.
227. Tadić A, Müller-Engling L, Schlicht KF, Kotsiari A, Dreimüller N, Kleimann A, et al. Methylation of the promoter of brain-derived neurotrophic factor exon IV and antidepressant response in major depression. *Mol Psychiatry*. mars 2014;19(3):281-3.
228. Lopez J, Mamdani F, Beaulieu M-M, Yang J, Berlim M, Ernst C, et al. Epigenetic regulation of BDNF expression according to antidepressant response. *Mol Psychiatry*. avr 2013;18(4):398-9.
229. Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and Serotonin: Role in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*. 19 sept 2007;33(1):73-83.
230. Rogóz Z, Skuza G, Legutko B. Repeated treatment with mirtazepine induces brain-derived neurotrophic factor gene expression in rats. *J Physiol Pharmacol*. déc 2005;56(4):661-71.
231. Zobel A, Maier W. Pharmacogenetics of antidepressive treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1 août 2010;260(5):407-17.
232. Menke A, Binder EB. Epigenetic alterations in depression and antidepressant treatment. *Dialogues Clin Neurosci*. sept 2014;16(3):395-404.
233. Trajkovska V, Santini MA, Marcussen AB, Thomsen MS, Hansen HH, Mikkelsen JD, et al. BDNF downregulates 5-HT_{2A} receptor protein levels in hippocampal cultures. *Neurochemistry International*. 1 déc 2009;55(7):697-702.
234. Morinobu S, Strausbaugh H, Terwilliger R, Duman RS. Regulation of c-Fos and NGF1-A by antidepressant treatments. *Synapse*. 1 avr 1997;25(4):313-20.
235. Weaver ICG, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*. août 2004;7(8):847-54.
236. Frechilla D, Otano A, Del Rio J. Effect of chronic antidepressant treatment on transcription factor binding activity in rat hippocampus and frontal cortex. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1 juill 1998;22(5):787-802.
237. Svenningsson P, Kim Y, Warner-Schmidt J, Oh Y-S, Greengard P. p11 and its role in depression and therapeutic responses to antidepressants. *Nat Rev Neurosci*. oct 2013;14(10):673-80.
238. Alexander B, Warner-Schmidt J, Eriksson T, Tamminga C, Arango-Lievano M, Arango-Llievano M, et al. Reversal of depressed behaviors in mice by p11 gene therapy in the nucleus accumbens. *Sci Transl Med*. 20 oct 2010;2(54):54ra76.
239. Réty S, Sopkova J, Renouard M, Osterloh D, Gerke V, Tabaries S, et al. The crystal structure of a complex of p11 with the annexin II N-terminal peptide. *Nat Struct Biol*. janv 1999;6(1):89-95.
240. Warner-Schmidt JL, Chen EY, Zhang X, Marshall JJ, Morozov A, Svenningsson P, et al. A role for p11 in the antidepressant action of brain-derived neurotrophic factor. *Biol Psychiatry*. 15 sept 2010;68(6):528-35.

241. Melas PA, Rogdaki M, Lennartsson A, Björk K, Qi H, Witasz A, et al. Antidepressant treatment is associated with epigenetic alterations in the promoter of P11 in a genetic model of depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* juin 2012;15(5):669-79.
242. Lee MG, Wynder C, Schmidt DM, McCafferty DG, Shiekhhattar R. Histone H3 lysine 4 demethylation is a target of nonselective antidepressive medications. *Chem Biol.* juin 2006;13(6):563-7.
243. Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtiar I. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. *Psychiatr Serv.* 1 août 2014;65(8):977-87.
244. Hodgson K, Tansey K, Dernovsek MZ, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, et al. Genetic differences in cytochrome P450 enzymes and antidepressant treatment response. *J Psychopharmacol (Oxford).* févr 2014;28(2):133-41.
245. Habano W, Kawamura K, Iizuka N, Terashima J, Sugai T, Ozawa S. Analysis of DNA methylation landscape reveals the roles of DNA methylation in the regulation of drug metabolizing enzymes. *Clin Epigenetics.* 2015;7:105.
246. Labermaier C, Masana M, Müller MB. Biomarkers Predicting Antidepressant Treatment Response: How Can We Advance the Field? *Dis Markers.* 2013;35(1):23-31.
247. Jones PA, Issa J-PJ, Baylin S. Targeting the cancer epigenome for therapy. *Nat Rev Genet.* oct 2016;17(10):630-41.
248. Mazouffre C, Geyl S, Perraud A, Blondy S, Jauberteau M-O, Mathonnet M, et al. Dual inhibition of BDNF/TrkB and autophagy: a promising therapeutic approach for colorectal cancer. *J Cell Mol Med.* 9 juin 2017;
249. Kowluru RA, Santos JM, Mishra M. Epigenetic Modifications and Diabetic Retinopathy. *Biomed Res Int.* 2013
250. Kraiczy J, Nayak K, Ross A, Raine T, Mak TN, Gasparetto M, et al. Assessing DNA methylation in the developing human intestinal epithelium: potential link to inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol.* mai 2016;9(3):647-58.
251. Ziegler C, Richter J, Mahr M, Gajewska A, Schiele MA, Gehrman A, et al. MAOA gene hypomethylation in panic disorder—reversibility of an epigenetic risk pattern by psychotherapy. *Transl Psychiatry.* 5 avr 2016;6(4):e773.
252. Kretschmar T. Envisager un modèle épigénétique pour expliquer l'effet bénéfique de l'activité physique sur la dépression [Mémoire de Diplôme d'Etudes Spécialisées de Psychiatrie]. Université de Limoges; 2015.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Épigénétique des troubles de l'humeur : revue de la littérature

Le trouble bipolaire et la dépression sont des maladies fréquentes et souvent graves dont la physiopathologie est encore mal comprise. Les mécanismes de l'interaction gène-environnement impliquée dans les troubles de l'humeur sont le sujet de nombreuses études récentes permises par l'amélioration des techniques d'étude en épigénétique. Études animales et humaines panépigénomiques (EWAS) et sur gènes candidats (dont l'implication est supposée) sont résumées dans cette revue de littérature. La méthylation des gènes et la modification des histones sont les plus étudiées parmi les mécanismes épigénétiques intervenant dans la régulation de l'axe corticotrope, la neurotransmission sérotoninergique et la plasticité neuronale, mécanismes clés de la réponse au stress et de la survenue de troubles de l'humeur. Les traitements comme les thymorégulateurs et les antidépresseurs ont également une action épigénétique. Ces résultats apportent la preuve de la pertinence de la recherche en épigénétique dans la dépression et le trouble bipolaire. Cette revue précise l'état actuel des connaissances en épigénétique des troubles de l'humeur et apporte des perspectives de recherche future.

Mots-clés : *épigénétique, trouble de l'humeur, trouble bipolaire, dépression, stress, revue.*

Epigenetics of mood disorders: a literature review

Bipolar disorder and depression are frequent and often serious diseases. Their pathophysiology is not yet completely understood. Gene-environment interaction mechanisms in mood disorders are the subject of a rapidly increasing number of publications that are made possible by the recent improvement of the epigenetic analysis techniques. This review gathers the human and animal studies, EWAS (epigenetic-wide association study) and candidate-genes (with a presumed implication in the disease) approaches. Gene methylation and histone modification are the most studied epigenetic mechanisms taking part in the regulation of the corticotropic axis, serotonergic neurotransmission and neural plasticity, key elements of the stress response and the occurrence of mood disorders. Treatments like mood stabilizers and antidepressants also interfere with epigenetic regulation. These results prove that epigenetic research is relevant for the understanding of bipolar disorder and depression. This review clarifies the state of our knowledge in the matters of mood disorder and epigenetics and provides perspectives for future research.

Keywords : *epigenetics, mood disorder, bipolar disorder, depression, stress, review.*

