

Génétique et épigénétique des conduites suicidaires

Emilie Olié et Philippe Courtet

Département Urgences et Post-Urgences Psychiatriques, Hôpital Lapeyronie, CHU Lapeyronie,
371 Avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5, France

Auteur correspondant : Emilie Olié, e-olie@chu-montpellier.fr

Reçu le 10 avril 2017

Résumé – Avec plus de 10 000 décès par an en France, le suicide constitue un problème de santé publique. Malgré l'identification de nombreux facteurs de risque, sa prédiction reste extrêmement délicate. L'identification de biomarqueurs, notamment génétiques et épigénétiques, constitue une voie de recherche importante pour établir la physiopathologie de ces comportements complexes et pour améliorer le dépistage des sujets à risque. De nombreux travaux ont été menés : études de gènes candidats, pangénomiques et d'interaction gène /environnement. Au delà des gènes du système sérotoninergique, d'autres gènes apparaissent comme cibles d'intérêt dans le domaine de la suicidologie, en particulier le gène *SKA-2* impliqué dans la réponse au stress.

Mots clés : Conduites suicidaires / biomarqueurs / transporteur de la sérotonine / gène *SKA-2* / méthylation

Abstract – Genetics and epigenetics of suicidal behaviors.

With more than 10 000 deaths each year in France, suicide is a major public health problem. Despite many known risk factors, suicide prediction remains extremely difficult in daily clinical practice. The identification of biomarkers, including genetic and epigenetic factors, is needed in suicidology in order to better understand pathophysiology of such behaviors and to improve the screening of individuals at high suicidal risk. Numerous studies have reported candidate genes involved in serotonergic system, HPA axis and neurotrophic system. Moreover, an interaction between genetic factors and environment is now admitted, facilitating emergence of a psychobiological vulnerability leading to the suicidal act. For instance, polymorphism of the serotonin transporter (5-HTTLPR) as well as its interaction with early life events (childhood abuse) are involved in suicidality in adulthood. Unfortunately pangenomic studies are not conclusive yet. Beyond serotonergic genes, the *SKA-2* gene, which is involved in stress response, deserves more attention. *SKA-2* genic expression and methylation level have been associated with the suicidal act. In the future, the combination of clinical, biological and genetic risk factors will probably improve detection of suicide risk.

Key words: Suicidality / biomarkers / serotonin transporter / *SKA-2* gene / methylation

En 2006, l'INSERM recensait 17,7 décès par suicide pour 100 000 habitants, soit 10 707 morts ; ceci représente un suicide en France toutes les 40 minutes. Le phénomène est à dominance masculine, avec trois suicides chez les hommes pour un chez les femmes. En ce qui concerne les tentatives de suicides (TS), on estime que le taux moyen est de 280 TS pour 100 000 habitants, ce qui représenterait près de 200 000 TS par

an. Ici, le sexe ratio est féminin avec presque deux femmes pour un homme. La *National Comorbidity Survey* (NCS), une importante étude épidémiologique nord-américaine publiée en 1995, a été répliquée dix ans plus tard : aucune variation significative n'est observée entre 1990–1992 et 2001–2003 en ce qui concerne la prévalence ponctuelle de l'idéation suicidaire sur les 12 derniers mois (2,8 % vs. 3,3 %), ou

les TS (0,4 %–0,6 %). L'étude ESEMeD menée dans six pays européens dont la France, retrouvait 7,8 % d'idéation suicidaire et 1,3 % de TS sur la vie entière.

Le lien entre suicide, TS, idées de suicide, et pathologie psychiatrique est unanimement reconnu : troubles dépressifs, schizophrénie, addictions, troubles de la personnalité constituent les registres psychopathologiques qui contribuent le plus significativement au phénomène suicidaire. Selon les autopsies psychologiques, plus de 90 % des sujets décédés par suicide souffraient d'une pathologie mentale au moment de leur geste. Aussi, lors de l'interrogatoire des sujets venant de réaliser une TS, il est souvent fait état de l'existence d'un facteur de stress psychosocial : difficultés interpersonnelles, professionnelles ou financières, ou encore maladie chronique. Mais tous les sujets souffrant de maladie mentale ou confrontés à un stress psychosocial ne réaliseront pas de geste autoagressif. La nature du lien entre pathologie psychiatrique, stress psychosocial et passage à l'acte suicidaire reste donc difficile à définir car elle est polyfactorielle. Par conséquent, l'un des modèles cliniques actuellement admis est celui de stress-vulnérabilité supposant que seuls les individus porteurs d'une prédisposition spécifique (ou vulnérabilité), lorsqu'ils sont soumis à un facteur de stress, passeront à l'acte sur le plan suicidaire. Parmi les facteurs de vulnérabilité, de nombreux éléments cliniques ont pu être mis en évidence : antécédents personnels et familiaux de TS, histoire de maltraitance dans l'enfance, dimensions de personnalité telles que la propension au désespoir ou l'impulsivité-agressivité. Malheureusement, ces éléments sont faiblement prédictifs et ne permettent pas de dépister de manière satisfaisante les sujets à haut risque de passage à l'acte. Il paraît donc primordial d'identifier des biomarqueurs spécifiques de vulnérabilité suicidaire.

À ce jour les altérations de prise de décision sont une piste intéressante. La prise de décision est une fonction exécutive nous permettant de faire des choix en situation d'incertitude et reposant sur des capacités d'apprentissage. Les sujets ayant des antécédents de TS, comparativement à des sujets ayant des antécédents de dépression sans TS et des sujets sains ont une altération de prise de décision en rapport avec un dysfonctionnement des régions préfrontales cérébrales, régions d'intérêt dans les conduites suicidaires. De plus, selon les études *post-mortem* et d'imagerie pharmacologique, il a été retrouvé une modification de densité, de distribution et d'affinité des récepteurs sérotoninergiques et du transporteur de la sérotonine au niveau préfrontal. De manière intéressante, la prise de décision est modulée par le polymorphisme du promoteur du gène du transporteur de la sérotonine.

Les facteurs génétiques sont d'ailleurs une autre piste de recherche ciblant les biomarqueurs de

vulnérabilité suicidaire. Une héritabilité des comportements suicidaires est clairement admise, allant jusqu'à 50 % selon les études de jumeaux. De nombreux gènes ont déjà été impliqués : gènes de l'axe du stress HPA, de la voie des monoamines, des neurotrophines, du système GABA-glutamatergique... (Antypa *et al.*, 2013). Ainsi, de nombreuses études ont porté sur des gènes candidats avec une approche *a priori* avec l'objectif d'examiner les associations entre gènes d'intérêt et phénotype suicidaire. Mais ces études souffrent du manque de réplication, souvent à cause d'une faible taille d'échantillons. Grâce aux progrès de la technologie génétique, des études d'association pangénomique (GWAS, *Genome-Wide Association Study*) ont été menées, permettant de découvrir de nouveaux variants génétiques sans hypothèse *a priori* tout en limitant le risque de faux positifs, d'identifier de nouvelles voies biologiques et de mener des études d'effets polygéniques. Onze études de GWAS ont été menées dans le cadre des comportements suicidaires. Pour le moment, les résultats ne sont pas encore concluants (Mirkovic *et al.*, 2013).

De manière générale, le système sérotoninergique est l'un des plus étudiés. L'implication de ce système a été initialement mise en évidence par les travaux de Asberg et coll. en 1976 (Asberg *et al.*, 1976), largement répliqués par la suite. Le taux cérébrospinal du métabolite de la sérotonine 5-HIAA était significativement abaissé chez les sujets ayant une histoire de TS violente par comparaison avec des sujets déprimés n'ayant pas d'histoire de TS. Par ailleurs, l'abaissement du taux de 5-HIAA était prédictif de décès par suicide. Il est important de noter que le gène codant pour le transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR) est porteur d'un polymorphisme fonctionnel SLC6A4 au niveau promoteur. L'allèle S est associé à une moindre transcription et expression du transporteur ainsi qu'à une altération de liaison et recapture de ce transporteur. Or l'allèle S est fortement associé à la présence ainsi qu'à la létalité des TS, indépendamment du diagnostic psychiatrique (Wasserman *et al.*, 2007; Saiz *et al.*, 2011). Cependant, ce résultat n'a pas toujours pu être répliqué. Pour aller plus loin, Caspi et coll. ont démontré l'existence d'interactions entre gène 5-HTTLPR et facteurs environnementaux en constatant que le polymorphisme SLC6A4 modulait le risque de comportements suicidaires conférés par les événements de vie (Caspi *et al.*, 2003). Dans un futur proche, il serait intéressant d'établir une interaction possible entre marqueurs épigénétiques portant sur des gènes d'intérêt tels que le 5-HTTLPR et des événements de vie pour avancer dans la compréhension du phénomène suicidaire. En effet le harcèlement dans l'enfance (*bullying*) est un facteur associé à la survenue de TS à l'âge adulte. Une étude a été menée chez 28 paires de jumeaux

monozygotes discordants en tant que victimes de harcèlement. Évalués à l'âge de 10 ans, les jumeaux harcelés avaient plus de méthylations de l'ADN du gène du transporteur 5-HTTLPR comparativement aux jumeaux non harcelés. Ceci ne pouvait être attribué ni au *background* génétique ni à l'environnement partagé familial. Chez les harcelés, le niveau de méthylation était augmenté entre l'âge de 5 ans (avant harcèlement) et 10 ans ; cette augmentation n'est pas observée chez les non harcelés (Ouellet-Morin *et al.*, 2013). Ainsi, une hypothèse neurodéveloppementale est aussi avancée dans la compréhension du processus suicidaire. Des éléments de vulnérabilité génétique favoriseraient une vulnérabilité psychobiologique, elle-même influencée par les stress environnementaux. L'interaction stress et vulnérabilité complexe aboutirait à l'âge adulte au phénotype suicidaire.

Un autre enjeu de la recherche de facteurs génétiques et épigénétiques dans les conduites suicidaires est le dépistage des sujets à risque de passage à l'acte suicidaire. En 2013, l'équipe de Niculescu a publié un article au titre prometteur concernant l'identification de biomarqueurs génétiques pour prédire le suicide (Le-Niculescu *et al.* 2013). Les auteurs ont mesuré les taux d'expression génique différentielle au niveau sanguin chez des patients souffrant de troubles bipolaires avec ou sans histoire de TS / idées de suicide. Les auteurs ont ensuite établi un score sur une liste de biomarqueurs génétiques candidats en lien avec les conduites suicidaires tout en s'appuyant sur les données de la littérature scientifique. Ainsi cinq gènes ont été identifiés en tant que principaux candidats. Parmi eux, le gène *SAT-1*, codant pour la spermine/spermidine N1-acétyltransférase, impliquée dans les dommages cellulaires et le stress, été exprimé de manière accrue en lien avec le risque suicidaire. Les auteurs ont ensuite mené une étude de réplication chez 9 sujets suicidés. Chez ces sujets, les niveaux d'expression de *SAT-1* étaient élevés, et de manière plus marquée que chez les sujets ayant des idées suicidaires (sujets issus de la première phase de l'étude). Au sein d'une cohorte de 42 sujets bipolaires, tous les sujets ayant été hospitalisés pour idées de suicide ou TS lors du suivi présentaient un taux d'expression de *SAT-1* en début de suivi supérieur à la médiane du groupe. Enfin, combinée à des mesures cliniques d'anxiété et d'humeur, l'expression de *SAT-1* avait une prédictibilité de 80 % en ce qui concernait la survenue de comportements suicidaires. Selon le même protocole, cette équipe a souhaité identifier d'autres marqueurs génétiques qui, couplés à des évaluations cliniques (humeur, anxiété, éléments environnementaux, antécédents psychiatriques), permettraient de mieux repérer les sujets à risque suicidaire tout en prenant en compte les diagnostics psychiatriques associés. Selon le taux d'expression génique, plusieurs

gènes ont été identifiés comme des biomarqueurs candidats ; ces gènes étaient principalement impliqués dans les phénomènes d'inflammation, d'apoptose, et la réponse au stress. Le taux d'expression de *SLC4A4*, gène codant pour une protéine impliquée dans la régulation du pH intracellulaire et l'apoptose, était le plus prédictif d'idées de suicide chez tous les sujets, indépendamment du diagnostic psychiatrique. La diminution du taux d'expression du gène *SKA2*, qui produit une molécule chaperonne accompagnant le récepteur aux glucocorticoïdes du cytoplasme au noyau, était fortement prédictive de la survenue de TS chez les sujets bipolaires mais pas dans le cadre d'autres troubles psychiatriques. À nouveau, le fait de combiner les mesures cliniques et biologiques permettait d'augmenter le pouvoir prédictif des mesures considérées vis à vis d'un geste suicidaire (Niculescu *et al.*, 2015).

Au-delà des polymorphismes génétiques et de l'expression des gènes, la mesure des méthylations de gènes candidats est une autre piste d'étude. Dans une étude *post-mortem*, la méthylation du gène *SKA2* a été mesurée au niveau préfrontal. Les sujets suicidés avaient une réduction de l'expression du gène *SKA2*, négativement corrélée à la méthylation de *SKA2* par rapport aux témoins. En population clinique, le taux de méthylation de *SKA2* mesuré à partir de cellules sanguines était plus élevé chez les sujets ayant des idées de suicide que chez des sujets non suicidaires. Aussi, le taux de méthylation de *SKA2* associé à la mesure de l'anxiété était prédictif de la survenue de conduites suicidaires, avec une meilleure prédiction lorsque la mesure du cortisol salivaire était associée. En résumé, les sujets ayant un taux élevé de méthylation du gène *SKA2* seraient plus enclins à présenter des idées de suicide ; parmi ces sujets suicidaires, ceux expérimentant une forte anxiété seraient plus enclins à faire une TS (Guintivano *et al.*, 2014).

La recherche de biomarqueurs, notamment génétiques et épigénétiques ouvre donc des perspectives d'amélioration de notre pratique clinique en permettant d'envisager une meilleure compréhension des transitions d'un phénotype suicidaire vers un autre et démontrant l'intérêt de coupler divers niveaux et méthodes de mesure.

Références

- Antypa N., Serretti A., Rujescu D. (2013). Serotonergic genes and suicide : a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*, 23, 1125-1142.
- Asberg M., Traskman L., Thoren P. (1976). 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry*, 33, 1193-1197.
- Caspi A., Sugden K., Moffitt TE., Taylor A., Craig IW., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J.,

- Braithwaite A., Poulton R. (2003). Influence of life stress on depression : moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386-389.
- Guintivano J., Brown T., Newcomer A., Jones M., Cox O., Maher BS., Eaton WW., Payne JL., Wilcox HC., Kaminsky ZA. (2014). Identification and replication of a combined epigenetic and genetic biomarker predicting suicide and suicidal behaviors. *Am J Psychiatry*, 171, 1287-1296.
- Le-Niculescu H., Levey DF., Ayalew M., Palmer L., Gavrin LM., Jain N., Winiger E., Bhosrekar S., Shankar G., Radel M., Bellanger E., Duckworth H., Olessek K., Vergo J., Schweitzer R., Yard M., Ballew A., Shekhar A., Sandusky GE., Schork NJ., Kurian SM., Salomon DR., Niculescu AB, 3rd. (2013) Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality. *Mol Psychiatry*, 18, 1249-1264.
- Mirkovic B., Laurent C., Podlipski MA., Frebourg T., Cohen D., Gérardin P. (2016). Genetic Association Studies of Suicidal Behavior : A Review of the Past 10 Years, Progress, Limitations, and Future Directions. *Front Psychiatry*, 7, 158.
- Niculescu AB., Levey DF., Phalen PL., Le-Niculescu H., Dainton HD., Jain N., Belanger E., James A., George S., Weber H., Graham DL., Schweitzer R., Ladd TB., Learman R., Niculescu EM., Vanipenta NP., Khan FN., Mullen J., Shankar G., Cook S., Humbert C., Ballew A., Yard M., Gelbart T., Shekhar A., Schork NJ., Kurian SM., Sandusky GE., Salomon DR. (2015). Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Mol Psychiatry*, 20, 1266-1285.
- Ouellet-Morin I., Wong CC., Danese A., Pariante CM., Papadopoulos AS., Mill J., Arseneault L. (2013). Increased serotonin transporter gene (SERT) DNA methylation is associated with bullying victimization and blunted cortisol response to stress in childhood : a longitudinal study of discordant monozygotic twins. *Psychol Med*, 43, 1813-1823.
- Saiz PA., Garcia-Portilla P., Paredes B., Corcoran P., Arango C., Morales B., Sotomayor E., Alvarez V., Coto E., Florez G., Bascaran MT., Bousono M., Bobes J. (2011). Role of serotonergic-related systems in suicidal behavior : Data from a case-control association study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35, 1518-1524.
- Wasserman D., Gejjer T., Sokolowski M., Frisch A., Michaelovsky E., Weizman A., Rozanov V., Wasserman J. (2007). Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with suicide attempters with a high medical damage. *Eur Neuropsychopharmacol*, 17, 230-233.