

Épigénétique des interactions précoces, de la dépression et de la schizophrénie

Epigenetics of early interactions, depression and schizophrenia

P. Monhonval et F. Lotstra

Département de Psychiatrie, Hôpital Erasme

RESUME

L'épigénétique étudie les variations d'expression génique dues à des modifications non pas de la séquence d'ADN, mais de la structure de la chromatine, qui module l'accessibilité aux facteurs de transcription. Les mécanismes épigénétiques jettent ainsi des ponts entre le génome et le phénotype. Le but de cet article est d'exposer les liens observés entre les deux mécanismes épigénétiques les mieux connus à ce jour (la méthylation de l'ADN et les modifications d'histones) et l'émergence de la dépression et de la schizophrénie. L'intérêt pratique de ces recherches est d'une part de comprendre l'importance des interactions précoces dans l'étiologie de ces troubles mentaux, dans un but évident de prévention, et d'autre part de réfléchir à de futures pistes thérapeutiques qui pourraient influencer positivement sur certains mécanismes épigénétiques défavorables.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 532-9

ABSTRACT

Epigenetics is the study of the variations of genetic expression that occur not because of differences in DNA structure, but because of chromatin alternations that modulate DNA transcription. The mechanisms of epigenetics are thus the link between genome and phenotype. This article will explore the best known epigenetic mechanisms, namely DNA methylation and histone modifications and how they may lead to the emergence of depression and schizophrenia. The practical interest of this research is an understanding of the role of early interactions in the development of mental illness. Hopefully this understanding will lead to therapeutic pathways aimed at neutralizing these unfavourable epigenetic influences, with the ultimate goal of prevention of mental illness.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 532-9

Key words : *epigenetics, depression, schizophrenia, attachment, stress*

INTRODUCTION

Le " tout génétique " apparaît aujourd'hui comme une illusion scientifique réductionniste et simpliste et l'idée d'une origine uniquement génétique des troubles psychiatriques est tout à fait révolue. L'impact de l'environnement sur l'expression des gènes, déjà connu dans d'autres disciplines scientifiques telles que la botanique, l'embryologie et l'oncologie, a été mis à jour au niveau de neurones du cerveau humain adulte^{1,2}. L'expérience individuelle mène à de multiples possibilités de remodelage du cerveau, et cette neuroplasticité opérationnelle durant toute la vie est un facteur d'individualisation. Les mécanismes physiologiques induits par l'environnement et responsables de l'expression des gènes sans

changement de la séquence de l'ADN sont dits épigénétiques. Ils sont démontrés dans l'apprentissage, la mémoire à long terme, les comportements mais aussi dans toute une série d'affections psychiatriques (les addictions³, les troubles anxieux⁴, la dépression⁴, le trouble bipolaire⁵, la schizophrénie⁶, les troubles alimentaires⁷). Dans cet article seront décrits des modifications épigénétiques induites par le stress lié aux carences précoces ainsi que les mécanismes épigénétiques impliqués dans les deux conditions pathologiques suivantes : la dépression et la schizophrénie. Les implications épigénétiques des autres troubles psychiatriques ne seront pas abordées ici, bien qu'elles fassent également l'objet d'une littérature florissante.

EPIGENETIQUE ET MECANISMES

L'épigénétique est l'étude des variations de l'expression des gènes sans modification de la séquence d'ADN, mais par le biais de transformations structurelles de la chromatine modulant l'accessibilité aux facteurs de transcription.

Pour rappel, la chromatine est un complexe formé d'ADN et de protéines qui lui sont associées, histones ou non histones. Elle se trouve dans le noyau de la cellule. La chromatine condensée, dans laquelle l'ADN et les protéines histones sont étroitement empaquetées, s'appelle hétérochromatine et bloque l'accès aux facteurs de transcription et autres instigateurs de l'expression génique. Inversement, une conformation " ouverte " de la chromatine, appelée euchromatine, permet à la machinerie transcriptionnelle de la cellule d'accéder à l'ADN et de conduire la transcription.

Les mécanismes épigénétiques les plus étudiés en ce qui concerne la modulation transcriptionnelle des génomes de mammifères sont la méthylation de l'ADN et les modifications des histones par méthylation, acétylation ou phosphorylation. D'autres processus épigénétiques sont connus pour réguler la fonction des gènes : le phénomène d'empreinte, l'ARN interférant ou encore la paramutation. Ces mécanismes ne seront pas décrits ici.

Méthylation de l'ADN

La méthylation de l'ADN est probablement la modification chimique stable de la chromatine la mieux caractérisée jusqu'à aujourd'hui⁸. Chez les mammifères, à peu près toutes les méthylations de l'ADN surviennent au niveau des résidus cytosines des dinucléotides CpG. Les régions du génome qui possèdent une densité élevée de ces dinucléotides s'appellent les îlots CpG. La méthylation est catalysée par un groupe d'enzymes, les méthyltransférases de l'ADN (DNMTs). Une méthylation importante au niveau de régions régulatrices de certains promoteurs géniques peut interrompre la liaison des facteurs de transcription. Les groupements méthyles se lient à des groupements de protéines et initient la compaction de la chromatine, ce qui rend les gènes silencieux⁹. On a en effet démontré au niveau de nombreux gènes une corrélation inverse entre le degré de méthylation de l'ADN et le niveau d'expression génique¹⁰.

Bien entendu, il est important de garder une certaine critique par rapport à ces données. Bien que la méthylation de l'ADN aux alentours des séquences promotrices des gènes soit typiquement associée à la suppression de la transcription, de récents travaux montrent que cette même méthylation de l'ADN peut, dans certains cas, être associée à une activation de la transcription. Une généralisation trop hâtive de ces processus reviendrait à sous-estimer leur complexité.

La méthylation de l'ADN est impliquée dans de nombreux processus développementaux associés à

des changements phénotypiques au long cours. Une altération de ces processus de méthylation peut contribuer à des troubles neurodéveloppementaux, tels que le syndrome de Rett et le retard mental du syndrome du X fragile. Dans ces syndromes, une programmation très précoce de la méthylation de l'ADN est à l'origine de ces phénotypes anormaux, et ces modèles de méthylation restent très stables durant la vie de la personne atteinte.

Modifications des histones

La modification des histones est un autre type de mécanisme épigénétique susceptible de modifier l'expression des gènes. Les histones sont des protéines sur lesquelles l'ADN s'enroule pour former les nucléosomes. Chaque nucléosome forme un octamère constitué de 2 copies de 4 protéines histones différentes. On a décrit un certain nombre de modifications covalentes d'histones qui peuvent survenir au niveau de résidus spécifiques de la queue N terminale de l'histone qui s'étend en dehors du nucléosome¹¹ (l'acétylation, la méthylation, la phosphorylation, ...). Ces réactions chimiques sont capables de moduler l'expression des gènes par modification de la structure de la chromatine¹² permettant ou empêchant l'accès de la machinerie transcriptionnelle à l'ADN.

Pour résumer, retenons que l'acétylation des lysines assurée par l'histone acétyltransférase (HDM) est liée à l'activation du gène, alors que la déacétylation par l'histone déacétylase (HDAC) est associée à sa répression. De même, la méthylation des histones est assurée par les méthyltransférases (HMTs) et est rendue réversible par les histones déméthylases (HMTs).

EPIGENETIQUE ET CARENCE AFFECTIVE

Effet du stress précoce à long terme

De nombreuses études ont porté sur les effets précoces du stress dans la vie. Réalisées chez des rongeurs, des primates mais également des êtres humains, elles illustrent les effets du stress sur les développements physique et mental. Elles révèlent un impact du stress précoce sur les troubles cardiovasculaires et métaboliques, mais également les troubles de l'anxiété, de l'humeur, de la cognition et du comportement chez l'adulte¹³⁻¹⁷.

Les modèles animaux des pathologies psychiatriques ont considérablement contribué à la compréhension de psychopathologies induites par le stress¹⁸⁻²⁰. Un modèle bien établi chez le rat est celui de la séparation maternelle, modèle dans lequel les petits rongeurs sont séparés quotidiennement de leur mère pour des durées variables en période postnatale²¹⁻²⁵. Ce modèle est connu pour induire des changements physiologiques et comportementaux de longue durée chez les rats²⁶⁻³⁰, et la plupart des protocoles existants ont produit des résultats reproductibles au sein de l'espèce.

Après observation des modifications de paramètres physiologiques et comportementaux suite à l'exposition au stress, la question des corrélats moléculaires de ces observations s'est posée.

Transmission héréditaire d'un traumatisme précoce par mécanismes épigénétiques chez le rat

En réalité, les soins maternels prodigués à la progéniture influent sur ses comportements au travers de mécanismes épigénétiques, en entraînant une modulation de la transcription des récepteurs aux glucocorticoïdes de l'hippocampe^{32,33}, ce qui freine les réponses au stress de l'axe hypothalamo-hypophysaire^{33,34}.

Weaver a montré en 2004 que la diminution des comportements de soins (léchage, nettoyage) des mères rates sur leurs ratons nouveau-nés rendaient ceux-ci particulièrement anxieux en grandissant. Cette anxiété est due à un impact direct sur le promoteur du gène des récepteurs aux glucocorticoïdes de l'hippocampe (nommé Nr3c1)³⁵⁻³⁷. Ce promoteur devient particulièrement riche en groupements méthyl, empêchant la liaison du facteur de transcription (ici le NGF1-A dont le taux cellulaire est anormalement diminué) et l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes de l'hippocampe. Celui-ci ne pourra plus freiner l'axe hypothalamo-hypophysaire dans les états de stress, et la réponse au stress des ratons sera particulièrement élevée. A l'inverse, une majoration des comportements de soins, en augmentant l'expression des récepteurs, permet l'augmentation de la stimulation de l'hippocampe. La réponse au stress des ratons est ainsi diminuée³⁸⁻⁴¹. Les rates anxieuses, par manque de soins adéquats à leur naissance, deviendront à leur tour des mères anxieuses ayant un comportement inadapté par rapport à leurs petits. Il s'agit donc d'un comportement héréditaire transmis par modifications épigénétiques.

Il est important de préciser que ces différences de méthylation ont émergé lors de la première semaine de vie des rats et persistent à l'âge adulte. Au-delà de 8 jours, la même expérience ne semble plus capable d'entraîner des modifications de l'épigénome. Il est également intéressant de noter que ces différences sont réversibles lors de la première semaine par un processus de " *cross-fostering* ", c'est-à-dire l'échange des milieux familiaux des progénitures, ce qui confirme l'impact de l'environnement sur ces modifications.

Transmission transgénérationnelle d'un traumatisme précoce par les cellules germinales chez la souris

Une récente étude a porté sur l'effet transgénérationnel, via les cellules germinales, d'un stress précoce sur plusieurs générations de souris⁴². Des souris mâles ont été exposées à un stress de séparation, chronique et imprédictible. Les modèles précédents imposaient des périodes de séparation régulières aux animaux, ce qui laissait peut-être aux

mères ou à leurs progénitures la possibilité de s'adapter à la séparation. Les descendants de la troisième génération de ces mâles ont montré de manière surprenante des altérations du comportement sans exposition à un stress quelconque (séparation ou anxiété maternelle). L'étude a mis également en évidence des altérations du profil de méthylation de l'ADN au niveau des promoteurs de la lignée germinale mâle. Ainsi, un stress subi par une souris peut avoir des répercussions comportementales sur les deux ou trois générations suivantes.

Modifications épigénétiques déclenchées par un traumatisme psychique chez l'homme

Chez l'homme, des modifications épigénétiques du promoteur Nr3c1 ont également été observées⁴³. Mac Gowan a entrepris en 2009 des recherches sur des cerveaux de patients avec trouble de personnalité limite (ou " *borderline* ") qui s'étaient suicidés, comparant les patients suicidés avec ou sans antécédents de traumatisme (contact sexuel, abus physique sévère ou négligence sévère). Au niveau de l'hippocampe des patients suicidés ayant vécu un trauma, a été observée une méthylation importante du promoteur génique des récepteurs aux glucocorticoïdes, ainsi qu'une expression moindre de ces récepteurs. Ces résultats sont superposables à ceux établis chez les ratons privés de soins maternels adéquats.

Bien entendu, toutes les victimes d'abus ne se suicident pas. De plus, le phénomène d'abus n'est pas nécessairement la cause d'une moins bonne adaptation au stress, car il survient en moyenne à l'âge de 12 ans. Les modifications épigénétiques surviennent à une période de vie bien plus précoce chez les ratons. Dès lors, il semble raisonnable de considérer le phénomène d'" abus " dans un contexte plus large, celui d'un environnement insuffisamment protecteur qui existait déjà chez l'enfant en bas âge. Cette hypothèse est à mettre en relation avec la théorie de l'attachement de Bowlby, et sa lecture du concept de résilience. Il postule que la confiance envers les figures d'attachement se constitue lentement au cours des années d'enfance, et qu'une fois développée elle persiste presque sans changement pendant le reste de la vie. Les êtres humains " résilients " sont ceux qui ont acquis, enfants, une confiance suffisante, qui ont pu trouver l'aide, le réconfort et la protection nécessaires. Si, au contraire, l'enfant ne reçoit pas la réassurance et les réponses adéquates à ses demandes verbales et non verbales, un attachement dit non sécuritaire peut se mettre en place. Ce type d'attachement est un facteur connu pour favoriser le développement ultérieur de psychopathologies.

L'abus en lui-même, lorsqu'il est tardif, pourrait avoir un moindre poids dans le développement d'un déséquilibre que les interactions précoces entre l'enfant et ses donneurs de soins, ce qui concorderait avec les résultats des études faites chez les petits rats, chez qui les modifications épigénétiques surviennent dans

les premiers jours de vie. Néanmoins, il semble également possible de voir se développer d'importantes modifications épigénétiques bien au-delà de la petite enfance, étant donné l'existence connue de modifications du volume hippocampique réactionnelles à un stress intense⁴⁴.

EPIGENETIQUE ET DEPRESSION

Il est délicat de parler de liens entre épigénétique et dépression en ce sens que la dépression est un syndrome, soit un ensemble de symptômes et donc de variables multiples, alors que le stress constitue une variable unique. La plupart des recherches ont d'ailleurs considéré plus précisément la sensibilité au stress, représentée sur le plan biologique par la réactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il est certain que les liens entre stress et dépression sont multiples et complexes. La sensibilité au stress est par exemple un facteur de prédisposition important de la dépression et connu pour être affecté par les traumatismes précoces^{45,46}.

Concernant la dépression au sens large, il est néanmoins intéressant de retenir certaines données.

L'effet toxique du stress chronique sur les cellules hippocampiques est bien démontré chez l'animal⁴⁷. A l'inverse, l'administration d'antidépresseurs favorise l'arborisation dendritique, la reconnexion synaptique et augmente la neurogenèse de l'hippocampe et les taux de BDNF⁴⁸.

Chez l'homme, il est prouvé par des études d'imagerie que le stress chronique et la dépression récurrente réduisent le volume de l'hippocampe^{49,50}. Cet effet est également réversible sous l'action des antidépresseurs⁵¹.

Sur le plan moléculaire, certaines études se sont penchées sur l'action du facteur neurotrophique qu'est le BDNF au niveau des neurones pyramidaux de l'hippocampe. Au travers d'une modélisation animale de la défaite sociale (la soumission de la souris à un facteur de stress, par exemple la présence d'un rat qui lui fait peur), il a été observé au niveau des promoteurs du BDNF une présence plus importante de groupements méthyles avec condensation de la chromatine. Ces changements sont en relation avec une moindre quantité d'épines dendritiques et un rétrécissement des cellules pyramidales de l'hippocampe. Le gène du BDNF semble donc sujet à des modifications épigénétiques influencées par l'environnement et générant des changements structurels mesurables. De plus, toujours au niveau de l'hippocampe et dans ce même modèle, une hyperacétylation des histones, marque de transcription active, est observée au niveau de certains promoteurs de BDNF lorsque les souris reçoivent chroniquement de l'imipramine. L'hyperacétylation est due spécifiquement à la diminution d'activité de l'histone déacétylase (Hdac)⁵².

Une autre étude s'est penchée sur le gène codant pour l'arginine vasopressine, montrant que le stress précoce infligé aux souris produit une hyperméthylation de ce gène dans le noyau hypothalamique paraventriculaire, entraînant une hypersécrétion d'arginine vasopressine, une augmentation pathologique des niveaux de cortisol sérique ainsi qu'une majoration des comportements dépressifs⁵³.

Ces exemples épars donnent un aperçu de la complexité des mécanismes épigénétiques. Néanmoins, certaines modulations épigénétiques sont prometteuses en tant que potentiels traitements de la dépression. Dans les modèles animaux, l'administration systémique ou locale d'inhibiteurs de l'HDAC montre des propriétés antidépresseurs sans entraîner d'effets secondaires évidents sur la santé^{54,55}. Ceci suggère le rôle éventuel de ces inhibiteurs dans la modulation d'une balance acétylation-désacétylation au travers des différentes régions cérébrales. Il faut bien entendu considérer les phénomènes d'acétylation en interaction avec les autres modifications moléculaires agissant sur l'expression génique. Afin de comprendre davantage les mécanismes épigénétiques liés à la dépression, une évolution des techniques moléculaires et bio-informatiques est souhaitable. Le but ultime serait d'utiliser un profilage des mouvements transcriptionnels et épigénétiques en tant que biomarqueurs, afin de distinguer différentes catégories cliniques de la dépression, de déterminer la possibilité de réponse à diverses classes d'antidépresseurs ou d'identifier les formes de maladies résistantes ou non au traitement⁵⁶.

Cet ensemble de données concernant l'épigénétique, la dépression au sens large et la sensibilité au stress fait partie d'une littérature en actuelle expansion. Une porte s'ouvre à la prévention de la maladie mentale au sens large, si l'on considère l'importance des interactions précoces, et au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques dans la dépression et les troubles anxieux.

EPIGENETIQUE ET SCHIZOPHRENIE

La schizophrénie

La schizophrénie est une maladie psychiatrique chronique sévèrement débilite associée encore aujourd'hui à une stigmatisation importante. Elle concerne 1 % de la population mondiale et inclut 3 groupes de symptômes : les symptômes positifs (délires, hallucinations, déstructuration de la pensée et du comportement), les symptômes négatifs (perte d'envie, pauvreté du discours, retrait social, émoussement affectif), et les symptômes de dysfonctionnement cognitif (altérations de l'attention, de la mémoire de travail, des fonctions exécutives). Cette clinique entraîne d'importants troubles fonctionnels, avec des difficultés d'insertion sociale et professionnelle.

La question de l'étiologie de la schizophrénie a

fait couler beaucoup d'encre. L'hypothèse neurodéveloppementale est la plus largement acceptée aujourd'hui et soutient l'intervention d'une base génétique à laquelle s'ajoutent des facteurs environnementaux précoces et tardifs.

La contribution génétique à la maladie s'est tout d'abord basée sur des données épidémiologiques. En effet, le risque de développer une schizophrénie est supérieur en cas d'antécédents familiaux. Ce risque est au maximum de 48 % lorsque le jumeau monozygote est atteint⁵⁷. A noter que ce pourcentage est inférieur à 100 %, ce qui suggère clairement l'existence d'autres facteurs favorisants. Dans les facteurs génétiques impliqués sont retenus certains gènes candidats. Il semble que la susceptibilité de développer la maladie émerge de la combinaison de plusieurs de ces gènes⁵⁸.

Mécanismes épigénétiques

La contribution de mécanismes épigénétiques dans le développement de la maladie, sous influence de facteurs environnementaux, constitue actuellement une hypothèse moléculaire attractive et est cible de nombreuses recherches. A l'heure actuelle, certains indices soutiennent le rôle de ces facteurs (régime, substances, hormones) dans la genèse de la maladie⁵⁹⁻⁶¹.

Certaines caractéristiques propres à la schizophrénie sont en faveur d'une contribution épigénétique à son étiologie. Premièrement, la nature souvent sporadique de l'apparition des symptômes pourrait être expliquée par le taux important de changements épigénétiques aléatoires. Deuxièmement, il est connu que les hommes développent en moyenne les premiers symptômes de la maladie entre 15 et 25 ans, alors que les femmes les développent vers 30 ans avec un deuxième pic d'incidence plus ténu vers 50 ans, âge de la ménopause. Ce dysmorphisme sexuel dans l'apparition de la maladie pourrait se baser également sur des mécanismes épigénétiques⁶². En effet, les hormones sexuelles telles que l'œstrogène agissent souvent en altérant les signatures moléculaires épigénétiques de régions chromosomiques spécifiques, modulant l'accès aux facteurs de transcription et produisant des effets épigénétiques de longue durée sur la transcription des gènes⁶². Ainsi, le début tardif de la maladie, correspondant à une période de changement hormonal majeur au sein de l'organisme, pourrait impliquer des mécanismes similaires. Troisièmement, la stabilité partielle des signaux épigénétiques pourrait fournir une explication alternative aux discordances phénotypiques observées entre jumeaux monozygotes.

Les mécanismes au travers desquels les facteurs environnementaux agissent sur la machinerie moléculaire et cellulaire dans le cerveau humain pour donner naissance à des phénotypes apparentés à la psychose restent globalement peu compris, bien que certains mécanismes épigénétiques aient pu être décrits chez les patients schizophrènes. Les données

actuelles les plus consistantes concernent la méthylation de l'ADN, et dans une moindre mesure les modifications d'histones.

Méthylation de l'ADN

Chez les patients schizophrènes, des modifications de la méthylation de l'ADN ont été observées au niveau des gènes RELN et GAD1.

Le gène RELN encode une protéine extracellulaire importante, la reeline. Lors du développement cérébral, cette protéine régule la migration radiale des neurones corticaux et promeut la maturation des dendrites et épines dendritiques. Dans le cerveau mature, elle est impliquée dans la modulation de la fonction synaptique. Le gène GAD1, quant à lui, encode une des enzymes qui catalysent la transformation d'acide glutamique en acide gamma-amino-butyrique, le GAD67.

La pathogenèse des troubles psychotiques majeurs semble être en lien avec des neurotransmissions glutamatergique et gabaergique altérées^{63,64}. Une diminution de l'expression du GABA est observée dans la région fronto-latérale dorsale des cerveaux de patients schizophrènes. De nombreuses preuves soutiennent le rôle de la méthylation de l'ADN dans la dysfonction des neurones gabaergiques observée dans la schizophrénie. Depuis les années 2000, des études ont montré que les gènes RELN et GAD1 étaient moins exprimés dans les neurones gabaergiques du cortex préfrontal⁶⁵ et de l'hippocampe⁶⁶ d'individus schizophrènes, avec diminution des taux d'ARNm et de protéine correspondants. Cette réduction qui suppose le dysfonctionnement des neurones gabaergiques semble liée à une hyperméthylation de différents promoteurs géniques gabaergiques, elle-même responsable d'une altération de la transcription au sein des neurones gabaergiques corticaux. Il est très vraisemblable que cette hyperméthylation soit favorisée par un excès d'expression de DNMT1. Des rapports ont montré que les niveaux d'ARNm et de protéines DNMT1 étaient augmentés dans le cortex des schizophrènes⁶⁷, augmentations parallèles aux déficits des produits de RELN et de GAD1. Des résultats similaires ont été documentés dans les neurones gabaergiques localisés dans les ganglions de la base.

Modifications d'histones

Les modifications d'histones dans la schizophrénie ont été beaucoup moins étudiées que la méthylation de l'ADN. L'association possible entre schizophrénie et modifications des histones a été suggérée au sein d'une étude portant sur un petit sous-groupe de patients schizophrènes, qui ont significativement plus de chromatine ouverte associée à une méthylation d'histone au niveau de leur cortex préfrontal en comparaison à des sujets contrôles. Certaines études montrent une augmentation de l'expression de l'enzyme HDAC1 dans le cortex préfrontal de patients

schizophrènes⁶⁸, et différentes formes de modifications d'histones au niveau des promoteurs de ce gène ont été décrites. Des effets bénéfiques des inhibiteurs des HDAC ont été observés dans l'atténuation de dysfonctions cognitives chez les rongeurs. Certaines thérapies capables de modifier la chromatine pourraient peut-être être envisagées dans le traitement de la schizophrénie.

Vers de nouvelles pistes thérapeutiques

Ces données ont généré une hypothèse logique, dans l'idée de mettre au point de nouvelles thérapies pharmacologiques : celle des effets probables de molécules inhibitrices de ces enzymes DNMT1 sur la méthylation des promoteurs des protéines GAD67 et reeline. Malheureusement, il n'était pas possible de tester cette hypothèse avec les plus puissants inhibiteurs connus du DNMT1 (5-azacytidine et zebularine), car ils ne peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et ne sont actifs qu'à certaines phases de la division cellulaire. Une autre piste a alors été envisagée : d'autres molécules reconnues capables d'interférer avec les DNMTs, les inhibiteurs des histones déacétylases tels que le valproate (VPA) ou la trichostatine A (TSA), ont été testées. L'hypothèse a été vérifiée : ces molécules empêchent l'accès du DNMT1 aux sites de méthylation du promoteur⁶⁹ ou induisent l'expression de déméthylases de l'ADN⁷⁰. Ces deux effets peuvent entraîner une déméthylation du promoteur génique. Les animaux testés avec ces molécules présentent également une augmentation de l'expression du GABA. Dans un même ordre d'idée, d'autres recherches ont démontré les effets de l'olanzapine, de la quétiapine et de la clozapine sur l'augmentation de l'expression du GABA, mais cet effet est surtout présent lorsque l'on additionne du valproate à ces neuroleptiques^{71,72}. Le valproate est connu pour atténuer certains symptômes schizophréniques⁷³ et inhibe l'HDAC *in vitro* et *in vivo*^{74,75}.

Épigénétique et facteurs environnementaux

Si certains mécanismes épigénétiques ont été identifiés, leur origine n'est pas claire. Des recherches supplémentaires seront nécessaires pour différencier les modifications épigénétiques dues à des processus aléatoires de la machinerie épigénétique de celles dues à des facteurs environnementaux spécifiques.

Malgré ces incertitudes, l'hypothèse de l'existence de mécanismes épigénétiques dans la genèse de la schizophrénie n'est pas incompatible avec la théorie neurodéveloppementale actuelle. Le modèle épigénétique de la schizophrénie pourrait correspondre à une succession d'évènements épigénétiques déviants, commençant par une "préépiputation"⁷⁶ (un changement épigénétique survenant durant la gamétogenèse ou l'épigénèse) qui majorerait le risque de développer la maladie mais ne suffirait pas à la causer. Le phénotype final dépendrait également d'une série de facteurs pré- et postnatals précoces (malnutrition et infections prénatales, complications

obstétricales) et tardifs (infections infantiles telles que les encéphalites, consommation de cannabis, immigration, urbanisation) s'ajoutant à la "préépiputation". Cette hypothèse n'exclut pas l'existence de facteurs de prédisposition génétique.

CONCLUSION

Les rôles de l'inné et de l'acquis dans le développement des maladies mentales étaient suspectés depuis longtemps. Si l'inné a pu être approché en premier par la génétique, c'est seulement aujourd'hui que se dévoilent les mécanismes de l'acquis de manière concrète, au travers de manifestations moléculaires récemment mises en évidence. C'est grâce à l'épigénétique que l'on peut maintenant faire le lien entre les stimulations environnementales et les modifications génétiques du système nerveux adulte. Les études actuelles soulignent le rôle déterminant des évènements précoces sur l'apparition ainsi que sur le développement de maladies mentales. Le but de cette revue de littérature était d'une part de présenter les données actuelles les plus consistantes concernant l'épigénétique du stress lié au carences affectives, de la dépression et de la schizophrénie ; d'autre part, il semblait important et intéressant de sensibiliser le lecteur clinicien au rôle de l'acquis en psychiatrie, discipline qui peut s'envisager sous un angle tant préventif que thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Carulli D, Foscarin S, Rossi F : Activity-dependent plasticity and gene expression modifications in the adult CNS. *Front Mol Neurosci* 2011 ; 4 : 50
2. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER *et al.* : Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000 ; 157 : 115-8
3. Renthall W, Nestler EJ : Epigenetic mechanisms in drug addiction. *Trends Molecular Med* 2008 ; 14 : 341-50
4. Heim C, Binder EB : Current research trends in early life stress and depression : Review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Exp Neurol* 2011 ; 233 : 102-11
5. Pidsley R, Mill J : Research Highlights : Epigenetic changes to serotonin receptor gene expression in schizophrenia and bipolar disorder. *Epigenomics* 2011 ; 3 : 537-8
6. Must A, Janka Z, Horvath S : Schizophrenia, environment and epigenetics. *Neuropsychopharmacol Hung* 2011 ; 13 : 211-7
7. Frieling H, Römer KD, Scholz *et al.* : Epigenetic dysregulation of dopaminergic genes in eating disorders. *Int J Eating Disorders* 2010 ; 43 : 577-83
8. Trasler JM : Epigenetics in spermatogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2009 ; 306 : 33-6
9. Klose RJ, Bird AP : Genomic DNA methylation : the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci* 2006 ; 31 : 89-97
10. Jaenisch R, Bird A : Epigenetic regulation of gene expression : how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 2003 ; 33 : 245-54

11. Spencer VA, Davie JR : Role of covalent modifications of histones in regulating gene expression. *Gene* 1999 ; 240 : 1-12
12. Bale TL : Stress sensitivity and the development of affective disorders. *Horm Behav* 2006 ; 50 : 529-33
13. Carpenter LL, Carvalho JP, Tyrka AR, Wier LM, Mello AF : Decreased adrenocorticotropic hormone and cortisol responses to stress in healthy adults reporting significant childhood maltreatment. *Biol Psychiatry* 2007 ; 62 : 1080-7
14. Drake AJ, Tang JI, Nyirenda MJ : Mechanisms underlying the role of glucocorticoids in the early life programming of adult disease. *Clin Sci* 2007 ; 113 : 219-32
15. Lazinski MJ, Shea AK, Steiner M : Effects of maternal prenatal stress on offspring development : a commentary. *Arch Women's Mental Health* 2008 ; 11 : 363-75
16. Dinan TG, Cryan J, Shanahan F, Keeling PW, Quigley EM : IBS : an epigenetic perspective. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 7 : 465-71
17. Wachs TD : Models linking nutritional deficiencies to maternal and child mental health. *Am J Clin Nutrition* 2009 ; 89 : 935-9
18. O'Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF : Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology* 2011 ; 214 : 71-88
19. Cryan JF, Holmes A : The ascent of mouse : advances in modelling human depression and anxiety. *Nat Rev Drug Discov* 2005 ; 4 : 775-90
20. Anisman H, Merali Z, Stead JD : Experiential and genetic contributions to depressive- and anxiety-like disorders : clinical and experimental studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2008 ; 32 : 1185-206
21. Ladd CO, Huot RL, Thirivikraman KV *et al.* : Long-term adaptations in glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor mRNA and negative feedback on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis following neonatal maternal separation. *Biol Psychiatry* 2004 ; 55 : 367-75
22. Schmidt MV, Wang XD, Meijer OC : Early life stress paradigms in rodents : potential animal models of depression ? *Psychopharmacology* 2011 ; 214 : 131-40
23. Veenema AH, Blume A, Niederle D, Buwalda B, Neumann ID : Effects of early life stress on adult male aggression and hypothalamic vasopressin and serotonin. *Eur J Neurosci* 2006 ; 24 : 1711-20
24. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA *et al.* : Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004 ; 7 : 847-54
25. Weaver IC, D'Alessio AC, Brown *et al.* : The transcription factor nerve growth factor inducible protein a mediates epigenetic programming : altering epigenetic marks by immediate early genes. *J Neurosci* 2007 ; 27 : 1756-68
26. Macri S, Wurbel H : Developmental plasticity of HPA and fear responses in rats : a critical review of the maternal mediation hypothesis. *Horm Behav* 2006 ; 50 : 667-80
27. O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P *et al.* : Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats : implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry* 2009 ; 65 : 263-7
28. O'Malley D, Dinan TG, Cryan JF : Alterations in colonic corticotropin-releasing factor receptors in the maternally separated rat model of irritable bowel syndrome : differential effects of acute psychological and physical stressors. *Peptides* 2010 ; 31 : 662-70
29. Pryce CR, Ruedi-Bettschen D, Dettling AC *et al.* : Long-term effects of early-life environmental manipulations in rodents and primates : potential animal models in depression research. *Neurosci Biobehav Rev* 2005 ; 29 : 649-74
30. Uhelski ML, Fuchs PN : Maternal separation stress leads to enhanced emotional responses to noxious stimuli in adult rats. *Behav Brain Res* 2010 ; 212 : 208-12
31. Liu D, Diorio J, Tannenbaum B *et al.* : Maternal Care, hippocampal glucocorticoid receptors and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 1997 ; 277 : 1659-62
32. Weaver IC, La Plante P, Weaver S *et al.* : Early environmental regulation of hippocampal glucocorticoid receptor gene expression : characterization of intracellular mediators and potential genomic target sites. *Molecular Cellular Endocrinol* 2001 ; 185 : 205-18
33. Meaney MJ : Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Ann Rev Neurosci* 2001 ; 24 : 1161-92
34. Higley JD, Hasert MF, Suomi SJ, Linnoila M : Nonhuman primate model of alcohol abuse : effects of early experience, personality and stress on alcohol consumption. *Proc Natl Acad Sci* 1991 ; 88 : 7261-5
35. Weaver IC, Diorio J, Seckl JR, Szyf M, Meaney MJ : Early environmental regulation of hippocampal glucocorticoid receptor gene expression : characterization of intracellular mediators and potential genomic target sites. *Ann N Y Acad Sci* 2004 ; 1024 : 182-212
36. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA *et al.* : Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004 ; 7 : 847-54
37. Weaver IC, D'Alessio AC, Brown SE *et al.* : The transcription factor nerve growth factor inducible protein a mediates epigenetic programming : altering epigenetic marks by immediate early genes. *J Neurosci* 2007 ; 27 : 1756-68
38. De Kloet ER, Joels M, Hosboer F : Stress and the brain : from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 2005 ; 6 : 463-75
39. Boyle MP, Brewer JA, Funatsu M *et al.* : Acquired deficit of forebrain glucocorticoid receptor produces depression-like changes in adrenal axis regulation and behavior. *Proc Natl Acad Sci* 2005 ; 102 : 473-8
40. Ridder S, Chourbaji S, Hellweg R *et al.* : Mice with genetically altered glucocorticoid receptor expression show altered sensitivity for stress-induced depressive reactions. *J Neurosci* 2005 ; 25 : 6243-50
41. Reichardt HM, Tronche F, Bauer A, Schutz G : Molecular genetic analysis of glucocorticoid signaling using the Cre/loxP system. *Biol Chemistry* 2000 ; 381 : 961-4
42. Franklin TB, Russiq H, Weiss IC *et al.* : Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biol Psychiatry* 2010 ; 68 : 408-15
43. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC *et al.* : Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009 ; 12 : 3
44. Bonne O, Vythilingam M, Inagaki M *et al.* : Reduced posterior hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2008 ; 69 : 1087-91
45. Bale TL : Stress sensitivity and the development of affective disorders. *Horm Behav* 2006 ; 50 : 529-33
46. De Kloet ER : Hormones, brain and stress. *Endocr Regul* 2003 ; 37 : 51-68

47. Campbell S, Macqueen G : The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004 ; 6 : 417-26
48. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS : Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000 ; 20 : 9104-10
49. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER *et al.* : Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000 ; 157 : 115-8
50. Videbech P, Ravnkilde B : Hippocampal Volume and Depression : A Meta-Analysis of Mri Studies. *Am J Psychiatry* 2004 ; 161 : 1957-66
51. Vermetten E, Vythilingam M, Southwick SM, Charney DS, Bremner JD : Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2003 ; 54 : 693-702
52. Tsankova NM, Bertone O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ : Sustained Hippocampal Chromatin Regulation in a Mouse Model of Depression and Antidepressant Action. *Nat Neurosci* 2006 ; 9 : 519-25
53. Murgatroyd C, Patchev AV, Wu Y *et al.* : Dynamic DNA Methylation Programs Persistent Adverse Effects of Early-Life Stress. *Nat Neurosci* 2009 ; 12 : 1559-66
54. Covington HE, Maze I, LaPlant QC *et al.* : Antidepressant Actions of Histone Deacetylase Inhibitors. *J Neurosci* 2009 ; 29 : 11451-60
55. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ : Epigenetic Regulation in Psychiatric Disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007 ; 8 : 355-67
56. Krishnan V, Nestler EJ : Linking molecules to mood : new insight into the biology of depression. *Am J Psychiatry* 2010 ; 167 : 1305-20
57. Gottesman II, Bertelsen A : Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry* 1989 ; 46 : 867-72
58. Bondy B : Genetics in psychiatry : are the promises met ? *World J Biological Psychiatry* 2011 ; 12 : 81-8
59. Numachi Y, Yoshida S, Yamashita M *et al.* : Psychostimulant alters expression of DNA methyltransferase mRNA in the rat brain. *Ann N Y Acad Sci* 2004 ; 1025 : 102-9
60. Veldic M, Guidotti A, Maloku E, Davis JM, Costa E : In psychosis, cortical interneurons overexpress DNA methyltransferase 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 ; 102 : 2152-7
61. Kumar A, Choi KH, Renthal W *et al.* : Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum. *Neuron* 2005 ; 48 : 303-14
62. Kaminsky Z, Wang SC, Petronis A : Complex disease, gender and epigenetics. *Ann Med* 2006 ; 38 : 530-44
63. Benes FM, Berretta S : GABAergic interneurons : implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2001 ; 25 : 1-27
64. Coyle JT : The GABA-glutamate connection in schizophrenia : which is the proximate cause ? *Biochem Pharmacol* 2004 ; 68 : 1507-14
65. Volk D, Austin M, Pierri J, Sampson A, Lewis D : GABA transporter-1 mRNA in the prefrontal cortex in schizophrenia : decreased expression in a subset of neurons. *Am J Psychiatry* 2001 ; 158 : 256-65
66. Knable MB, Barci BM, Webster MJ, Meador-Woodruff J, Torrey EF : Molecular abnormalities of the hippocampus in severe psychiatric illness : postmortem findings from the Stanley Neuropathology Consortium. *Mol Psychiatry* 2004 ; 9 : 609-20, 544
67. Veldic M, Caruncho HJ, Liu WS *et al.* : DNA-methyltransferase 1 mRNA is selectively overexpressed in telencephalic GABAergic interneurons of schizophrenia brains. *Proc Natl Aca Sci USA* 2004 ; 101 : 348-53
68. Sharma RP, Grayson DR, Gavin DP : Histone deacetylase 1 expression is increased in the prefrontal cortex of schizophrenia subjects : analysis of the National Brain Databank microarray collection. *Schizophr Res* 2008 ; 98 : 111-7
69. Robertson AK, Geiman TM, Sankpal UT, Hager GL, Robertson KD : Effects of chromatin structure on the enzymatic and DNA binding functions of DNA methyltransferases DNMT1 and Dnmt3a in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 ; 322 : 110-8
70. Detich N, Bovenzi V, Szyf M : Valproate induces replication-independent active DNA demethylation. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 27586-92
71. Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, Tracy KA, Wozniak P, Sommerville KW : Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2003 ; 1 : 182-92
72. Wassef A, Baker J, Kochan LD : GABA and schizophrenia : a review of basic science and clinical studies. *J Clin Psychopharmacology* 2003 ; 6 : 601-40
73. Tremolizzo L, Doueiri MD, Dong E *et al.* : Valproate corrects the schizophrenia-like epigenetic behavioral modifications induced by methionine in mice. *Biol Psychiatry* 2005 ; 57 : 500-9
74. Tremolizzo L, Carboni G, Ruzicka WB *et al.* : An epigenetic mouse model for molecular and behavioral neuropathologies related to schizophrenia vulnerability. *Proc Natl Aca Sci USA* 2002 ; 99 : 17095-100
75. Chen Y, Sharma RP, Costa RH, Costa E, Grayson DR : On the epigenetic regulation of the human reelin promoter. *Nucleic Acids Res* 2002 ; 30 : 2930-9
76. Oh G, Petronis A : Environmental studies of schizophrenia through the prism of epigenetics. *Schizophr Bull* 2008 ; 34 : 1122-9

Correspondance et tirés à part :

P. MONHONVAL
Hôpital Erasme
Service de Psychiatrie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : pauline.monhonval@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 15 janvier 2012 ; accepté dans sa version définitive le 26 avril 2012.