

Génétique et épigénétique de la schizophrénie et des psychoses

Boris Chaumette¹, Oussama Kebir² et Marie-Odile Krebs²

¹ Montreal Neurological Institute and Hospital, Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.

² INSERM, U894, Laboratoire "Physiopathologie des maladies psychiatriques", Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 102-108 rue de la Santé, 75014 Paris, France
Institut de Psychiatrie-GDR 3557, Centre Hospitalier Sainte-Anne, Paris, France

Auteur correspondant : Oussama Kebir, oussama.kebir@inserm.fr

Reçu le 2 mai 2017

Résumé – La schizophrénie et les autres troubles psychotiques sont des pathologies fréquentes et hétérogènes dont la physiopathologie reste encore mal comprise. Les avancées récentes en biologie moléculaire ont montré que plusieurs types de variations génétiques étaient impliqués dans ces troubles. Ces facteurs peuvent correspondre à des variants rares à forte pénétrance ou à des variants communs de faible pénétrance. Ces variants peuvent également se combiner entre eux. En pratique clinique, la recherche de ces variants peut aider à la prise en charge et au conseil génétique dans certains cas. S'il est indéniable que des facteurs génétiques sont impliqués dans ces troubles, ceux-ci ne suffisent pas à eux seuls à expliquer le phénotype. En effet, les psychoses sont des maladies complexes qui nécessitent des interactions entre gène(s) et facteurs d'environnement. Le substrat moléculaire de ces interactions pourrait reposer sur l'épigénétique qui regroupe la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et les micro-ARN. L'implication de ces trois mécanismes a pu être décrite dans le champ de la schizophrénie mais les études sont encore trop rares et disjointes pour faire émerger des conclusions définitives. En outre, ces mécanismes génétiques et épigénétiques sont imbriqués puisque l'épigénome est régulé par des gènes. Les bases génétiques et épigénétiques des psychoses sont importantes à explorer car elles ouvrent la voie à une redéfinition des diagnostics sur des bases biologiques et qu'elles constituent de possibles pistes thérapeutiques.

Mots clés : ADN / méthylation / histones / micro-ARN / psychiatrie

Abstract – Genetics and epigenetics of schizophrenia and other psychoses.

Schizophrenia and other psychoses are categorical psychiatric diagnoses corresponding to frequent and heterogeneous disorders. Their physiopathology still remains largely unknown despite numerous recent advances. In particular, the last decade has identified different types of genetic variants, thanks to emergence of high-throughput methods. These methods allow both the identification of rare variants with a large effect such as punctual mutations or copy-number variants and the identification of frequent variants with a limited effect such as polymorphisms. Many impacted genes have been identified showing a very high genetic heterogeneity of psychoses. These genes are overrepresented in synaptic and neurotransmission pathways. Only a small fraction of psychoses could be easily explained by genetics but this screening in clinical practice is important as it can lead to therapeutic challenge or genetic counselling.

Nowadays, it is clear that the pathophysiology of the psychoses can only be understood by an integrative approach taking into account the interaction between genes and environment. This interaction could be mediated by the epigenome defined as the modification of gene expression without changes in DNA sequence. Epigenome is stable but could be modified by environmental factors. Several epigenetic mechanisms have been studied in psychosis, in particular the DNA methylation, the modification of histones and the microRNA. All of these mechanisms are under regulation by genetic factors and variants in these epigenetic-involved genes and cofactors have been also associated with schizophrenia. Thus, pathophysiology of psychosis is complex and more studies are needed before definitive conclusions. Altogether, the recent advances in the genetics and epigenetics of psychosis are promising and could open the way to a recategorization of these disorders as well as the identification of new therapeutic targets.

Key words: DNA / methylation / histones / microRNA / psychiatry

Abréviations

CNV :	<i>Copy Number Variants</i>
COMT :	Catécholamine-O-Méthyl-Transférase
FMRP :	<i>Fragile X Mental Retardation Protein</i>
GWAS :	<i>Genome Wide Association Studies</i>
HDAC :	Histone Désacétylase
SNP :	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SNV :	<i>Single Nucleotide Variants</i>

Introduction

Les troubles psychotiques sont définis par la présence d'anomalies cliniques dans au moins un des domaines suivants : délires, hallucinations, désorganisation de la pensée ou du discours, anomalies comportementales, symptômes négatifs (Regier *et al.*, 2013). Le terme psychose traduit la perte de contact de l'individu avec la réalité. La schizophrénie est une forme chronique de psychose, s'installant généralement à l'adolescence (15–25 ans). Les présentations cliniques de schizophrénie sont extrêmement variables, allant d'une présentation très productive (symptômes positifs tels que délire et hallucinations) à des formes plus négatives (apathie, retrait social...) (Biedermann & Fleischhacker, 2016). Généralement, les symptômes de cette maladie sont lourdement handicapants avec des conséquences majeures pour les individus atteints et la société; l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'il s'agit d'une des dix causes majeures d'invalidité dans le monde, d'autant plus qu'elle survient à un âge jeune ce qui accroît le retentissement social et professionnel. Les coûts directs sont estimés à 2 % des dépenses de santé dans les pays développés (Rice, 1999) et il faut également tenir compte des coûts indirects qui s'élèvent à plus d'une centaine

de milliards de dollars par an (Chong *et al.*, 2016). Seulement 14 % des patients ont une récupération complète dans les cinq premières années suivant un premier épisode psychotique (Robinson *et al.*, 2004) et 16 % supplémentaires à plus long terme (Harrison *et al.*, 2001); seulement 10 à 20 % des patients atteints de schizophrénie exercent un travail (Marwaha & Johnson, 2004) et 20 % sont sans abri (Folsom *et al.*, 2005). On estime que l'espérance de vie des patients est réduite de 20 ans par rapport à la population générale (Tiihonen *et al.*, 2009) et le taux de suicide est d'environ 5 % (Hor & Taylor, 2010). D'autres pathologies psychiatriques sont associées à des symptômes psychotiques comme certaines formes de troubles bipolaires (historiquement nommées psychoses maniaco-dépressives) ou les troubles délirants chroniques (paranoïa, délire de jalousie). Cependant la majorité des psychoses est constituée par les présentations schizophréniques et on estime qu'environ 1 % de la population mondiale est affectée.

Cette répartition ubiquitaire, parmi d'autres arguments, plaide pour des causes génétiques de cette pathologie. Il est établi aujourd'hui que la schizophrénie possède une composante génétique très forte avec une héritabilité estimée à 80 % (Geschwind & Flint, 2015). Cependant, il est également évident qu'il n'y a pas un gène unique responsable de la composante héréditaire de cette pathologie. Les méthodes classiques de la génétique mendélienne sont insuffisantes pour identifier des gènes causaux impliqués pour l'ensemble des formes de cette maladie. Ainsi, la schizophrénie est réputée pour son héritabilité manquante¹ et correspond à une maladie complexe reposant sur

¹ L'héritabilité (h^2) est une donnée statistique évaluant la part des facteurs génétiques dans la variation de l'expression d'un phénotype mesurable au sein d'une population donnée. Elle ne doit pas être confondue avec l'hérédité, qui est une notion différente.

Sa valeur entre 0 et 1 est généralement estimée par la

une composante génétique et mettant en jeu des facteurs environnementaux. L'épigénétique, par son aspect intégratif, est un bon candidat pour comprendre une pathologie complexe comme la schizophrénie et pourrait permettre d'expliquer les interactions gène-environnement (*European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia* (EU-GEI), 2014). L'épigénétique, littéralement $\varepsilon\pi\acute{\iota}$ « au-dessus de » la génétique, fait référence aux mécanismes permettant de moduler l'expression des gènes sans changement de la séquence d'ADN. Les techniques moléculaires modernes permettent aujourd'hui d'investiguer à une large échelle les marques épigénétiques et ouvrent l'espoir d'une vision intégrative pour les maladies complexes comme la schizophrénie.

L'évidence de l'implication de facteurs génétiques dans les troubles psychotiques

La genèse de la schizophrénie est indéniablement liée à des facteurs génétiques. Les études d'adoption montrent que le risque de troubles schizophréniques est le même chez des enfants nés de mères atteintes, qu'ils soient élevés par les mères biologiques ou adoptives (Higgins *et al.*, 1997). Un jumeau homozygote d'un patient schizophrène a environ 50 % de risque de développer à son tour la maladie (Shields & Gottesman, 1972). Par ailleurs, un enfant ayant un de ses parents atteint présente un sur-risque significatif compris entre 10 % et 20 % d'être lui-même atteint de schizophrénie soit 10 à 20 fois plus que la population générale.

Les deux dernières décennies sont riches en explorations de la génétique des troubles psychotiques et ont permis de mieux comprendre leur architecture génétique (Geschwind & Flint, 2015). Ainsi, les études génétiques suggèrent l'implication d'allèles de fréquence importante mais de pénétrance faible et de variants génétiques rares mais hautement pénétrants (Figure 1). Les variants communs sont définis par des variations de la séquence d'ADN fréquemment retrouvées dans la population générale (polymorphismes ou SNP, *Single Nucleotide Polymorphism*) tandis que les variants rares comprennent les CNV (*Copy Number Variants*) et les SNV (*Single Nucleotide Variants*).

différence de corrélation entre jumeaux monozygotes et jumeaux dizygotes pour un caractère phénotypique donné. La schizophrénie a montré une forte héritabilité estimée à partir des études de jumeaux : de 0,41 à 0,87. Or, l'héritabilité conférée par l'effet cumulatif des tous les variants génétiques identifiés par les études moléculaires est de l'ordre de 0,21. Cette différence est appelée héritabilité manquante.

Parmi les CNV, on distingue les microdélétions et les microduplications chromosomiques. Les CNV les plus fréquemment impliqués dans la psychose se retrouvent dans des régions chromosomiques identifiées (Table 1) (*CNV and Schizophrenia Working Groups*, 2017). La délétion 22q11.2 est la plus connue et définit le syndrome vélo-cardio-facial (syndrome de Di George) qui s'accompagne de troubles psychotiques dans près de la moitié des cas (Hoeffding *et al.*, 2017). À l'inverse, la duplication de cette même région semble être protectrice (Rees *et al.*, 2014). Les CNV pourraient donc moduler le risque de psychose en fonction du nombre de copies des gènes et donc en régulant leur expression. Ces CNV sont trouvés chez un faible nombre de patients souffrant de schizophrénie (2,5 %), ce qui représente tout de même une prévalence plus élevée que celle de la population générale (0,9 %). Ces CNV concernent le plus souvent des gènes impliqués dans le fonctionnement des synapses (*CNV and Schizophrenia Working Groups*, 2017).

Diverses mutations ponctuelles ou SNV ont été impliquées dans des cas de schizophrénie (Purcell *et al.*, 2014). Les techniques de séquençage à haut débit ont permis de trouver de nombreux SNV et l'enjeu est désormais de définir des critères pour établir leur pathogénicité. Ces contraintes empêchent d'évaluer avec certitude la proportion de cas de schizophrénie expliquée par les SNV. Une approche possible est de se focaliser sur les mutations *de novo* lorsqu'un individu né de parents sains développe une schizophrénie (approche dite des trios). Ces mutations *de novo* sont censées être les plus pathogènes et sont plus fréquentes chez les individus atteints de schizophrénie que dans la population générale (Girard *et al.*, 2011). Ces mutations sont le plus souvent présentes dans des gènes codant des protéines impliquées dans la neurotransmission glutamatergique ou l'architecture post-synaptique (complexe ARC) (Girard *et al.*, 2014). De la même façon, les études reposant sur des familles multiplexes (plusieurs individus atteints sur plusieurs générations) ont montré que certains variants ségrégeaient avec la maladie, ce qui est un autre argument en faveur de leur pathogénicité. Cette méthode a par exemple abouti à l'identification de mutations dans les gènes *SHANK2* ou *SMARCA1* (Homann *et al.*, 2016). Les mutations considérées comme délétères au vu de nos connaissances actuelles sont également plus fréquentes dans les gènes régulant l'architecture synaptique mais aussi dans les gènes codant des canaux calciques utiles pour le contrôle de l'influx nerveux (Purcell *et al.*, 2014). Ces variants rares sont retrouvés dans d'autres pathologies neurodéveloppementales comme l'autisme (Giegling *et al.*, 2017).

De l'autre côté du spectre génétique, des variants communs appelés polymorphismes (SNP pour

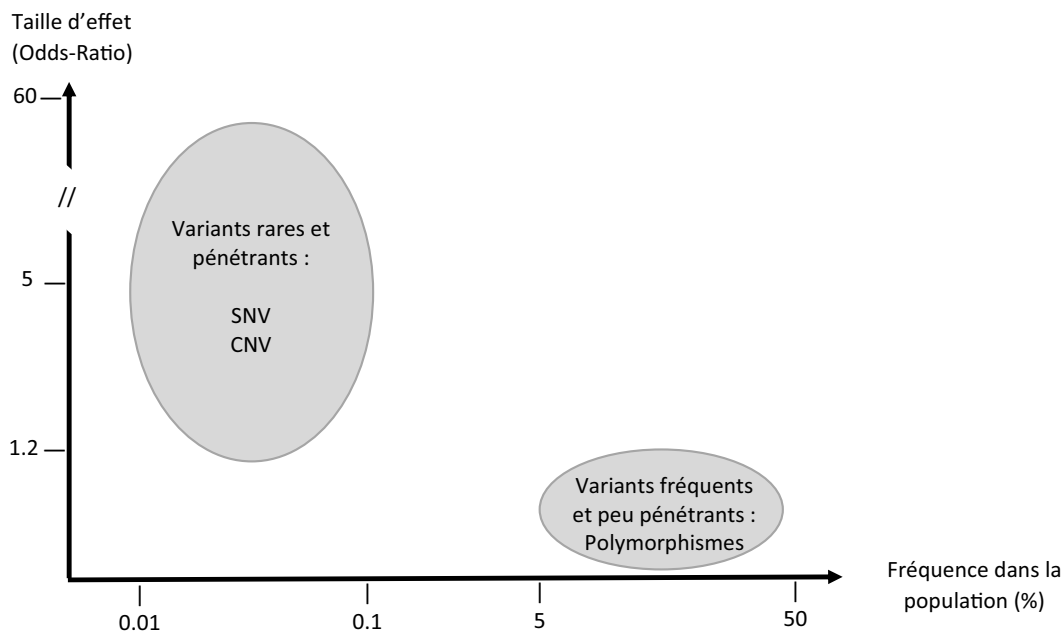


Fig. 1. Schéma de l'architecture génétique des troubles psychotiques.

Tableau 1. Liste des CNV les plus fréquemment associés à la schizophrénie dans la dernière publication du consortium international PGC (*Psychiatric Genomics Consortium*).

	Locus (gene)	Type	OR (intervalle de confiance à 95 %)
CNV à risque	3q29	Délétion	Pénétrance totale
	22q11.21 (e.g. <i>PRODH</i> ; <i>DGCR8</i> ; <i>COMT</i>)	Délétion	67,7 (9,3–492,8)
	16p11.2, distal	Délétion	20,6 (2,6–162,2)
	7q11.23	Duplication	16,1 (3,1–125,7)
	15q13.3	Délétion	15,6 (3,7–66,5)
	8q22.2 (<i>VPS13B</i>)	Délétion	14,5 (1,7–122,2)
	2p16.3 (<i>NRXN1</i>)	Délétion	14,4 (4,2–46,9)
	9p24.3 (<i>DMRT1</i>)	Délétion / Duplication	12,4 (1,6–98,1)
	16p11.2	Duplication	9,4 (4,2–20,9)
	Xq28, distal	Duplication	8,9 (2,0–39,9)
	1q21.1	Délétion / Duplication	3,8 (2,1–6,9)
	7p36.3 (<i>VIPR2</i> ; <i>WDR60</i>)	Délétion / Duplication	3,5 (1,3–9,0)
	15q11.2	Délétion	1,8 (1,2–2,6)
	CNV protecteurs	7q11.21 (<i>ZNF92</i>)	Délétion / Duplication
13q12.11 (<i>ZMYM5</i>)		Duplication	0,36 (0,19–0,67)
Xq28 (<i>MAGEA11</i>)		Duplication	0,35 (0,18–0,68)
22q11.21 (e.g. <i>PRODH</i> ; <i>DGCR8</i> ; <i>COMT</i>)		Duplication	0,15 (0,04–0,52)

Single Nucleotide Polymorphism) ont été retrouvés plus fréquemment associés à la psychose que ne le voudrait le hasard. Ces variants communs, explorés sur l'ensemble du génome dans des cohortes de plus en plus larges (études de GWAS pour *Genome Wide Association Studies*), ont été recensés actuellement dans plus d'une centaine de gènes contribuant notamment aux voies biologiques autour de FMRP, de la si-

gnalisation calcique et correspondant aux cibles d'un microARN associé à la schizophrénie (Mir137) (23). L'impact individuel d'un SNP est faible (*Odds Ratio*²

² L'*Odds Ratio* (OR), également appelé rapport des chances, rapport des cotes ou risque relatif rapproché, est une mesure statistique utilisée en épidémiologie exprimant le degré de dépendance entre des variables aléatoires

inférieur à 1.2) mais l'accumulation de nombreux SNP « à risque » pourrait être déterminant. Cette accumulation est actuellement mesurée par le calcul de scores polygéniques (Wray *et al.*, 2014). Ce score est calculé à partir des données d'association antérieures de grandes cohortes en effectuant la somme du nombre de SNP à risque que possède l'individu, pondéré par leur *Odds Ratio*. Les scores polygéniques sont des marqueurs composites du risque génétique que présente un individu mais leur valeur prédictive à l'échelle individuelle est incertaine. Des études trans-nosographiques ont permis de trouver certains SNP qui seraient associés à l'ensemble des pathologies psychiatriques et non spécifiquement à la psychose (*Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium*, 2013). Ce résultat suggère un continuum entre les différentes pathologies psychiatriques.

Cette architecture complique grandement l'identification des variations génétiques associées à la schizophrénie, car les effets de ces variations sont soit rares soit très faibles, et ne rentrent pas dans notre conception classique des maladies monogéniques à transmission mendélienne. En utilisant des méthodes modernes de combinaison de ces marqueurs entre eux, l'explication de la variance reste faible. Les causes génétiques demeurent largement inconnues pour la plupart des individus atteints (Akbarian, 2010).

Cependant dans certaines formes, un conseil génétique est aujourd'hui possible. Le dépistage de variants connus peut permettre d'adapter le traitement, de prédire une transmission à la descendance ou de prévenir des comorbidités. Ainsi, la détection d'une délétion 22q11 chez un patient atteint de troubles psychotiques devrait inciter à réaliser une échocardiographie à la recherche de malformations cardiaques fréquemment associées. La génétique pourrait également ouvrir la voie à une psychiatrie personnalisée (Fernandes *et al.*, 2017). En effet, des données cliniques ont montré que les porteurs de mutations dans le gène *SHANK3* répondaient au lithium. (Serret *et al.*, 2015; Darville *et al.*, 2016). Un cas de duplication 17p13.3 a été associé à une diminution du niveau de dopamine cérébrale et a pu bénéficier d'un traitement par agent dopaminergique théoriquement contre-indiqué dans les cas de psychose (Alexandre *et al.*, 2015). Les délétions en 15q11-q13 répondraient favorablement au topiramate (Bonnot *et al.*, 2016). Il est prévisible que ces approches de médecine de précision vont se développer dans le champ de la schizophrénie dans les années à venir.

qualitatives. Il se définit comme le rapport de la cote d'un événement arrivant à un groupe A d'individus, par exemple une maladie, à celle du même événement arrivant à un groupe B d'individus.

Un phénotype complexe reposant sur des interactions entre gènes et environnement

Cependant, il est très probable que les facteurs génétiques ne pourront pas expliquer le phénotype à eux seuls. Dans l'exemple des jumeaux monozygotes, l'un des jumeaux présente 50 % de risque d'être atteint si son frère jumeau l'est déjà mais cette proportion n'atteint pas 100 %, alors qu'ils possèdent le même code génétique (Shields & Gottesman, 1972). Le risque de développer une schizophrénie apparaît le même chez la descendance de jumeaux monozygotes atteints et non atteints (Kringlen & Cramer, 1989). Les jumeaux non atteints seraient donc porteurs du risque génétique et héritable pour la schizophrénie sans l'exprimer. Le risque de développer une schizophrénie pour un apparenté de premier degré a été estimé à environ 10 fois le risque pour la population générale. Ce chiffre varie en fonction du lien de parenté. Il est plus élevé chez les frères et sœurs (environ 10) ou chez les enfants (environ 13) d'un sujet atteint que chez ses parents (environ 6). Chez les parents au deuxième degré, ce risque est beaucoup plus faible (environ 3) (Kahn *et al.*, 2015). Ainsi, ce risque diminue plus rapidement que le matériel génétique partagé, excluant un mode de transmission classique. En outre, la génétique n'explique pas l'apparition retardée de la schizophrénie. En effet, un individu possède le même patrimoine génétique depuis la naissance alors que la psychose démarre le plus souvent à l'adolescence ou chez le jeune adulte, suggérant que cette période correspond à une fenêtre de vulnérabilité critique pour l'apparition de la pathologie (van Os *et al.*, 2010). En effet, des études épidémiologiques ont établi que des facteurs environnementaux pré-, péri- et post-nataux étaient liés à la schizophrénie (Laurens *et al.*, 2015). Actuellement rien ne permet de calculer le poids respectif des gènes et de l'environnement dans les maladies psychiatriques. La conception actuelle entre dans le cadre du modèle d'interaction entre gènes et environnement ($G \times E$). De nombreuses interactions $G \times E$ ont été étudiées dans le champ des psychoses (Modinos *et al.*, 2013). Par exemple, un individu présentant un risque génétique de psychose (apparenté atteint) présentera des symptômes psychotiques plus importants s'il consomme du cannabis, qu'un individu sans antécédent familial (van Os *et al.*, 2010). Ces facteurs environnementaux et génétiques n'agiraient pas isolément mais en synergie, l'effet de l'un conditionnant l'autre. De nombreux facteurs environnementaux déréguleraient l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, responsable de la sécrétion du cortisol, hormone du stress (Chaumette *et al.*, 2016). La réactivité au stress elle-même peut être modulée par certains facteurs, notamment génétiques. Ainsi, les patients possédant le génotype Met/Met pour le gène

de la Catécholamine-O-Méthyl-Transférase (COMT) ont une augmentation de leur symptomatologie psychotique en réponse à un stress plus importante que les patients possédant au moins un allèle COMT Val (Collip *et al.*, 2011). En outre, le patrimoine génétique d'un individu pourrait déterminer à la fois le développement d'une maladie et l'exposition à un facteur de risque : le risque d'usage du cannabis a par exemple été associé aux mêmes SNP que ceux associés au risque de schizophrénie (Power *et al.*, 2014). L'intrication des gènes et des facteurs environnementaux rend difficile toute investigation univoque. La schizophrénie ne correspond donc pas à l'addition des effets génétiques et environnementaux mais est bien une maladie non mendélienne multifactorielle (appelée aussi maladie complexe) qui fait intervenir l'interaction $G \times E$ (Petronis, 2004).

L'hypothèse épigénétique est plausible pour expliquer les mécanismes de cette interaction. Cette hypothèse permettrait de dépasser les anciens modèles se heurtant à la distinction entre l'inné et de l'acquis et d'émettre une théorie uniciste des maladies psychiatriques reposant sur des bases moléculaires. L'épigénétique renvoie à une expression créée dès le XIXe siècle, redéfinie par le biologiste du développement Conrad Waddington (1957) comme l'interaction des gènes avec leur environnement déterminant le phénotype. Depuis les années 1990, le mot désigne les mécanismes régulant l'expression des gènes sans changement de la séquence d'ADN (Wolffe & Matzke, 1999) (Figure 2). Cette appellation inclut l'ensemble des mécanismes impactant la structure de la chromatine et déterminant l'expression des gènes, en particulier les modifications covalentes des queues des histones, la méthylation de l'ADN et la régulation par des ARN non codants (ceux de petite taille étant dénommés microARN). La méthylation de l'ADN survient sur le 5^{ème} carbone des cytosines (5MeC pour 5-méthylcytosines) suivies de guanine (dinucléotides CpG) (Bestor *et al.*, 2015). Le niveau de méthylation au niveau des promoteurs des gènes et des îlots CpG (régions riches en dinucléotides CpG) régulerait l'expression des gènes adjacents. L'hyperméthylation de ces régions conduirait à maintenir l'inhibition de l'expression génique ; les gènes activés présenteraient au contraire une déméthylation de leur promoteur. L'ADN s'enroule autour de nucléosomes constitués de protéines nommées histones. Le degré de condensation de l'ADN autour des nucléosomes est régulé par des modifications covalentes post-traductionnelles des extrémités N-terminales des histones (acétylation, méthylation, phosphorylation, ubiquitinylation, sumoylation, biotinylation). Ces modifications sont déterminées par des enzymes spécifiques et constitue le « code histone » (Ray-Gallet *et al.*, 2005), qui détermine l'accessibilité

de la chromatine pour la transcription des ARN messagers. Un troisième mécanisme épigénétique est constitué par les microARN, ARN non codants d'une vingtaine de nucléotides, qui régulent l'expression des gènes possédant une séquence 3' UTR complémentaire de leur séquence (Denli *et al.*, 2004). En se fixant sur l'ARN messager de ces gènes, ils génèrent un ARN double brin qui sera dégradé par la cellule conduisant ainsi à une extinction post-transcriptionnelle. L'ensemble de ces modifications épigénétiques constitue l'épigénome. L'épigénome est stable, transmissible au cours des divisions cellulaires, mais peut-être modifié par des facteurs environnementaux multiples, ce qui en fait un substrat essentiel pour l'interaction $G \times E$. D'autres caractéristiques comme l'empreinte parentale, la présence de périodes de vulnérabilité et l'évolutivité, le dimorphisme sexuel décrit dans les psychoses suggèrent également une origine épigénétique (Rivollier *et al.*, 2014).

L'épigénétique comme substrat biologique des interactions entre gène et environnement dans les psychoses

L'intérêt pour les explorations épigénétiques en psychiatrie est récent. La première publication évoquant cette hypothèse dans la schizophrénie remonte à 1975 (Issidorides *et al.*, 1975). S'intéressant à l'ultrastructure de la chromatine dans les neutrophiles de 10 patients schizophrènes comparés à 10 témoins, Issidorides *et al.* avaient alors conclu que l'hétérochromatine des schizophrènes était moins compacte, ce qui pourrait traduire une plus grande sensibilité des histones H1 aux signaux de décondensation ; les auteurs postulaient que cette sensibilité pourrait être liée à une augmentation de la phosphorylation de ces histones. Cette découverte, associant des anomalies primaires de l'épigénétique, a ouvert la voie aux explorations épigénétiques qui se sont perfectionnées en suivant l'évolution des découvertes et des techniques d'exploration de l'épigénome. L'année 2002 marque un essor des études consacrées à la mise en évidence d'une perturbation épigénétique dans la schizophrénie (Chaumette, 2016). Les premières études qui se sont intéressées au rôle des modifications de la méthylation de l'ADN dans les psychoses ont exploré des gènes candidats. Ainsi des anomalies de méthylation ont été rapportées chez des sujets atteints en comparaison avec des témoins en utilisant des méthodes ciblées.

Des modifications épigénétiques ont ainsi été mises en évidence dans des gènes impliqués dans la neurotransmission. En particulier, des modifications ont été décrites dans les gènes codant la COMT et ses paralogues (COMTD1) (Abdolmaleky *et al.*, 2006 ;

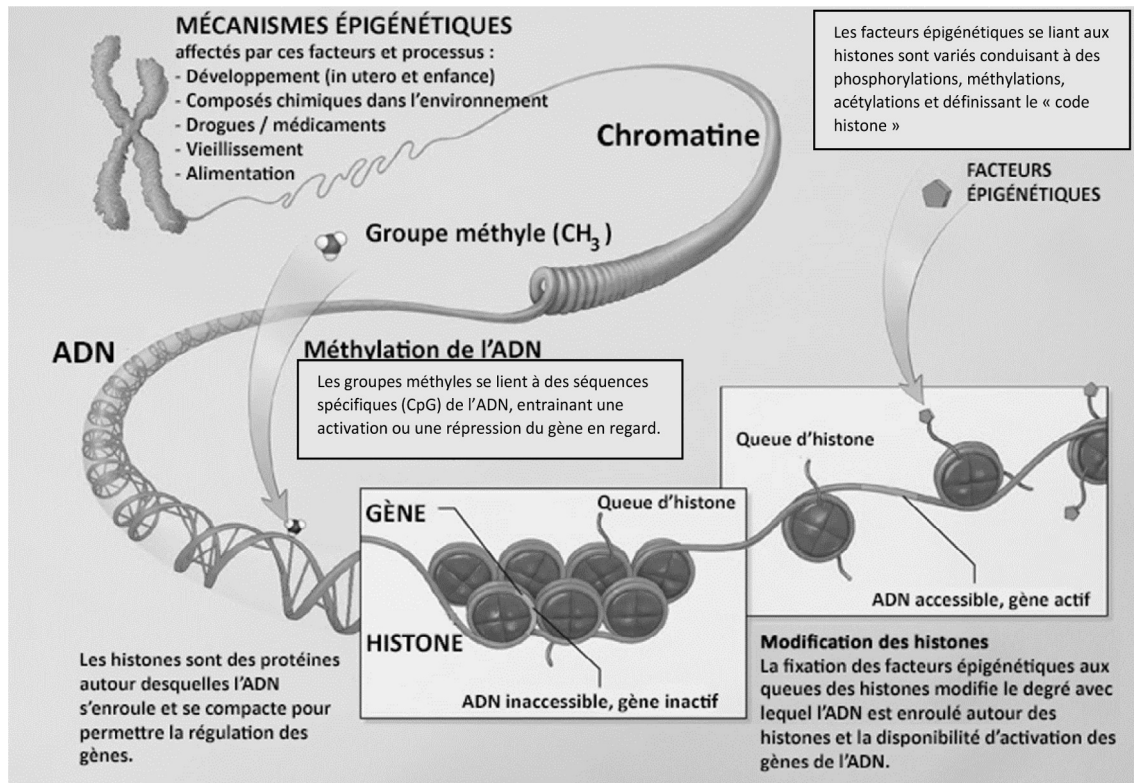


Fig. 2. Schéma de l'épigénome, de ses modifications dynamiques et de sa régulation (figure adaptée du *National Institute of Health* - <http://commonfund.nih.gov/epigenomics/figure>)

Nishioka *et al.*, 2013). La COMT est une enzyme impliquée dans le catabolisme des neurotransmetteurs, notamment de neurotransmetteurs incriminés dans la schizophrénie comme la dopamine. Des études post-mortem réalisées sur du tissu du cortex préfrontal chez les sujets atteints de psychoses et des témoins ont révélé également des différences significatives dans les niveaux de méthylation de plusieurs gènes participant aux voies GABAergique et glutamatergique (Mill *et al.*, 2008) avec notamment une hyperméthylation des promoteurs des gènes des transporteurs du GABA et de GAD 67, enzyme qui catalyse la formation de GABA à partir du glutamate (Grayson, 2010). La neurotransmission GABA est connue pour être altérée au niveau du cortex préfrontal des sujets atteints de schizophrénie (Guidotti *et al.*, 2000). Les voies biologiques de la sérotonine pourraient également être dérégulées chez les sujets atteints de trouble psychotique, puisqu'il a été observé une augmentation de la méthylation du promoteur de la région du gène *5HTR1* et du gène *5HTR2A*, pouvant expliquer la diminution de l'expression de ces récepteurs chez ces populations (Carrard *et al.*, 2011). Des dysrégulations épigénétiques surviennent également dans des gènes impliqués dans les voies du développement cérébral. Des anomalies de méthylation du gène *RELN* codant la reeline ont été

trouvées (Veldic *et al.*, 2004). Cette glycoprotéine est connue pour permettre le guidage des neurones et des cellules gliales au cours du développement. Une diminution de son expression a été retrouvée dans le cortex préfrontal des sujets atteints de schizophrénie (Guidotti *et al.*, 2000). La dérégulation épigénétique des voies du neurodéveloppement a également été retrouvée avec l'implication notable du facteur de croissance BDNF (Mill *et al.*, 2008).

Cependant, ces études ciblées sont restées limitées et n'ont pas toujours été répliquées. Les études reposent désormais davantage sur une approche pangénomique. L'essor des puces de méthylation ainsi que du séquençage génome entier après traitement au bisulfite a transformé l'étude de la méthylation de l'ADN (Laird, 2006). Des différences longitudinales de méthylation ont été mises en évidence au cours de l'entrée dans la schizophrénie (Kebir *et al.*, 2017). Ces modifications de la méthylation de l'ADN survenaient dans la région 1q21 et au sein de gènes appartenant à des voies biologiques comme celle des interleukines 17, de la guidance axonale ou de gènes de la famille GST (glutathion S-transférase) qui régule le stress oxydatif. L'exposition à des facteurs environnementaux comme le cannabis ou le stress pourrait déréguler la méthylation de l'ADN et précipiter

des individus vulnérables vers une psychose (Krebs, 2015). L'impact des perturbateurs endocriniens a également été suggéré et des individus exposés *in utero* au distillène pourraient présenter des variations de méthylation favorisant l'apparition de troubles psychotiques (Rivollier *et al.*, 2017). L'étude la plus large concernant les modifications de la méthylation de l'ADN dans la schizophrénie a concerné la méthylation de 26 millions de CpG chez près de 1500 individus atteints et autant de témoins (Aberg *et al.*, 2014). Elle a retrouvé des modifications de la méthylation de *FAM63B*, de *RELN* et de plusieurs gènes impliqués dans la réponse à l'hypoxie.

L'utilisation de paires de jumeaux discordants pour le phénotype psychotique est une approche très intéressante pour la détection d'épimutations associées à la maladie car elle permet une comparaison des profils méthylomiques de deux séquences d'ADN identiques (Castellani *et al.*, 2015). Des différences épigénétiques ont ainsi été mises en évidence au niveau des gènes codant pour des récepteurs dopaminergiques : un individu atteint de schizophrénie peut avoir un profil de méthylation du gène *DRD2* plus proche de celui d'autres individus atteints que de son propre jumeau monozygote (Petronis *et al.*, 2003).

Des modèles animaux ont également permis de modéliser les conséquences de la dérégulation épigénétique de certains gènes. Ainsi, une étude basée sur un modèle murin montre que le stress prénatal induit des anomalies dans la régulation de la méthylation de l'ADN, associant un niveau accru de l'ADN méthyltransférase et une hyperméthylation des promoteurs des gènes codant pour les protéines reelin et *GAD67*, corrélés à des comportements modélisant la schizophrénie (hyperactivité, déficit d'interaction sociale, conditionnement à la peur) (Matrisciano *et al.*, 2013). Une autre étude précise que chez la souris ayant subi un isolement social à l'adolescence (E), des anomalies comportementales surviennent de manière significative à l'âge adulte mais uniquement lorsque celles-ci sont prédisposées génétiquement (G × E) (G correspondant à la mutation du gène *DISC1* connu pour être un facteur de risque génétique de la schizophrénie). Cet effet n'est pas retrouvé lors de l'administration d'un antagoniste du cortisol suggérant que la dérégulation de l'axe du stress est nécessaire à cette perturbation comportementale. Ces perturbations comportementales chez les souris présentant les facteurs de risque génétique et environnementaux sont liées à l'augmentation de la transmission dopaminergique et à des modifications épigénétiques comme l'hyperméthylation du gène de la tyrosine hydroxylase, c'est-à-dire de l'enzyme catalysant la synthèse de L-DOPA, précurseur de la dopamine (Niwa *et al.*, 2013).

Les études portant sur les modifications des histones sont pour le moment peu nombreuses

mais restent prometteuses. L'une d'elles suggère par exemple que des modifications de la méthylation de l'histone H3-lysine 4 conduiraient à un remodelage de la chromatine au niveau du promoteur du gène *GAD1* et donc à une modification de l'expression de ce gène impliqué dans la synthèse du GABA (Huang *et al.*, 2007). Chez les patients ayant présenté un premier épisode de schizophrénie, des différences de méthylation de certaines histones régulant le gène *HTR1E* (récepteur sérotoninergique) ont été identifiées (Chase *et al.*, 2013).

Il existe des évidences croissantes pour une perturbation des microARN dans la schizophrénie (Beveridge & Cairns, 2012). Les GWAS ont montré l'association de SNP sur des séquences codantes pour des microARN avec la schizophrénie et en particulier pour miR137 (*Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium*, 2014). Le miR137 a aussi été identifié comme un régulateur de la transmission synaptique (Han *et al.*, 2015). Il existe une perturbation de l'expression de certains microARN dans le cerveau et en périphérie chez les sujets psychotiques (Sun & Shi, 2015) et certaines de ces perturbations ont pu être corrélées avec des résultats d'imagerie cérébrale (Zheutlin *et al.*, 2017).

Le champ des recherches sur les modifications épigénétiques dans les psychoses est en plein essor. Une bibliographie systématique (Teroganova *et al.*, 2016) a montré une succession d'études disparates concernant la méthylation dans les tissus périphériques chez les schizophrènes sans possibilité de méta-analyser les données en raison de la grande hétérogénéité des techniques utilisées. L'harmonisation des moyens d'étude, la prise en compte de l'ensemble des facteurs confondants, la détermination de la corrélation entre études périphériques et phénomènes cérébraux (Walton *et al.*, 2016) seront déterminants pour aboutir à des résultats définitifs.

La régulation de l'épigénome pourrait être altérée dans les troubles psychotiques

L'épigénome est sous la dépendance d'enzymes codées par des gènes; des variations génétiques au niveau de ces gènes ont été impliquées dans de nombreux troubles neurodéveloppementaux (Kleefstra *et al.*, 2014). Ces maladies liées à un défaut primaire des mécanismes épigénétiques peuvent être regroupées sous le nom d'épigénopathies. On distingue notamment les pathologies liées à une dérégulation de la méthylation de l'ADN, les pathologies liées à des anomalies de la régulation post-transcriptionnelle des histones, celles liées à la maturation et à la dérégulation des microARN (Millan, 2013). Ces variations peuvent

être à l'origine de troubles psychotiques. Le Tableau 2 résume les affections liées à des anomalies dans les principaux gènes épigénétiques à l'origine de pathologies neurodéveloppementales et psychiatriques.

Une étude systématique concernant l'implication des gènes *HDAC* dans la schizophrénie a révélé qu'un SNP localisé dans *HDAC3* serait associé à la schizophrénie (Kebir *et al.*, 2014). De plus, un ensemble de SNP localisés dans différents HDAC pourraient interagir ensemble pour favoriser l'émergence de la schizophrénie (épistase). Des cas de schizophrénie ont été mis en lien avec des SNV dans des gènes modifiant les histones. Parmi ces gènes, on trouve le gène *SETD1A* qui est un composant d'un complexe histone méthyltransferase (HMT) permettant la méthylation du résidu lysine 4 de l'histone 3 (Singh *et al.*, 2016).

Il existe également des atteintes primaires de la production des microARN. Ainsi, dans le syndrome de Di George associée à la schizophrénie, le gène *DGCR8* est délété (délétion 22q11.2) alors qu'il code pour la protéine Pasha qui fixe par son domaine *RNA-binding* les microARN immatures pour les stabiliser et permettre l'action de la protéine Drosha (Merico *et al.*, 2014). Cette étape est cruciale pour permettre la synthèse des microARN, qui seront ensuite soumis à d'autres processus de maturation.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques concernant la schizophrénie ont conduit à étudier le métabolisme du cycle monocarboné. En effet, cette voie métabolique est nécessaire à de nombreuses fonctions (Krebs *et al.*, 2009) et en particulier la méthylation de l'ADN. Des arguments existent en faveur de l'implication de ce métabolisme dans les troubles psychotiques (Numata *et al.*, 2015). MTHFR est une enzyme clef de ce métabolisme qui catalyse la production du 5-méthyltétrahydrofolate, servant de substrat pour la re-méthylation de l'homocystéine en méthionine. Une méta-analyse récente suggère une vulnérabilité génétique au niveau du gène codant pour MTHFR chez les patients atteints de schizophrénie, vulnérabilité qui affecterait le métabolisme de l'homocystéine et par un effet global la régulation épigénétique (Peerbooms *et al.*, 2011). L'implication du métabolisme monocarboné dans la schizophrénie pourrait expliquer pourquoi l'ajout de L-méthionine (convertie en SAM, S-adenosyl-L-méthionine, dans l'organisme) peut entraîner une aggravation des symptômes psychotiques chez des patients (Cohen *et al.*, 1974). Des taux anormaux du produit de dégradation de la méthionine, l'homocystéine, ont été retrouvés chez des patients atteints de schizophrénie (Numata *et al.*, 2015). Des taux élevés d'homocystéine durant la grossesse pourraient également agir comme facteur de risque pour la schizophrénie dans la descendance (Bleich *et al.*, 2007).

Conclusion

La schizophrénie est indéniablement liée à des facteurs génétiques. L'architecture génétique de la schizophrénie est complexe, reposant sur des allèles fréquents de faible pénétrance et des allèles rares mais fortement pénétrants (Geschwind & Flint, 2015). Leur identification est en cours et n'explique pour l'instant qu'une faible part de la variance individuelle. Cette architecture est très hétérogène mais peut désormais être étudiée par les techniques pangénomiques comme le génotypage ou le séquençage à haut débit. De plus, la pénétrance souvent incomplète est un écueil majeur pour l'étude génétique des troubles psychotiques. Les explorations génétiques devraient trouver rapidement une place en pratique clinique tant il est évident que l'identification de certains variants présente un intérêt clinique et thérapeutique. L'identification de mutations est particulièrement pertinente dans le cadre de familles où plusieurs individus sont atteints dans une perspective de conseil génétique, à l'instar de ce qui se pratique désormais pour l'autisme. Si le fait d'être porteur d'une mutation ou d'un CNV ne conduit pas automatiquement à l'apparition de la maladie, les individus porteurs du risque génétique pourraient être suivis de manière préventive et des conseils pourraient leur être prodigués, notamment l'importance de ne pas consommer de drogues qui restent un facteur de risque majeur de déclenchement d'un trouble psychotique.

D'un point de vue physiopathologique, l'épigénétique pourrait rendre compte à la fois de l'héritabilité manquante et de la pénétrance incomplète. Les mécanismes épigénétiques sont cruciaux pour le développement cérébral. Longtemps imaginés comme restreints aux cellules en division, ces mécanismes ont en réalité un rôle crucial dans le fonctionnement neuronal (Barco, 2014). Outre le développement cérébral, ils permettent la plasticité. L'activité neuronale peut en effet modifier l'épigénome des neurones et ces modifications épigénétiques peuvent en retour influencer les futures réponses neuronales. Leur implication dans le fonctionnement mais aussi les dysfonctionnements cérébraux est donc patent. Cependant, l'épigénétique est elle-même très hétérogène et reste déterminée par le patrimoine génétique. L'épigénétique peut donc difficilement être appréhendée sans étude des variants génétiques sous-jacents. L'épigénome est stable, ce qui peut rendre compte de la chronicité des troubles psychotiques. Mais il est également modifiable, ce qui en fait le substrat idéal pour les interactions entre gènes et environnement. Ce caractère modifiable pourrait également en faire une cible intéressante pour le développement de nouvelles thérapies et en particulier d'épi-médicaments. Certaines molécules sont déjà en cours d'évaluation (Szyf, 2015) : drogues

Tableau 2. Récapitulation des anomalies génétiques touchant des gènes contrôlant l'épigénome et causant des maladies neurodéveloppementales. Construit à partir des données disponibles dans la base OMIM.

Mécanismes	Gènes impliqués	Anomalie génétique	Implications cliniques
Méthylation de l'ADN	<i>DNMT1</i>	SNV	Neuropathie, surdité, ataxie cérébelleuse, narcolepsie et démence précoce
	<i>DNMT3A</i>	SNV	Syndrome Tatton-Brown-Rahman associant une grande taille, des anomalies faciales et un retard mental
	<i>DNMT3B</i>	SNV	Syndrome ICF (<i>immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies</i>) sans retentissement neuropsychiatrique
Acétylation des histones	<i>HDAC4</i>	SNV - déletion	Brachydactylie et retard mental
	<i>HDAC6</i>	SNV Lié à l'X	Chondrodysplasie avec platyspondylie, brachydactylie, microphthalmie et hydrocéphalie
	<i>HDAC8</i>	anomalie d'épissage de l'exon 2	Syndrome de Wilson-Turner associant un retard mental, des anomalies faciales et chez l'homme, une gynécomastie et un hypogonadisme
	<i>HDAC8</i>	SNV	Syndrome Cornelia de Lange avec un déficit intellectuel variable
	<i>KAT3A (CREBBP)</i>	del16p13.3 et SNV	Syndrome Rubinstein-Taybi associant une microcéphalie, des pouces et hallux larges, un retard de croissance, un déficit intellectuel et un comportement atypique avec hypersociabilit�, fluctuations thymiques et troubles obsessionnels compulsifs
	<i>KAT6A (MOZ)</i>	SNV	Retard mental autosomique dominant 32
	<i>KAT6B (MORF)</i>	SNV	Syndrome Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson (SBBYS) et syndrome génito-patellaire associant une hypoplasie rotulienne et un retard mental
Méthylation des histones	<i>EHMT1 (KMT)</i>	del9p34 et SNV	Syndrome de Kleefstra associant un retard mental sévère, une hypotonie, une microcéphalie et une épilepsie
	<i>KDM5C (JARID1C)</i>	SNV Lié à l'X	Syndrome Claes-Jensen associant une microcéphalie et un retard mental
	<i>KDM6A</i>	SNV	Syndrome Kabuki associant une dysmorphie faciale, des anomalies squelettiques, un déficit intellectuel léger ou modéré et un retard de croissance postnatal
Régulation des microARN	<i>DGCR8</i>	del22q11	Schizophrénie, troubles obsessionnels compulsifs

modifiant la méthylation de l'ADN, inhibiteurs des HDAC comme le valproate de sodium. La piste de la supplémentation vitaminique en B9 ou B12 chez des sujets présentant une psychose est prometteuse en raison d'un fonctionnement souvent anormal du métabolisme monocarboné (Roffman *et al.*, 2013). De plus, l'épigénétique ouvre la voie à la mise au point de biomarqueurs. Le développement de tests biologiques serait un atout indéniable pour améliorer la stabilité des diagnostics qui bénéficieraient de ainsi validateurs externes. En effet, les diagnostics psychiatriques reposent sur des critères cliniques et malgré une standardisation par des critères internationaux, les écarts diagnostiques restent importants. Les biomarqueurs

pourraient permettre de démembre les troubles psychotiques sur des bases moléculaires. Il apparaît désormais évident que la schizophrénie regroupe des entités physiopathologiques différentes. Il est probable que les futures classifications nosologiques int greront ces données biologiques (Chaumette, 2016).

Références

Abdolmaleky H.M., Cheng K., Faraone S.V., Wilcox M., Glatt S.J., Gao F., Smith C.L., Shafa R., Aebi B., Carnevale J., Pan H., Papageorgis P., Ponte J.F., Sivaraman V., Tsuang M.T., Thiagalingam S., (2006)

- Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet*, 15, 3132–3145.
- Aberg K.A., McClay J.L., Nerella S., Clark S., Kumar G., Chen W., Khachane A.N., Xie L., Hudson A., Gao G., Harada A., Hultman C.M., Sullivan P.F., Magnusson P.K.E., van den Oord E.J.C.G., (2014) Methylome-wide association study of schizophrenia : identifying blood biomarker signatures of environmental insults. *JAMA Psychiatry*, 71, 255–264.
- Akbarian S., (2010) Epigenetics of schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*, 4, 611–628.
- Alexandre C., Chaumette B., Martinez G., Christa L., Dupont J.-M., Kebir O., Gaillard R., Amado I., Krebs M.-O., (2015) Paradoxical Improvement of Schizophrenic Symptoms by a Dopaminergic Agonist : An Example of Personalized Psychiatry in a Copy Number Variation-Carrying Patient. *Biol Psychiatry*, 10.1016/j.biopsych.2015.09.017.
- Bestor T.H., Edwards J.R., Boulard M., (2015) Notes on the role of dynamic DNA methylation in mammalian development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 112, 6796–6799.
- Beveridge N.J., Cairns M.J., (2012) MicroRNA dysregulation in schizophrenia. *Neurobiol Dis*, 46, 263–271.
- Biedermann F., Fleischacker W.W., (2016) Psychotic disorders in DSM-5 and ICD-11. *CNS Spectr*, 21, 349–354.
- Bonnot O., Cohen D., Thuilleaux D., Consoli A., Cabal S., Tauber M., (2016) Psychotropic treatments in Prader-Willi syndrome : a critical review of published literature. *Eur J Pediatr*, 175, 9–18.
- Carrard A., Salzmann A., Malafosse A., Karege F., (2011) Increased DNA methylation status of the serotonin receptor 5HTR1A gene promoter in schizophrenia and bipolar disorder. *J Affect Disord*, 132, 450–453.
- Castellani C.A., Laufer B.I., Melka M.G., Diehl E.J., O'Reilly R.L., Singh S.M., (2015) DNA methylation differences in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia identifies psychosis related genes and networks. *BMC Med Genomics*, 8, 17.
- Chase K.A., Gavin D.P., Guidotti A., Sharma R.P., (2013) Histone methylation at H3K9 : evidence for a restrictive epigenome in schizophrenia. *Schizophr Res*, 149, 15–20.
- Chaumette B. Identification de facteurs biologiques de la transition psychotique. (2016) Thèse de neurobiologie soutenue à l'Université Paris Descartes. Available at : <https://www.researchgate.net/publication/308787435>. Accessed April 20, 2017.
- Chaumette B., Kebir O., Mam Lam Fook C., Bourgin J., Godsil B.P., Gaillard R., Jay T.M., Krebs M.-O., (2016) [Stress and psychotic transition : A literature review]. *L'Encéphale*, 42, 367–373
- Chong H.Y., Teoh S.L., Wu DB-C, Kotirum S., Chiou C.-F., Chaiyakunapruk N., (2016) Global economic burden of schizophrenia : a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 12, 357–373.
- CNV and Schizophrenia Working Groups of the Psychiatric Genomics Consortium, Psychosis Endophenotypes International Consortium. (2017) Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet*, 49, 27–35.
- Collip D., van Winkel R., Peerbooms O., Lataster T., Thewissen V., Lardinois M., Drukker M., Rutten B.P.F., van Os J., Myin-Germeys I., (2011) COMT Val158Met-stress interaction in psychosis : role of background psychosis risk. *CNS Neurosci Ther*, 17, 612–619.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Genetic Risk Outcome of Psychosis (GROUP) Consortium. (2013) Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders : a genome-wide analysis. *Lancet*, 381, 1371–1379.
- Darville H., Poulet A., Rodet-Amsellem F., Chatrousse L., Pernelle J., Boissart C., Héron D., Nava C., Perrier A., Jarrige M., Cogé F., Millan M.J., Bourgeron T., Peschanski M., Delorme R., Benchoua A., (2016) Human Pluripotent Stem Cell-derived Cortical Neurons for High Throughput Medication Screening in Autism : A Proof of Concept Study in SHANK3 Haploinsufficiency Syndrome. *EBioMedicine*, 9, 293–305.
- Denli A.M., Tops B.B.J., Plasterk R.H.A., Ketting R.F., Hannon G.J., (2004) Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature*, 432, 231–235.
- European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI) (2014) Identifying gene-environment interactions in schizophrenia : contemporary challenges for integrated, large-scale investigations. *Schizophr Bull*, 40, 729–736.
- Fernandes B.S., Williams L.M., Steiner J., Leboyer M., Carvalho A.F., Berk M., (2017) The new field of “precision psychiatry”. *BMC Med*, 15, 80.
- Folsom D.P., Hawthorne W., Lindamer L., Gilmer T., Bailey A., Golshan S., Garcia P., Unützer J., Hough R., Jeste D.V., (2005) Prevalence and risk factors for homelessness and utilization of mental health services among 10,340 patients with serious mental illness in a large public mental health system. *Am J Psychiatry*, 162, 370–376.
- Geschwind D.H., Flint J., (2015) Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science*, 349, 1489–1494.
- Giegling I., Hosak L., Mössner R., Serretti A., Bellivier F., Claes S., Collier D.A., Corrales A., DeLisi L.E., Gallo C., Gill M., Kennedy J.L., Leboyer M., Maier W., Marquez M., Massat I., Mors O., Muglia P., Nöthen M.M., Ospina-Duque J., Owen M.J., Propping P., Shi Y., St Clair D., Thibaut F., Cichon S., Mendlewicz J., O'Donovan M.C., Rujescu D., (2017) Genetics of schizophrenia : A consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics. *World J Biol Psychiatry*, 1–14. [10.1080/15622975.2016.1268715](https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1268715).
- Girard M., Pocklington A.J., Kavanagh D.H., Williams H.J., Dwyer S., Gormley P., Georgieva L., Rees E., Palta P., Ruderfer D.M., Carrera N., Humphreys I., Johnson J.S., Roussos P., Barker D.D., Banks E.,

- Milanova V., Grant S.G., Hannon E., Rose S.A., Chambert K., Mahajan M., Scolnick E.M., Moran J.L., Kirov G., Palotie A., McCarroll S.A., Holmans P., Sklar P., Owen M.J., Purcell S.M., O'Donovan M.C., (2014) De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature*, 506, 179–184.
- Girard S.L., Gauthier J., Noreau A., Xiong L., Zhou S., Jouan L., Dionne-Laporte A., Spiegelman D., Henrion E., Diallo O., Thibodeau P., Bachand I., Bao J.Y.J., Tong A.H.Y., Lin C.-H., Millet B., Jaafari N., Joobar R., Dion P.A., Lok S., Krebs M.-O., Rouleau G.A., (2011) Increased exonic de novo mutation rate in individuals with schizophrenia. *Nat Genet*, 43, 860–863.
- Grayson D.R., (2010) Schizophrenia and the epigenetic hypothesis. *Epigenomics*, 2, 341–344.
- Guidotti A., Auta J., Davis J.M., Di-Giorgi-Gerevini V., Dwivedi Y., Grayson D.R., Impagnatiello F., Pandey G., Pesold C., Sharma R., Uzunov D., Costa E., DiGiorgi Gerevini V., (2000) Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder : a postmortem brain study. *Arch Gen Psychiatry*, 57, 1061–1069.
- Han J., Sarkar A., Gage F.H., (2015) MIR137 : big impacts from small changes. *Nat Neurosci*, 18, 931–933.
- Harrison G., Hopper K., Craig T., Laska E., Siegel C., Wanderling J., Dube K.C., Ganey K., Giel R., Heiden W an D., Holmberg S.K., Janca A., Lee P.W.H., León C.A., Malhotra S., Marsella A.J., Nakane Y., Sartorius N., Shen Y., Skoda C., Thara R., Tsirkin S.J., Varma V.K., Walsh D., Wiersma D., (2001) Recovery from psychotic illness : a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry*, 178, 506–517.
- Higgins J., Gore R., Gutkind D., Mednick S.A., Parnas J., Schulsinger F., Cannon T.D., (1997) Effects of child-rearing by schizophrenic mothers : a 25-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand*, 96, 402–404.
- Hoeffding L.K., Trabjerg B.B., Olsen L., Mazin W., Sparsø T., Vangkilde A., Mortensen P.B., Pedersen C.B., Werge T., (2017) Risk of Psychiatric Disorders Among Individuals With the 22q11.2 Deletion or Duplication : A Danish Nationwide, Register-Based Study. *JAMA Psychiatry*, 74, 282–290.
- Homann O.R., Misura K., Lamas E., Sandrock R.W., Nelson P., McDonough S.I., DeLisi L.E., (2016) Whole-genome sequencing in multiplex families with psychoses reveals mutations in the SHANK2 and SMARCA1 genes segregating with illness. *Mol Psychiatry*, 21, 1690–1695.
- Hor K., Taylor M., (2010) Suicide and schizophrenia : a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol*, 24, 81–90.
- Huang H.-S., Matevossian A., Whittle C., Kim S.Y., Schumacher A., Baker S.P., Akbarian S., (2007) Prefrontal Dysfunction in Schizophrenia Involves Mixed-Lineage Leukemia 1-Regulated Histone Methylation at GABAergic Gene Promoters. *J Neurosci*, 27, 11254–11262.
- Issidorides M.R., Stefanis C.N., Varsou E., Katsorichis T., (1975) Altered chromatin ultrastructure in neutrophils of schizophrenics. *Nature*, 258, 612–614.
- Kahn R.S., Sommer I.E., Murray R.M., Meyer-Lindenberg A., Weinberger D.R., Cannon T.D., O'Donovan M., Correll C.U., Kane J.M., van Os J., Insel T.R., (2015) *Nat Rev Dis Primers*, 1, 15067.
- Kebir O., Chaumette B., Fatjó-Vilas M., Ambalavanan A., Ramoz N., Xiong L., Mouaffak F., Millet B., Jaafari N., DeLisi L.E., Levinson D., Joobar R., Fañanás L., Rouleau G., Dubertret C., Krebs M.-O., (2014) Family-based association study of common variants, rare mutation study and epistatic interaction detection in HDAC genes in schizophrenia. *Schizophr Res*, 160, 97–103.
- Kebir O., Chaumette B., Rivollier F., Miozzo F., Lemieux Perreault L.P., Barhdadi A., Provost S., Plaze M., Bourgin J., ICAAR team, Gaillard R., Mezger V., Dubé M.-P., Krebs M.-O., (2017) Methyloomic changes during conversion to psychosis. *Mol Psychiatry*, 22, 512–518.
- Kleefstra T., Schenck A., Kramer J.M., van Bokhoven H., (2014) The genetics of cognitive epigenetics. *Neuropharmacology*, 80, 83–94.
- Krebs M.O., Bellon A., Mainguy G., Jay T.M., Frieling H., (2009) One-carbon metabolism and schizophrenia : current challenges and future directions. *Trends Mol Med*, 15, 562–570.
- Krebs M.-O., (2015) *Signes précoces des schizophrénies*. Dunod, Paris. Available at : <https://www.dunod.com/sciences-humaines-et-sociales/signes-precoces-schizophrenies>. Accessed December 13, 2015.
- Kringlen E., Cramer G., (1989) Offspring of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 46, 873–877.
- Laird P.W., (2010) Principles and challenges of genome-wide DNA methylation analysis. *Nat Rev Genet*, 11, 191–203.
- Laurens K.R., Luo L., Matheson S.L., Carr V.J., Raudino A., Harris F., Green M.J., (2015) Common or distinct pathways to psychosis? A systematic review of evidence from prospective studies for developmental risk factors and antecedents of the schizophrenia spectrum disorders and affective psychoses. *BMC Psychiatry*, 15, 205.
- Marwaha S., Johnson S., (2004) Schizophrenia and employment - a review. *Psychiatr Epidemiol*, 39, 337–349.
- Matriciano F., Tueting P., Dalal I., Kadriu B., Grayson D.R., Davis J.M., Nicoletti F., Guidotti A., (2013) Epigenetic modifications of GABAergic interneurons are associated with the schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice. *Neuropharmacology*, 68, 184–194.
- Merico D., Costain G., Butcher N.J., Warnica W., Ogura L., Alfred S.E., Brzustowicz L.M., Bassett A.S., (2014) MicroRNA Dysregulation, Gene Networks, and Risk for Schizophrenia in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Front Neurol*, 5, 238.
- Mill J., Tang T., Kaminsky Z., Khare T., Yazdanpanah S., Bouchard L., Jia P., Assadzadeh A., Flanagan J., Schumacher A., Wang S.-C., Petronis A., (2008)

- Epigenomic Profiling Reveals DNA-Methylation Changes Associated with Major Psychosis. *Am J Hum Genet*, 82, 696–711.
- Millan M.J., (2013) An epigenetic framework for neurodevelopmental disorders : from pathogenesis to potential therapy. *Neuropharmacology*, 68, 2–82.
- Modinos G., Iyegbe C., Prata D., Rivera M., Kempton M.J., Valmaggia L.R., Sham P.C., van Os J., McGuire P., (2013) Molecular genetic gene-environment studies using candidate genes in schizophrenia : A systematic review. *Schizophr Res*, 150, 356–365.
- Nishioka M., Bundo M., Koike S., Takizawa R., Kakiuchi C., Araki T., Kasai K., Iwamoto K., (2013) Comprehensive DNA methylation analysis of peripheral blood cells derived from patients with first-episode schizophrenia. *J Hum Genet*, 58, 91–97.
- Niwa M., Jaaro-Peled H., Tankou S., Seshadri S., Hikida T., Matsumoto Y., Cascella N.G., Kano S., Ozaki N., Nabeshima T., Sawa A., (2013) Adolescent stress-induced epigenetic control of dopaminergic neurons via glucocorticoids. *Science*, 339, 335–339.
- Numata S., Kinoshita M., Tajima A., Nishi A., Imoto I., Ohmori T., (2015) Evaluation of an association between plasma total homocysteine and schizophrenia by a Mendelian randomization analysis. *BMC Med Genet*, 16, 54.
- Peerbooms O.L.J., van Os J., Drukker M., Kenis G., Hoogveld L., MTHFR in Psychiatry Group, de Hert M., Delespaul P., van Winkel R., Rutten B.P.F., (2011) Meta-analysis of MTHFR gene variants in schizophrenia, bipolar disorder and unipolar depressive disorder : evidence for a common genetic vulnerability? *Brain Behav Immun*, 25, 1530–1543.
- Petronis A., Gottesman I.I., Kan P., Kennedy J.L., Basile V.S., Paterson A.D., Pependikyte V., (2003) Monozygotic twins exhibit numerous epigenetic differences : clues to twin discordance? *Schizophr Bull*, 29, 169–178.
- Petronis A., (2004) The origin of schizophrenia : genetic thesis, epigenetic antithesis, and resolving synthesis. *Biol Psychiatry*, 55, 965–970.
- Power R.A., Verweij K.J.H., Zuhair M., Montgomery G.W., Henders A.K., Heath A.C., Madden P.A., Medland S.E., Wray N.R., Martin N.G., (2014) Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis. *Mol Psychiatry*, 19, 1201–1204.
- Purcell S.M., Moran J.L., Fromer M., Ruderfer D., Solovieff N., Roussos P., O'Dushlaine C., Chambert K., Bergen S.E., Kähler A., Duncan L., Stahl E., Genovese G., Fernández E., Collins M.O., Komiya N.H., Choudhary J.S., Magnusson P.K.E., Banks E., Shakir K., Garimella K., Fennell T., DePristo M., Grant S.G.N., Haggarty S.J., Gabriel S., Scolnick E.M., Lander E.S., Hultman C.M., Sullivan P.F., McCarroll S.A., Sklar P., (2014) A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature*, 506, 185–190.
- Ray-Gallet D., Gérard A., Polo S., Almouzni G., (2005) Variations sur le thème du « code histone ». *MS Médecine Sci*, 21, 384–389.
- Rees E., Kirov G., Sanders A., Walters J.T.R., Chambert K.D., Shi J., Szatkiewicz J., O'Dushlaine C., Richards A.L., Green E.K., Jones I., Davies G., Legge S.E., Moran J.L., Pato C., Pato M., Genovese G., Levinson D., Duan J., Moy W., Göring H.H.H., Morris D., Cormican P., Kendler K.S., O'Neill F.A., Riley B., Gill M., Corvin A., Wellcome Trust Case Control Consortium, Craddock N., Sklar P., Hultman C., Sullivan P.F., Gejman P.V., McCarroll S.A., O'Donovan M.C., Owen M.J., (2014) Evidence that duplications of 22q11.2 protect against schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 19, 37–40.
- Regier D.A., Kuhl E.A., Kupfer D.J., (2013) The DSM-5 : Classification and criteria changes. *World Psychiatry*, 12, 92–98.
- Rice D.P., (1999) The economic impact of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 1, 4-6 ; discussion 28-30.
- Rivollier F., Chaumette B., Bendjemaa N., Chayet M., Millet B., Jaafari N., Barhdadi A., Lemieux Perreault L.-P., Provost S., Dubé M.-P., Gaillard R., Krebs M.-O., Kebir O., (2017) Methylomic changes in individuals with psychosis, prenatally exposed to endocrine disrupting compounds : Lessons from diethylstilbestrol. *PLoS One*, 12, e0174783.
- Rivollier F., Lotersztajn L., Chaumette B., Krebs M.-O., Kebir O., (2014) [Epigenetics of schizophrenia : a review]. *L'Encéphale*, 40, 380–386.
- Robinson D.G., Woerner M.G., McMeniman M., Mendelowitz A., Bilder R.M., (2004) Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, 161, 473–479.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014) Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511, 421–427.
- Serret S., Thümmel S., Dor E., Vesperini S., Santos A., Askenazy F., (2015) Lithium as a rescue therapy for regression and catatonia features in two SHANK3 patients with autism spectrum disorder : case reports. *BMC Psychiatry*, 15, 107.
- Shields J., Gottesman I.I., (1972) Cross-national diagnosis of schizophrenia in twins. The heritability and specificity of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 27, 725–730.
- Singh T., Kurki M.I., Curtis D., Purcell S.M., Crooks L., McRae J., Suvisaari J., Chheda H., Blackwood D., Breen G., Pietiläinen O., Gerety S.S., Ayub M., Blyth M., Cole T., Collier D., Coombes E.L., Craddock N., Daly M.J., Danesh J., DiForti M., Foster A., Freimer N.B., Geschwind D., Johnstone M., Joss S., Kirov G., Körkkö J., Kuismin O., Holmans P., Hultman C.M., Iyegbe C., Lönnqvist J., Männikkö M., McCarroll S.A., McGuffin P., McIntosh A.M., McQuillin A., Moilanen J.S., Moore C., Murray R.M., Newbury-Ecob R., Ouwehand W., Paunio T., Prigmore E.,

- Rees E., Roberts D., Sambrook J., Sklar P., Clair D.S., Veijola J., Walters J.T.R., Williams H., Swedish Schizophrenia Study, INTERVAL Study, DDD Study, UK10 K Consortium, Sullivan P.F., Hurles M.E., O'Donovan M.C., Palotie A., Owen M.J., Barrett J.C. (2016) Rare loss-of-function variants in SETD1A are associated with schizophrenia and developmental disorders. *Nat Neurosci*, [10.1038/nn.4267](https://doi.org/10.1038/nn.4267).
- Sun E., Shi Y., (2015) MicroRNAs : Small molecules with big roles in neurodevelopment and diseases. *Exp Neurol*, *268*, 46–53.
- Teroganova N., Girshkin L., Suter C.M., Green M.J., (2016) DNA methylation in peripheral tissue of schizophrenia and bipolar disorder : a systematic review. *BMC Genet*, *17*, 27.
- Tiihonen J., Lönnqvist J., Wahlbeck K., Klaukka T., Niskanen L., Tanskanen A., Haukka J., (2009) 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia : a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*, *374*, 620–627.
- van Os J., Kenis G., Rutten B.P.F., (2010) The environment and schizophrenia. *Nature*, *468*, 203–212.
- Veldic M., Caruncho H.J., Liu W.S., Davis J., Satta R., Grayson D.R., Guidotti A., Costa E., (2004) DNA-methyltransferase 1 mRNA is selectively overexpressed in telencephalic GABAergic interneurons of schizophrenia brains. *Proc Natl Acad Sci USA*, *101*, 348–353.
- Waddington C., (1957) *Strategy of the Genes*. Allen and Unwin, London.
- Walton E., Hass J., Liu J., Roffman J.L., Bernardoni F., Roessner V., Kirsch M., Schackert G., Calhoun V., Ehrlich S., (2016) Correspondence of DNA Methylation Between Blood and Brain Tissue and Its Application to Schizophrenia Research. *Schizophr Bull*, *42*, 406–414.
- Wolffe A.P., Matzke M.A., (1999) Epigenetics : regulation through repression. *Science*, *286*, 481–486.
- Wray N.R., Lee S.H., Mehta D., Vinkhuyzen A.A.E., Dudbridge F., Middeldorp C.M., (2014) Research review : Polygenic methods and their application to psychiatric traits. *J Child Psychol Psychiatry*, *55*, 1068–1087.
- Zheutlin A.B., Jeffries C.D., Perkins D.O., Chung Y., Chekroud A.M., Addington J., Bearden C.E., Cadenhead K.S., Cornblatt B.A., Mathalon D.H., McGlashan T.H., Seidman L.J., Walker E.F., Woods S.W., Tsuang M., Cannon T.D., (2017) The Role of microRNA Expression in Cortical Development During Conversion to Psychosis. *Neuropsychopharmacol*, [10.1038/npp.2017.34](https://doi.org/10.1038/npp.2017.34).