



Que connaît-on vraiment en psychiatrie ? Les grandes dichotomies : « inné-acquis »

*What do we really know in psychiatry?
The great dichotomies: «nature-surnature»*

KORNREICH C.

Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale, CHU Brugmann, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

La notion d'héritabilité des maladies mentales est connue depuis au moins deux siècles. Elle a cependant profondément évolué au fil des progrès du décryptage du génome. La non-répliquabilité des résultats était la règle jusqu'à récemment, mais les progrès dans le séquençage et la constitution de gigantesques bio-banques, regroupant des données sur les génomes de centaines de milliers de patients, ont changé la donne. L'image qui en résulte est d'une grande complexité : les facteurs de risque des maladies mentales sont très souvent polygéniques et non spécifiques, l'addition d'effets faibles de multiples variants. Les interactions gènes-environnements suggèrent que les mêmes variants puissent aboutir à des résultats totalement différents en fonction des environnements dans lesquels ils s'expriment. L'épigénétique, les modifications de l'expression des gènes en fonction de l'environnement complique encore le tableau, brouillant totalement les distinctions dichotomiques sur l'influence de l'inné ou de l'acquis.

Finalement l'utilisation des données génétiques issues des méga biobanques, croisées avec d'autres banques de données, offrira des possibilités de prévention voire de traitements, mais posera dans le même temps des défis éthiques considérables.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 209-217
Doi : 10.30637/2022.22-029

ABSTRACT

Heritability of mental disorders is evoked since at least two centuries. Concepts have however tremendously changed with the advances of genomics. Genetics results were not replicated until recently, but progress in the sequencing procedures and the constitution of very big biobanks, including data from genomes of hundreds of thousands of patients begun to yield reproducible results. It gives a global image of immense complexity: risk factors for mental disorders are very often polygenic, the addition of small effects from multiple variants, and are not specific. Gene-Environment interactions suggest that the same variants are responsible for very different outcomes, depending on the environment they are expressed in. Epigenetics, the modification of gene expression with specific environments changes further the way we may understand risks for mental disorders. Finally, the use of genetic data, coming from mega biobanks, and the cross-analyses of behavioral and medical data, will offer prevention tools or even treatments, but will also raise big ethical issues.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 209-217
Doi : 10.30637/2022.22-029

Key words : genetics, epigenetics, gene-environment interaction, mental disorders

INTRODUCTION

Si on souhaite obtenir l'équivalent d'un repas de famille conflictuel, quand on rassemble des parents pro-vaccins et anti-vaccins dans le contexte de la pandémie actuelle de COVID, il suffit en général d'inviter quelques psychiatres et de les faire débattre sur la prédominance de l'inné ou de l'acquis comme facteur explicatif du développement de maladies mentales.

Mais que sait-on vraiment de ces sujets ? Comme indiqué dans les articles précédents, la réalité est infiniment plus complexe que des versions dichotomiques, en noir et blanc de ces questions.

Le progrès des connaissances a directement suivi les progrès des techniques d'investigation et les réponses actuelles sont à mille lieues de ce que j'ai pu en connaître il y a 30 ans. Dans les années '90, les techniques de séquençage de l'ADN permettaient d'analyser 1.000 nucléotides par jour par séquenceur à un coût exorbitant. Le rythme actuel est 100 milliards de fois plus rapide pour un coût incomparablement plus faible. Cela explique qu'on est passé d'études ciblées sur « des gènes candidats », des gènes dont on pensait qu'ils pouvaient être impliqués par exemple dans la schizophrénie, la bipolarité ou la dépression, entre les années '70 et les années 2000, à l'analyse de génomes entiers, les analyses « *genome-wide* ».

Là où le nombre de patients par étude atteignait péniblement quelques dizaines, on en est actuellement, grâce à la constitution de bio-banques, à pouvoir analyser les génomes de centaines de milliers voire de millions de patients. On peut donc avoir quelque indulgence pour les chercheurs du passé pour ce qui apparaît avec le recul comme des conceptions très naïves de ce que la génétique pouvait apporter.

POURQUOI CES DÉBATS SONT-ILS TELLEMENT PASSIONNELS ?

Dans le cas de l'inné et de l'acquis et pour résumer grossièrement les choses, les partisans d'une origine innée des maladies mentales, qui trouvent leurs racines dans les conceptions de Kraepelin au 19^e siècle, étaient souvent vus comme d'affreux conservateurs de droite, voire d'extrême droite : si les maladies mentales dépendaient entièrement de l'hérédité, il existerait un déterminisme compatible avec une vision aristotélicienne de la société ; il est dans l'ordre naturel des choses que certains soient plus favorisés par la nature que d'autres et l'hubris, le grand péché de la démesure propre à l'antiquité grecque, consiste à ne pas accepter cet ordre cosmique. Je caricature évidemment, car les tenants de la prédominance génétique avaient avant tout le désir de découvrir des mécanismes biologiques sous-tendant les maladies mentales dans le but de leur trouver des traitements adaptés. Les tenants de l'acquis étaient vus ou souvent se voyaient comme plus idéalistes, plus marqués à gauche, estimant que c'était la société, les parents, mais aussi l'école, les conditions socio-économiques, le « système » qui étaient responsables de l'émergence de maladies mentales. Ces conceptions s'inscrivaient dans le fil du mouvement anti-psychiatrique dont nous avons déjà parlé précédemment et offraient théoriquement de pouvoir influencer sur le décours des maladies mentales, de manière plus optimiste et généreuse : plus de lien social, d'égalité, de compassion et d'amour auraient permis une action sur ces pathologies qui perdaient ainsi leur caractère d'inéluctabilité, implicite dans les conceptions relatives à l'hérédité. Pour rajouter une petite note locale, au sein même de notre université, cette dichotomie se marquait par des différences géographiques : le Service de Psychiatrie de l'Hôpital Erasme était le temple de la psychiatrie « biologique » dans les années 1970 à 2000¹, alors que le Service de Psychiatrie de l'Hôpital Brugmann se revendiquait de la « psychologie médicale » et du courant bio-psycho-social². Faut-il y voir un lien causal, les psychiatres de l'Hôpital Erasme roulaient dans des voitures bien plus coûteuses que celles des psychiatres de l'Hôpital Brugmann.

HÉRITABILITÉ DES MALADIES MENTALES

L'hérabilité des maladies mentales était une idée bien présente au 19^e siècle sur base de l'observation de la concentration de plusieurs malades au sein de mêmes familles et c'est une notion qui remonte même à l'antiquité³. Francis Galton écrivait en 1865 que l'ob-

servation de jumeaux permettrait de distinguer les effets des tendances reçues à la naissance de celles qui s'imposaient des suites de circonstances de vie, permettant la distinction entre l'inné et l'acquis⁴. L'hérabilité, c'est à dire la proportion de la variation d'un trait attribuable aux facteurs génétiques peut être calculée comme le double de la différence de concordance pour ce trait entre jumeaux monozygotes et jumeaux dizygotes. Les jumeaux monozygotes partagent en effet 100 % de leurs gènes alors que les jumeaux dizygotes n'en partagent que 50 %⁴. Une méta-analyse récente basée sur 50 ans d'études sur des jumeaux a collecté des données sur 14 millions de paires de jumeaux issus de 39 pays et a étudié des milliers de traits⁵. Les traits les plus investigués l'ont été dans les domaines psychiatriques, métaboliques et cognitifs. Pour l'immense majorité des traits, l'hérabilité est proche de 50 %, ce qui signifie que la variabilité de ces traits est expliquée pour moitié par les gènes et pour moitié par l'environnement. Pour un tiers des traits étudiés, on ne retrouve pas le ratio de 1 à 2 pour la correspondance entre jumeaux mono et dizygotes : elle est plus élevée chez les dizygotes que la moitié de celle qu'elle représente chez les monozygotes, ce qui fait soupçonner que les mécanismes de transmission sont plus complexes que l'effet additionné des gènes entre eux, peut-être en raison de phénomènes d'interaction entre gènes⁵. Les premières études familiales en psychiatrie datent de 1916, sur des jumeaux de 1928 et les premières études d'adoption de 1966³. Les études d'adoption ont l'avantage potentiel de comparer des fréquences de traits entre des enfants adoptés, leurs parents adoptifs et leurs parents biologiques, dans l'espoir de faire la différence entre ce qui est inné et acquis⁶. Le *nec plus ultra* dans ce domaine correspond évidemment aux études de jumeaux monozygotes adoptés dans des familles différentes.

L'hérabilité est plus importante en psychiatrie pour des troubles comme la schizophrénie, l'autisme ou la bipolarité, dépassant les 75 % et moindre pour les troubles anxieux et la dépression où elle se situe entre 20 et 45 %^{3,4}. Les premières études génétiques utilisaient des méthodes de linkage : on partait de l'idée que plus des gènes étaient situés proches les uns des autres, plus la probabilité de transmission conjointe était grande. Il suffisait donc de disposer de quelques localisations connues de gènes sur les chromosomes pour s'orienter dans la recherche de gènes influençant par exemple la schizophrénie. Et l'idéal était de conduire ce type d'études dans des populations relativement homogènes sur le plan génétique, voire dans des familles étendues. Ce fut le cas par exemple pour une étude célèbre, réalisée chez des Amish, une population de quelques centaines de milliers de personnes, vivant aux Etats-Unis et au Canada. Les Amish sont connus pour être très religieux et refuser les contraintes de la vie moderne. Ils descendraient tous d'une trentaine d'européens émigrés en Amérique du Nord au 18^e siècle. L'étude réalisée dans une famille étendue d'une centaine de personnes, parmi lesquels 14 identifiées comme bipolaires, avait pu mettre en évidence un gène impliqué dans le risque de

bipolarité sur le chromosome 11, à proximité d'un gène codant pour l'insuline⁷. Hélas, il n'a pas fallu longtemps avant qu'une tentative de réplique ne se solde par un échec : il a suffi sur la même cohorte de rajouter quelques individus supplémentaires et de changer le statut diagnostique de 2 sujets pour annuler toute la significativité de l'association⁸.

Les études génétiques n'ont été par la suite qu'une longue suite d'échecs en psychiatrie, suscitant même un certain défaitisme sur la possibilité qu'il en émerge quelque chose et ce jusqu'au milieu des années 2000³. L'absence de répliquabilité de ces études était la règle. Rétrospectivement, on en comprend mieux les raisons. Du fait des capacités limitées de séquençage et du coût, on ne faisait des analyses que sur base de « gènes candidats », des gènes sélectionnés sur base des hypothèses biologiques concernant une étiologie, par exemple des gènes impliqués dans des récepteurs à des neurotransmetteurs comme la dopamine pour la schizophrénie, des enzymes impliqués dans la synthèse de ces neurotransmetteurs et dans leur catabolisme³. C'était faire preuve de beaucoup d'optimisme au sujet de notre compréhension des mécanismes neurobiologiques en psychiatrie. Il s'y rajoutait un problème majeur. On pensait trouver un « gène de la schizophrénie » ou un « gène de la bipolarité ». Or il est apparu à partir du milieu des années 2000, quand les études « *genome-wide* » se sont généralisées, que les maladies mentales étaient largement polygéniques, la résultante de nombreux polymorphismes courants responsables chacun d'une part minuscule de risque accru. La taille des échantillons nécessaire pour mettre en évidence de manière statistiquement correcte ces tout petits effets est énorme, largement plus grande que les études génomiques conduites jusque-là, expliquant le nombre très élevé de faux positifs et la très faible réplique³.

Des banques de données gigantesques se sont constituées à partir des années 2010 principalement et on voit arriver les résultats de ces études « *genome-wide* » au cours des dernières années⁹. A titre d'exemple, on peut citer le *Million Veteran Program* (MVP) lancé en 2011 aux Etats-Unis, qui compte déjà plus de 800.000 vétérans inscrits ayant donné leur accord pour le séquençage de leur génome et la récolte d'une série de données sur leur style de vie et sur leurs pathologies. Le *Psychiatric Genomics Consortium* regroupe 800 chercheurs provenant de 150 institutions de 40 pays, qui partagent leurs données, ce qui a permis d'augmenter considérablement le pouvoir statistique des études génétiques. Le UK Biobank regroupe des données provenant d'un demi-million de volontaires britanniques, des données à la fois génétiques et médicales. 23andMe est une société commerciale américaine qui propose à des particuliers de retrouver la trace de leurs ancêtres sur base d'un test salivaire. Quelques 10 millions de consommateurs ont autorisé la société à utiliser leurs données pour les stocker dans une banque de données. La firme a été autorisée par la FDA d'également fournir des informations sur les risques génétiques d'une série de pathologies. FinnGen est une société finlandaise qui bénéficie de la collaboration

de nombreuses firmes pharmaceutiques. Elle dispose des données génétiques d'1/2 million de sujets ainsi que de leurs informations médicales provenant de plusieurs registres de santé nationaux. iPSYCH est aussi une banque de données, située au Danemark, qui a la particularité de s'être focalisée spécifiquement sur les troubles mentaux. Elle dispose des données génétiques et de facteurs de risque de 130.000 Danois.

Cette liste n'est certainement pas exhaustive mais montre bien qu'on a changé de monde et d'échelle. Les temps ne sont plus aux études artisanales en génétique des maladies mentales, ni d'ailleurs pour les autres maladies. Un des premiers gros succès de ce type d'études est sorti en 2014¹⁰ avec une étude déjà évoquée dans mon article précédent, réalisée sur 37.000 patients schizophrènes et 113.000 contrôles. Elle a permis d'identifier 108 loci qui correspondaient à des gènes augmentant le risque de la schizophrénie. Quelques associations n'étaient pas surprenantes en regard de ce qu'on connaissait de la schizophrénie, par exemple des gènes impliqués dans la transmission dopaminergique et glutamatergique. Mais la plupart de ces gènes à risque n'avaient jamais été identifiés dans les études de plus petite ampleur réalisées avant l'époque des études « *genome-wide* ».

La plupart de ces gènes à risque étaient exprimés préférentiellement au niveau cérébral et un peu moins dans le système immunitaire. En partant du gène associé avec le risque le plus élevé dans cette étude « *genome-wide* », Sekar *et al.*¹¹ ont réussi le tour de force de présenter le premier mécanisme complet connu allant d'un gène à un phénotype de schizophrénie en passant par la compréhension des modifications cérébrales induites. Ce gène C4 est un gène codant pour une protéine qui fait partie du complément, un ensemble de molécules intervenant dans le système immunitaire. Cette protéine du complément joue un rôle majeur dans le processus de « *pruning* », d'égagement qui survient dans le développement normal au moment de l'adolescence. Typiquement à l'adolescence, le connectome connaît une rationalisation : les connexions synaptiques inutilisées sont éliminées de manière à rendre l'ensemble du réseau synaptique plus efficace. Le système immunitaire joue un rôle dans cet élagage. A la manière d'un jardinier qui voudrait élaguer une forêt pour lui permettre une meilleure croissance et qui marquerait à la craie les arbres morts ou malades qui doivent être abattus, la protéine C4 est utilisée pour marquer les connexions à éliminer, celles-ci étant absorbées par des macrophages de la microglie. Le polymorphisme associé à un risque pour la schizophrénie résulte dans un « excès de zèle » du système immunitaire, trop de connexions étant marquées comme devant être éliminées avec pour résultat un élagage excessif et une diminution de quantité de tissu cérébral. Sekar *et al.* ont pu vérifier la validité de ce processus en mesurant l'expression de cette protéine sur du tissu cérébral de patients schizophrènes décédés et aussi au travers de modèles animaux, montrant chez des souris génétiquement modifiées, que cette protéine jouait bien un rôle dans les processus d'égagement.

S'il faut se réjouir de ces premiers résultats, il faut

bien admettre que le chemin reste encore long pour élucider les mécanismes génétiques à l'origine des maladies mentales pour des raisons de complexité du système, notamment la question de l'interaction entre gènes et conditions d'environnement.

COMPLEXITÉ DU SYSTÈME GÉNÉTIQUE

Les études « *genome-wide* » montrent fondamentalement que le risque génétique des maladies psychiatriques est polygénique, sous-tendu par de très nombreux variants de gènes communs et que chacun de ces variants pris individuellement n'explique qu'un très faible pourcentage du risque. De plus il apparaît que les mêmes variants peuvent influencer le risque de pathologies psychiatriques phénotypiquement très différentes, comme l'autisme, la schizophrénie, la bipolarité, la dépression et l'ADHD¹², brouillant les frontières nosographiques. Les analyses génétiques se centrent surtout sur les SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*), c'est-à-dire sur une variabilité liée à des modifications de nucléotides individuels. Il est possible de construire un Score de Risque Polygénique (PRS) en faisant la somme de tous les risques associés aux SNP individuels, mais même ainsi on ne parvient à expliquer qu'une petite partie du risque génétique des maladies mentales. Par exemple, la variance expliquée par le score PRS n'est pour la schizophrénie que de 11 %¹³. Il existe donc un « *missing heritability* » si on compare l'héritabilité estimée sur base des études de jumeaux à ces scores PRS. Outre les variants communs, les SNP, il existe des variants plus rares, les *copy-number variants* (CNV). Ces CNV sont soit des délétions, des duplications ou des répétitions de larges bandes d'ADN et certains contribuent à des risques de maladies neuro-développementales⁹. Les CNV sont souvent des mutations *de novo*, c'est-à-dire qu'elles ne proviennent pas du patrimoine génétique des parents mais apparaissent soit dans les gamètes ou lors de la formation de l'embryon. Les risques PRS et CNV s'additionnent⁹.

L'expression des gènes varie fortement en fonction de l'environnement spatio-temporel. Spatial, car les gènes exprimés dans une cellule du cœur ne sont pas les mêmes que dans une cellule du foie et temporel car l'expression varie en fonction du moment du développement, par exemple embryonnaire, post-natal précoce ou à l'adolescence¹⁴. Les gènes sont souvent pléiotropiques, c'est-à-dire qu'ils peuvent avoir des fonctions différentes en fonction de l'endroit et du moment où ils sont exprimés et ils interagissent entre eux notamment pour fournir les différentes sous-unités nécessaires à former une protéine complexe ou à mettre en place tous les enzymes nécessaires à chaque étape d'un processus de biosynthèse. Les protéines elles-mêmes ne sont pas entièrement déterminées par le transcriptome, peuvent subir des modifications chimiques dans la cellule et sont également susceptibles d'interagir entre elles, ce qu'on appelle l'interactome¹⁴. Le phénotype est profondément influencé par les changements dans la quantité, le timing et la localisation de la transcription génétique, elle-même

influencée par des facteurs génétiques et environnementaux, le domaine de l'épigénétique. Il serait de ce fait naïf de supposer qu'il n'existe que des relations linéaires directes entre des séquences d'ADN et les phénotypes⁴. Ces problèmes ne sont pas insurmontables : par exemple il est probable que des techniques de séquençage de nouvelle génération permettront la détection de toutes les molécules d'ARN exprimées dans la cellule, révélant la détection de dizaines de millions de nouveaux gènes qui n'encodent pas de protéines et dont le rôle n'est pas encore élucidé¹⁴.

INTERACTIONS GÈNE-ENVIRONNEMENT

Il est difficile de décrire l'enthousiasme qu'ont suscité les premières études sur les interactions gènes-environnements. C'était enfin une occasion de réconciliation pour les repas de famille évoqués en introduction. Les tenants du déterminisme génétique et ceux de l'influence environnementale mis d'accord : comme à « l'école des fans » tout le monde avait gagné, ce n'étaient pas les gènes ou l'environnement, mais les gènes en fonction de l'environnement.

Les études les plus connues sont issues d'un couple de psychologues Avshalom Caspi et Terrie Moffitt. Elles sont basées sur une cohorte d'enfants de Nouvelle-Zélande, que nous avons déjà évoquée, la cohorte de Dunedin, démarrée en 1972 et ayant suivi 1.000 enfants depuis la naissance. Caspi et Moffitt se sont rencontrés lors d'un congrès dans le Missouri en 1987 et il s'en est suivi une histoire d'amour scientifique et aussi personnelle¹⁵. Le principe de ces études gène-environnement était le suivant. On disposait de multiples données démographiques, sociologiques, psychologiques sur ces enfants et on avait accès à l'étude de leur génome. Comme déjà mentionné, vu le coût et la difficulté des séquençages génétiques à l'époque où ces études ont été réalisées, le séquençage était ciblé sur des gènes candidats précis. Trois études valent ainsi la peine d'être mentionnées¹⁶, la première a ciblé un gène codant pour la monoamine oxydase A⁷. Cet enzyme est situé sur le chromosome X et joue un rôle dans le catabolisme des neurotransmetteurs sérotonine, dopamine et noradrénaline. Un déficit en cet enzyme avait été signalé dans certaines familles très violentes et des modèles animaux suggéraient également un rôle dans l'agressivité. L'étude montrait que les enfants qui avaient un polymorphisme du gène menant à une activité faible de l'enzyme, s'ils étaient maltraités, développaient comme adultes un comportement antisocial. En l'absence de maltraitance, ce polymorphisme n'aboutissait pas à un comportement antisocial. Les enfants qui avaient une activité forte de l'enzyme, même s'ils étaient maltraités, ne développaient pas ce comportement antisocial. Donc selon l'environnement, un même polymorphisme génétique aboutissait à des trajectoires comportementales différentes. L'article est cité plus de 6.000 fois dans Google Scholar.

La seconde étude est la plus célèbre¹⁸, le gène ciblé était le SLC614, la région promotrice du gène transporteur de la sérotonine. Le choix du candidat était là aus-

si basé sur plusieurs considérations : comme les antidépresseurs les plus courants, les SSRI, agissent sur le système sérotoninergique, il paraissait logique que ce système soit dysfonctionnel dans la dépression. Il existait de surcroît des modèles animaux en faveur de l'implication de ce gène dans la régulation de la réactivité au stress et également une étude d'imagerie cérébrale humaine montrant qu'un polymorphisme de ce gène était associé à une modification de la réactivité amygdalienne, le centre de détection des menaces¹⁹. Le polymorphisme visé est le suivant : les régions promotrices sont plus ou moins actives selon que les porteurs du polymorphisme aient un allèle court ou un allèle long du gène. Deux allèles courts et il y a peu de production de transporteurs de la sérotonine, deux allèles longs beaucoup de production et une production intermédiaire pour les porteurs d'un allèle court et d'un allèle long. L'étude a montré que les enfants porteurs de deux allèles courts, s'ils étaient maltraités, avaient un risque de développement de dépression nettement accru à l'âge adulte par rapport aux porteurs de deux allèles longs, également maltraités. Autrement dit la réactivité au stress dépendait à la fois du background génétique et de l'environnement pendant l'enfance. A noter que les porteurs de deux allèles courts, s'ils n'étaient pas maltraités durant l'enfance, développaient un risque plus faible de dépression à l'âge adulte, on pourrait parler de résilience, que les porteurs de deux allèles longs non maltraités. Une même configuration génétique pouvait donc donner plus de vulnérabilité ou au contraire moins de vulnérabilité selon le contexte environnemental précoce. Cet article est cité plus de 10.000 fois dans Google Scholar, ce qui représente une sorte de record pour un article en psychiatrie, indiquant bien qu'au-delà des résultats on se trouvait face à un changement paradigmatique dans la manière de regarder les causalités des maladies mentales. Le 3^e article²⁰ examinait l'influence d'un polymorphisme d'un gène impliqué dans le métabolisme de la dopamine, codant pour un enzyme, la catéchol-O-méthyltransférase ou COMT, sur le risque de développer une psychose. A nouveau le gène n'avait pas été choisi par hasard. On soupçonne un rôle de la dopamine depuis longtemps dans la psychose et il existe une maladie rare avec délétion de ce gène et qui est associée à un syndrome multiforme et à des symptômes psychotiques²¹. Le polymorphisme étudié est celui où un nucléotide, de la valine est remplacé par de la méthionine résultant en un enzyme moins actif dans le métabolisme de la dopamine et associé à l'accumulation de celle-ci, supposée engendrer un risque de psychose. Chez les porteurs de la version la moins active de l'enzyme, celle avec 2 allèles comportant de la valine le fait de fumer du cannabis durant l'adolescence était associé à un risque nettement accru de développer une psychose à l'âge adulte. L'idée sous-jacente était que consommation de cannabis et une forme moins active de l'enzyme concourraient à précipiter un excès de transmission dopaminergique cérébrale. L'article est cité plus de 1.500 fois dans Google Scholar. Il ouvrait la voie à une possibilité de conseils de prévention sur base d'un génotypage.

Malheureusement pour tous ces articles, des problèmes de répliquabilité se sont assez vite posés. Ainsi une étude de 2011 faisait le bilan d'une centaine d'études publiées dans le domaine de l'interaction gène-environnement en psychiatrie. 96 % des nouvelles études rapportaient des résultats significatifs, pour seulement 27 % des essais de répliquabilité²². Ce n'est pas très étonnant si on regarde par exemple en détail l'étude sur le génotype et le risque de développer une psychose avec la consommation de cannabis : les études longitudinales du type de celle de Dunedin sont remarquables ; ce n'est pas rien de suivre sur plusieurs décennies une cohorte d'un millier d'individus. Cependant le nombre de sujets atteints de psychose dans cette cohorte est forcément assez faible, on y retrouve le chiffre habituel de 1 %. Les auteurs ont augmenté un peu le nombre de sujets en y incluant aussi les troubles « schizophréniformes » soit des troubles psychotiques de courte durée. Mais même comme cela, on arrive à moins de 4 % de l'échantillon des 800 sujets encore suivis à l'âge de 26 ans atteints de psychose et encore faut-il tenir compte du fait que la prévalence de la consommation de cannabis est de 25 % dans l'échantillon total. On aboutit donc à de très petits nombres de sujets dans chaque catégorie, ce qui est propice aux erreurs statistiques. On a vu avec les études « *genome-wide* » combien il fallait atteindre de grandes cohortes pour pouvoir observer des effets de polymorphismes génétiques qui sont typiquement des effets de petite taille.

L'étude sur l'interaction entre polymorphisme d'un gène codant pour un transporteur de la sérotonine et conditions de vie difficile dans l'enfance paraissait plus solide. En effet ce type d'interaction a été étudié dans des modèles animaux et apparaissait tenir la route. Malheureusement, lorsqu'on augmente la taille des échantillons, cet effet n'est plus observable. Dans une méta-analyse regroupant 31 bases de données et totalisant près de 40.000 sujets avec génotype pour le gène lié au transporteur de la sérotonine, évalués pour la dépression et la maltraitance infantile, aucun effet significatif ni du gène de manière directe ni de l'interaction entre ce gène et les conditions d'environnement n'a pu être trouvé sur le risque de dépression²³. Une étude puisant dans les énormes bases de données du *Psychiatric Genomics Consortium* et de l'UKBiobank²⁴ a pu tester l'influence de polymorphismes d'une série de gènes considérés généralement comme susceptibles d'influencer le risque pour la dépression, soit 18 gènes candidats. Ceux-ci incluaient le fameux gène du promoteur de transporteur de la sérotonine, d'autres gènes en rapport avec la transmission sérotoninergique et dopaminergique, le BDNF, un gène codant pour un facteur trophique important pour l'intégrité des neurones hippocampiques, le gène *clock* impliqué dans les rythmes circadiens... Aucun de ces polymorphismes n'a montré une significativité si ce n'est un faible effet pour un gène codant pour un récepteur à la dopamine, DRD2, qui pourrait éventuellement être mis en rapport avec la probabilité d'être sujet à l'anhédonie. Les antécédents de maltraitance infantile et les difficultés socio-économiques durant l'enfance

étaient pris en compte et là aussi sans aucune interaction gène-environnement détectable. Les échantillons comprenaient entre 60.000 et 450.000 sujets selon les critères qu'on étudiait.

Il serait facile de céder ici au nihilisme scientifique, mais dans le même temps qu'apparaissaient ces résultats négatifs sur les gènes cités habituellement comme intéressants dans la dépression, des motifs d'espoir se faisaient jour via l'utilisation de la « grosse artillerie », la somme de recherches sur des méga-échantillons²⁵. En groupant des données en provenance du *Psychiatric Genomics Consortium*, de l'UKbiobank et de 23andMe, les auteurs ont pu analyser le génome de plus de 800.000 individus dont 250.000 patients dépressifs et ce sans a priori. Ils ont identifié 102 variants indépendants qui étaient associés à un risque accru de dépression. Et pour la première fois on a pu obtenir une réplique sérieuse des résultats : en utilisant une autre banque de données, également fournie par 23andMe, ils ont pu sur une cohorte de 1.300.000 individus (dont 400.000 dépressifs) retrouver 87 des 102 variants de la première méta-analyse. Il faudra des années pour tirer toutes les conséquences de ces fabuleuses recherches mais on peut déjà développer quelques éléments. L'étude retrouve des corrélations génétiques entre la dépression et plusieurs phénotypes psychiatriques comme l'anorexie, le TDAH, la bipolarité et la schizophrénie, un élément déjà mis en évidence précédemment²⁶. Le lien entre dépression et une composante de personnalité, le neuroticisme est fortement retrouvé. Plusieurs gènes ressortent plus particulièrement : à titre d'exemple, citons à nouveau un gène de récepteur à la dopamine, le DRD2, un gène jouant un rôle dans la coordination de la fonction synaptique des neurones excitateurs (CELF4) et un gène jouant un rôle dans la régulation de l'expression génétique durant le neuro-développement (ELAVL2). Aucun gène participant à la régulation de la transmission sérotoninergique ne ressort, ce qui peut paraître étonnant compte tenu de l'utilisation des SSRI pour traiter la dépression, mais nous aurons l'occasion de revenir sur ce sujet et sur le mode d'action des antidépresseurs dans le prochain article consacré aux psychotropes. Finalement l'expression des variants intéressants se fait principalement dans les régions préfrontales et cingulaires. Ce fait n'est pas étonnant en soi, mais on se serait attendu à une expression également dans les régions amygdaliennes et hippocampiques, qui sont reprises classiquement comme très importantes dans les modèles neurobiologiques de la dépression (le circuit de la peur).

Il ne fait pas de doute que tous ces variants génétiques feront l'objet d'une attention accrue de la communauté scientifique pour tenter d'expliquer le lien entre ceux-ci et les phénotypes dépressifs et aussi pour développer de nouvelles cibles thérapeutiques.

EPIGÉNÉTIQUE

Les recherches gène-environnement se focalisaient sur la différenciation de différents phénotypes à partir de génotypes différents selon la présence ou l'absence de conditions d'environnements. Par exemple,

un polymorphisme pour un gène codant pour un transporteur de la sérotonine avait ou non un effet sur le risque de dépression à l'âge adulte en fonction des environnements précoces. L'épigénétique recouvre les mécanismes relatifs à la régulation de l'expression des gènes, soit durant le développement ou en réponse aux influences environnementales²⁷. Donc ici, un même gène peut être actif ou non en fonction des contingences d'environnement. Les mécanismes épigénétiques ne modifient pas la séquence d'ADN. L'épigénétique explique notamment pourquoi deux cellules différentes n'ont pas la même expression de leurs gènes et divergent dans leur rôle alors qu'elles ont le même bagage génétique de départ. Les mécanismes par lesquels l'expression des gènes est modifiée sont principalement liés à la méthylation et à la modification des histones. Durant le processus de méthylation, des groupes méthyles viennent se fixer sur des séquences d'ADN et empêchent ainsi le déroulement des brins de la double hélice et donc la transcription des gènes de ces séquences. Cela rend les gènes soit peu expressifs ou totalement silencieux. Les histones sont des briques autour desquelles viennent s'enrouler les brins d'ADN. En fonction de l'adhérence de l'ADN aux histones, les brins d'ADN sont plus ou moins disponibles pour la transcription²⁸. De plus, les modifications de configurations d'histones influencent les régions codantes, notamment en modifiant la position respective de ces régions et des régions promotrices et transcriptionnelles¹⁴.

Les premières recherches importantes en épigénétique datent de la fin du 20^e siècle avec notamment un modèle animal, les souris agouti qui sont jaunes, obèses et diabétiques. Si le gène responsable de cet état est hyperméthylé, il ne s'exprime pas et les souris ont un pelage brun et sont en bonne santé. La différence de méthylation dépend des conditions d'environnement intra-utérin et des contingences d'alimentation²⁹. Sur le plan comportemental, l'équipe de Michael Meaney est célèbre pour l'expérience montrant que si des mères rats lèchent abondamment leurs bébés rats durant les premiers jours de vie, cela influence l'expression de gènes codant pour des récepteurs au cortisol situés dans les hippocampes. Les bébés rats léchés ont plus de récepteurs au cortisol, responsables d'une boucle de feed-back négatif ; ils ont donc moins de production de cortisol lors d'un stress car leurs hippocampes inhibent davantage l'activité de l'axe HPA. En résumé, un « care » aimant par les mères diminue la réactivité au stress des enfants pour toute leur vie³⁰. Une rencontre dans un bar de Madrid à la fin des années '90 entre Michael Meaney et Moshe Szyf, un généticien qui travaillait sur les mécanismes de méthylation et de modification épigénétique, a débouché sur une collaboration fructueuse. L'équipe a reproduit l'expérience initiale de Meaney sur les mères rats lécheuses et montré que les modifications de réactivité au stress des petits rats sont liées à des modifications d'expression du gène promoteur du récepteur au cortisol en raison de phénomènes de méthylation et de modifications des histones qui se lient à cette partie du génome³¹. Les différences comportementales pou-

vaient être stoppées si les bébés rats étaient retirés de mamans non lécheuses et mis en portée chez des mamans lécheuses. Ce même résultat pouvait être obtenu en infusant un inhibiteur d'une désacétylase d'histone, qui permettait un relâchement de l'adhérence entre l'histone et le gène promoteur du récepteur au cortisol, donnant lieu à une meilleure activité du gène et donc à davantage de production de récepteurs au cortisol.

Les données épigénétiques sont profondément attractives car elles permettraient d'expliquer par quels mécanismes biologiques une mère aimante peut avoir une influence durable sur la régulation du stress de son enfant en modifiant l'expression de son génome. Les études humaines ont rapidement succédé aux études animales et vont dans le même sens. En examinant les cerveaux post-mortem de patients qui s'étaient suicidés, la même équipe³² a montré que les patients avec antécédents de maltraitance infantile montraient des modifications épigénétiques de l'expression d'un gène promoteur du récepteur au cortisol dans les hippocampes comparés aux patients sans antécédents de maltraitance infantile. Le gène promoteur était davantage méthylé chez les maltraités, ce qui se traduisait par une diminution d'ARN messager du récepteur au cortisol et à une moins grande quantité de ces récepteurs. En résumé la maltraitance infantile laissait une trace durable sur l'expression du génome, influençant négativement les capacités de régulation du stress, ce qui pouvait avoir un impact sur le risque suicidaire ou le risque de développer un PTSD³³. D'autres études ont confirmé la possibilité qu'un environnement défavorable pendant l'enfance puisse entraîner des traces durables dans l'expression du génome avec des conséquences par exemple dans la myélinisation du cortex cingulaire antérieur³⁴, une région cible pour le traitement de la dépression par stimulation cérébrale profonde.

La question de la transmission transgénérationnelle de traumatismes au travers de modifications épigénétiques a été évoquée notamment pour les victimes de génocide³⁵, mais la possibilité d'une transmission « lamarckienne » est encore à l'origine de nombreux débats et d'un certain scepticisme d'une partie de la communauté scientifique³⁶. La transmission transgénérationnelle par apprentissage, imitation et imprégnation dans un bain culturel a toutes les chances d'avoir un effet plus puissant qu'une éventuelle transmission épigénétique entre les générations³⁶.

Le domaine de l'épigénétique est certainement un domaine d'avenir en psychiatrie. L'étude du transcriptome pourrait faire émerger des spécificités phénotypiques pour les différentes pathologies psychiatriques alors que les polymorphismes de susceptibilité semblent parfois les mêmes par exemple pour la schizophrénie, la bipolarité ou la dépression majeure²⁷. Le développement éventuel de médicaments qui annuleraient des modifications épigénétiques, par exemple en supprimant des méthylations au niveau du génome, pourrait potentiellement permettre de traiter des pathologies directement liées aux conditions défavorables durant l'enfance³⁷ ou de modifier des mémoires comportementales puissantes dans les addictions³⁸. Toutefois jusqu'à présent les traitements épigénétiques ont surtout été testés dans des modèles animaux et il y aura de nombreuses questions à résoudre avant de pouvoir disposer d'applications humaines.

IMPLICATIONS ÉTHIQUES

Au-delà de l'enthousiasme devant la perspective de disposer d'outils génétiques d'identification de risques de maladies mentales, avec l'espoir d'en favoriser la prévention, nous devons faire face à d'énormes défis éthiques. Potentiellement, un diagnostic de risque d'autisme pourrait améliorer le pronostic car on sait que les interventions précoces en influencent l'évolution¹³. Un risque pour la schizophrénie pourrait déboucher sur le conseil de ne pas consommer du cannabis¹³. Mais la connaissance d'un risque pourrait aussi avoir des effets négatifs sur la perception de soi et sur l'impression d'un déterminisme débouchant sur un certain degré de fatalisme, engendrant des phénomènes de « *self-fulfilling prophecy* ». Par exemple des adultes recrutés en ligne se sont vu proposer un screening génétique pour évaluer leur risque de faire une dépression³⁹. Aucun screening n'était réalisé en réalité et les participants recevaient aléatoirement soit un rapport d'absence de risque ou une estimation de risque génétique élevé. Ceux qui avaient reçu une estimation de risque élevé présentaient des scores plus élevés sur une échelle de dépression lorsqu'on leur demandait d'évaluer rétrospectivement leur état dans les 15 jours précédents³⁹.

CONCLUSION

Le débat sur l'inné ou l'acquis est largement dépassé tant il apparaît que les deux notions sont intimement liées. En effet, l'effet de l'environnement se manifeste par une modification de l'expression des gènes. Nous ne sommes qu'au début de la compréhension de l'influence génétique sur les maladies mentales. L'utilisation des gigantesques banques de données génétiques et leur croisement avec des données issues d'autres sources telles que les histoires médicales, les préférences comportementales, reflétées par l'utilisation de Google ou des réseaux sociaux et dans un futur proche de l'analyse en temps réel de nos marqueurs physiologiques par les montres connectées, modifieront en profondeur la manière dont nous comprenons l'origine des maladies mentales courantes. C'est potentiellement à la fois un motif d'espoir et de préoccupation. Espoir car les possibilités de prédiction pourraient déboucher sur des conseils de prévention. La possibilité de modification des marqueurs épigénétiques est susceptible d'ouvrir la voie à des traitements a posteriori des traumatismes, qui peuvent laisser des traces tout au long de la vie. Cependant, c'est également un motif de préoccupation. Que feront les êtres humains des données auxquelles ils auront accès ? Seront-elles vécues comme une aide à la prévention ou au contraire comme la traduction de malédictions inéluctables ? Seront-elles utilisées pour calculer des primes d'assurance, pour vérifier l'employabilité ou encore pour servir de levier dans des sociétés de surveillance généralisée ?

Il est toutefois probable que nous soyons loin d'avoir compris la science « génomique » dans toutes ses dimensions et qu'il y ait encore du chemin à faire avant d'aboutir à des prédictions fiables.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mendlewicz J, Rainer JD. Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illness. *Nature*. 1977;268(5618):327-9.
2. Pelc I. Etiopathogenic elements of alcoholism. *Acta Psychiatr Belg*. 1980;80(2):138-48.
3. Smoller JW, Andreassen OA, Edenberg HJ, Faraone SV, Glatt SJ, Kendler KS. Psychiatric Genetics and the Structure of Psychopathology. *Mol Psychiatry*. 2019;24(3):409-20.
4. Haque FN, Gottesman II, Wong AHC. Not really identical: Epigenetic differences in monozygotic twins and implications for twin studies in psychiatry. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2009;151C(2):136-41.
5. Polderman TJC, Benyamin B, de Leeuw CA, Sullivan PF, van Bochoven A, Visscher PM *et al*. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet*. 2015;47(7):702-9.
6. Umesh S, Nizamie SH. Genetics in psychiatry. *Indian J Hum Genet*. 2014;20(2):120-8.
7. Egeland JA, Gerhard DS, Pauls DL, Sussex JN, Kidd KK, Alien CR *et al*. Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature*. 1987;325(6107):783-7.
8. Kelsoe JR, Ginns EI, Egeland JA, Gerhard DS, Goldstein AM, Bale SJ *et al*. Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the Old Order Amish. 1989;342:6.
9. Smoller JW. Psychiatric Genetics Begins to Find Its Footing. *Am J Psychiatry*. 2019;176(8):609-14.
10. Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JT, Farh K-H, Holmans PA *et al*. Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci. *Nature*. 2014;511(7510):421-7.
11. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N *et al*. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*. 2016;530(7589):177-83.
12. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *The Lancet*. 2013;381(9875):1371-9.
13. Murray GK, Lin T, Austin J, McGrath JJ, Hickie IB, Wray NR. Could Polygenic Risk Scores Be Useful in Psychiatry?: A Review. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(2):210-9.
14. Geddes JR, Andreasen NC, Goodwin GM. *New Oxford Textbook of Psychiatry*. 3e édition. New York, NY: OUP Oxford; 2020. 1536 p.
15. Two psychologists followed 1000 New Zealanders for decades. Here's what they found about how childhood shapes later life | Science | AAAS [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.science.org/content/article/two-psychologists-followed-1000-new-zealanders-decades-here-s-what-they-found-about-how>
16. Moffitt TE, Caspi A, Rutter M. Strategy for Investigating Interactions Between Measured Genes and Measured Environments. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(5):473-81.
17. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW *et al*. Role of Genotype in the Cycle of Violence in Maltreated Children. *Science* [Internet]. 2002 [cité 6 janv 2022]; Disponible sur: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1072290>
18. 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* [Internet]. 18 juill 2003 [cité 6 janv 2022]; Disponible sur: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1083968>
19. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D *et al*. Serotonin Transporter Genetic Variation and the Response of the Human Amygdala. *Science* [Internet]. 19 juill 2002 [cité 6 févr 2022]; Disponible sur: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1071829>
20. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H *et al*. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry*. 2005;57(10):1117-27.
21. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High Rates of Schizophrenia in Adults With Velo-Cardio-Facial Syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(10):940-5.
22. Duncan LE, Keller MC. A Critical Review of the First 10 Years of Candidate Gene-by-Environment Interaction Research in Psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2011;168(10):1041-9.

23. Culverhouse RC, Saccone NL, Horton AC, Ma Y, Anstey KJ, Banaschewski T *et al.* Collaborative meta-analysis finds no evidence of a strong interaction between stress and 5-HTTLPR genotype contributing to the development of depression. *Mol Psychiatry*. 2018;23(1):133-42.
24. Border R, Johnson EC, Evans LM, Smolen A, Berley N, Sullivan PF *et al.* No Support for Historical Candidate Gene or Candidate Gene-by-Interaction Hypotheses for Major Depression Across Multiple Large Samples. *Am J Psychiatry*. 2019;176(5):376-87.
25. Howard DM, Adams MJ, Clarke T-K, Hafferty JD, Gibson J, Shirali M *et al.* Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*. 2019;22(3):343-52.
26. Serretti A, Fabbri C. Shared genetics among major psychiatric disorders. *The Lancet*. 2013;381(9875):1339-41.
27. Egervari G, Kozlenkov A, Dracheva S, Hurd YL. Molecular windows into the human brain for psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2019;24(5):653-73.
28. Dwyer JB, Ross DA. The Nature of Nurture: How Developmental Experiences Program Adult Stress Circuitry. *Biol Psychiatry*. 2017;81(8):e57-9.
29. Waterland RA, Jirtle RL. Transposable Elements: Targets for Early Nutritional Effects on Epigenetic Gene Regulation. *Mol Cell Biol* [Internet]. 1 août 2003 [cité 9 janv 2022]; Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/MCB.23.15.5293-5300>. 2003
30. Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A *et al.* Maternal Care, Hippocampal Glucocorticoid Receptors, and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Responses to Stress. *Science* [Internet]. 12 sept 1997 [cité 9 janv 2022]; Disponible sur: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.277.5332.1659>
31. Weaver ICG, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR *et al.* Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*. 2004;7(8):847-54.
32. 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. *Nat Neurosci*. 2009;12(3):342-8.
33. Kaminsky Z, Wilcox HC, Eaton WW, Van Eck K, Kilari V, Jovanovic T *et al.* Epigenetic and genetic variation at SKA2 predict suicidal behavior and post-traumatic stress disorder. *Transl Psychiatry*. 2015;5(8):e627-e627.
34. Lutz P-E, Tanti A, Gasecka A, Barnett-Burns S, Kim JJ, Zhou Y *et al.* Association of a History of Child Abuse With Impaired Myelination in the Anterior Cingulate Cortex: Convergent Epigenetic, Transcriptional, and Morphological Evidence. *Am J Psychiatry*. 2017;174(12):1185-94.
35. Perroud N, Rutembesa E, Paoloni-Giacobino A, Mutabaruka J, Mutesa L, Stenz L *et al.* The Tutsi genocide and transgenerational transmission of maternal stress: epigenetics and biology of the HPA axis. *World J Biol Psychiatry*. 2014;15(4):334-45.
36. Horsthemke B. A critical view on transgenerational epigenetic inheritance in humans. *Nat Commun*. 2018;9(1):2973.
37. Peedicayil J. The Potential Role of Epigenetic Drugs in the Treatment of Anxiety Disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:597-606.
38. Hamilton PJ, Nestler EJ. Epigenetics and Addiction. *Curr Opin Neurobiol*. 2019;59:128-36.
39. Lebowitz MS, Ahn W. Testing positive for a genetic predisposition to depression magnifies retrospective memory for depressive symptoms. *J Consult Clin Psychol*. 2017;85(11):1052-63.

Travail reçu le 3 mars 2022 ; accepté dans sa version définitive le 11 mars 2022.

CORRESPONDANCE :

C. KORNREICH
 CHU Brugmann
 Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale
 Place A. Van Gehuchten, 4 - 1020 Bruxelles
 E-Mail : Charles.KORNREICH@chu-brugmann.be