



HAL
open science

Une approche neurodéveloppementale dans la compréhension de l'étiopathogénie des conduites suicidaires

Bojan Mirkovic

► **To cite this version:**

Bojan Mirkovic. Une approche neurodéveloppementale dans la compréhension de l'étiopathogénie des conduites suicidaires. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00746714

HAL Id: dumas-00746714

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00746714>

Submitted on 29 Oct 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2012

N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

MIRKOVIC Bojan

Né le 18.08.1980 A Jagodina (SERBIE)

Présentée et soutenue publiquement le : 12 juillet 2012

**UNE APPROCHE NEURODEVELOPPEMENTALE DANS LA
COMPREHENSION DE L'ETIOPATHOGENIE DES CONDUITES
SUICIDAIRES**

PRESIDENTE DU JURY : Professeur Priscille GERARDIN

DIRECTEUR DE THESE : Professeur Priscille GERARDIN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2011 - 2012
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN :	Professeur Pierre FREGER
ASSESEURS :	Professeur Michel GUERBET Professeur Benoit VEBER Professeur Pascal JOLY Professeur Bernard PROUST
DOYENS HONORAIRES :	Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. FIGUET - C. THUILLEZ
PROFESSEURS HONORAIRES :	MM. M-PAUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENCOZIO - J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - DESHAYES - C. FESSARD - J.P.FILLASTRE - P.FRIGOT - J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - E. LAUMONIER - Ph. LAURET - M. LE FUR - J.P. LEMERCIER - J.P. LEMOINE - M^{lle} MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - F. PASQUIS - H.FIGUET - M.SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF - TESTART - J.M. THOMINE - C. THUILLEZ - P.TRON - C. WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeiya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Gty BONMARCHAND	HCN	Reanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER (<i>Surnombre</i>)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HR	Pneumologie

M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe DENIS (Surnombre)	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatologie – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOET	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET (<i>Surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatologie - Gastro
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique

M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Eric VERIN	HCN	Physiologie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ

UFR Anglais

Mme Michèle GUIGOT

UFR Sciences humaines - Techniques d'expression

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Marc VASSE (PU-PH)	Hématologie
M. Jean-Marie VAUGEOIS (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mme Martine PESTEL-CARON (MCU-PH)	Microbiologie
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mlle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mlle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique

M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Anne-Marie ANZELLOTTI	Anglais
----------------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Bérénice COQUEREL	Chimie Analytique
M. Johann PELTIER	Microbiologie

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup HERMIL UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINCILBER UFR Médecine générale

M. Alain MERCIER UFR Médecine générale

M. Philippe NGUYEN THANH UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel LEFEBVRE UFR Médecine générale

Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse THUEUX UFR Médecine générale

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CRMPE - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

BB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Bruyères

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M. Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mlle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Lote FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
M. Jean-Louis PONS	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH

Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE

Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 614)

M. Antoine OUVRARD-PASCAUD

Physiologie (Unité Inserm 644)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Mario TOSI

Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 614)

M. Serguei FETISSOV

Physiologie (Groupe ADEN)

Mme Su RUAN

REMERCIEMENTS

Je remercie le Dr Samuel, le Dr Guillin, le Dr Fouldrin, le Dr Taleb et les Professeurs Cohen et Gérardin de m'avoir accueilli dans leur service et de m'avoir permis de bénéficier de leur enseignement.

Je remercie le Pr Marguet et le Pr Bachy, le Dr Fouldrin et le Dr Samuel de me faire l'honneur d'être membres du jury et le Pr Gérardin d'avoir accepté de le présider.

Je remercie le Dr Samuel de m'avoir transmis le goût pour la clinique et le Dr Guillin pour m'avoir appris la rigueur scientifique.

Je remercie chaleureusement le Pr Gérardin, d'une part, d'avoir dirigé ce travail ainsi que pour sa disponibilité, ses conseils et son expérience qui m'ont été précieux et, d'autre part, de m'avoir donné l'envie de m'orienter vers la pédopsychiatrie.

Je remercie mes parents, ma mère pour son soutien inconditionnel, mon frère pour sa disponibilité et j'ai une pensée pour mon grand-père, qui aurait tant aimé être présent ce jour.

Je remercie mes amis de fac Nat, Mic, Jo, Poulin, Rabah, Rabu, Aude, Gladys pour tous ces bons moments passés ensemble et pour ceux à venir...

À B. Revial....

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

U.F.R MEDECINE ET PHARMACIE DE ROUEN.....	2
REMERCIEMENTS.....	12
SOMMAIRE.....	15
Table des illustrations.....	18
Table des tableaux.....	18
Table des graphiques.....	19
INTRODUCTION.....	20
PREMIERE PARTIE.....	22
I. RAPPELS EPIDEMIOLOGIQUES	22
1. Données générales relatives au suicide en France.....	22
2. Données relatives au suicide adolescents en France.....	23
3. Données relatives aux tentatives de suicide chez les adolescents	24
3.1. Les enquêtes en population générale.....	24
a. Enquête Baromètre Santé.....	24
b. Enquêtes Inserm.....	25
3.2. Les enquêtes en population clinique.....	26
a. Hospitalisations pour tentative de suicide.....	26
b. Réseau Sentinelle.....	28
II. UNE APPROCHE DEVELOPPEMENTALE DANS LA COMPREHENSION DES TROUBLES PSYCHOPATHOLOGIQUES DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT.....	29
1. Introduction à la psychopathologie développementale.....	29
2. L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien.....	32
2.1 Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien.....	32
2.2 Etudes dynamiques.....	33
a. Les faux positifs.....	34
b. Les faux négatifs.....	34

c. Les facteurs techniques	34
3. Conclusion.....	35
DEUXIEME PARTIE	36
FACTEURS DE RISQUE ET DE PROTECTION ASSOCIES AUX CONDUITES SUICIDAIRES	36
1. Les facteurs de risque.....	36
1.1 Facteurs de risque précipitant ou proximaux.....	36
1.2 Facteurs de risque prédisposant ou distaux.....	38
a. Adversité précoce et risque suicidaire.....	38
2. Les facteurs de maintien.....	41
3. Les facteurs protecteurs	42
TROISIEME PARTIE	44
I. MODIFICATIONS NEUROBIOLOGIQUES ET ADVERSITE ENVIRONNEMENTALE DANS L'ENFANCE.....	44
1. Généralités	44
2. L'épigénétique.....	44
2.1 Le support des modifications épigénétiques.....	45
a. La chromatine.....	45
b. Le nucléosome.....	47
c. Les histones.....	48
2.2 Les principaux mécanismes épigénétiques.....	49
a. Les facteurs de remodelage	49
b. Les modifications post traductionnelles.....	49
c. Les modifications post transcriptionnelles	50
2.3 Conclusion	52
3. Environnement et modifications épigénétiques	53
3.1 Généralités	53
3.2 L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien.....	54
3.2.1 Etudes chez l'animal.....	54

3.2.2 Etudes chez l'homme.....	61
3.2.3 Expérience précoces négatives et conduites suicidaires.....	64
a. Au niveau de l'hypophyse.....	64
b. Au niveau du noyau paraventriculaire.....	65
c. Au niveau du cortex frontal et autres régions.....	66
3.3 Neurotrophines.....	69
3.3.1 Généralités.....	69
3.3.2 Les récepteurs.....	70
3.3.3 Mode d'action.....	71
3.4 Un exemple : le BDNF (<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>).....	72
3.4.1 Etudes chez l'animal.....	72
3.4.2 Etudes chez l'homme.....	74
a. BDNF et adversité précoce.....	76
b. BDNF et dépression.....	77
c. BDNF et conduites suicidaires.....	79
II. LES PHENOTYPES EMOTIONNELS ET COMPORTEMENTAUX : MEDIATEURS DE LA RELATION ENTRE EVENEMENTS DE VIE STRESSANTS PRECOCES ET RISQUE SUICIDAIRE.....	82
1. Généralités	82
2. Phénotypes émotionnels et comportementaux.....	82
3. Phénotypes cognitifs.....	84
CONCLUSION.....	86
RESUME.....	88
MOTS CLES.....	88
LISTE DES ABREVIATIONS.....	89
BIBLIOGRAPHIE.....	90

Table des illustrations :

Illustration 1 : Représentation schématique de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (p37).

Illustrations 2a et 2b: Représentation schématique des changements conformationnels de la chromatine (p55)

Illustration 2 c : Représentation schématique des modifications de la chromatine (p57).

Illustration 3 : Exemple de la régulation du remodelage chromatinien par des réactions intracellulaires en cascade (p61).

Illustration 4 : Représentation schématique (p68).

Illustration 5: A proposed model for maternal programming of GR epigenetic states (p69).

Illustration 6 : Réversibilité de la programmation maternelle de l'expression de GR et de la réaction au stress (p70).

Illustration 7 : Représentation schématique des fonctions des facteurs neurotrophiques (p84).

Illustration 8 : Structure des récepteurs TrK et p75NTR (p85).

Illustration 9 : Les liaisons ligands récepteurs des facteurs neurotrophiques (p86).

Table des tableaux :

Tableau 1 : Principaux facteurs de risque associés aux comportements suicidaires chez les adolescents (p41).

Tableau 2: Association entre EDM à 21 ans et les soins en couveuse (Odds ratios ajusté), en contrôlant le sexe, les conditions obstétricales et périnatales (Modèle I), l'adversité familiale (Modèle II), le diagnostic de dépression chez la mère vie entière (Modèle III) (p48).

Table des graphiques :

Graphique 1 : Taux de suicide pour 100. 000 habitants selon le sexe et l'âge en 2007 (p24).

Graphique 2 : Evolution des décès par suicide chez les adolescents et jeunes adultes de 1980 à 2007 (p26).

Graphique 3 : Prévalence des tentatives de suicide au cours de 12 derniers mois selon le sexe et l'âge (15-75 ans)*, France, 2010 (p28).

Graphique 4 : Taux d'hospitalisation pour TS par sexe et classe d'âge pour 10.000 habitants. France, 2004-2007 (p30).

Graphique 5 : Interactions entre la fréquence des abus, l'identité de l'abuseur et TS (p. 46).

Graphique 6 : La maltraitance infantile diminue l'expression du gène BDNF dans le cortex préfrontal, à l'âge adulte (p89).

Graphique 7 : Les valeurs moyennes des concentrations sériques de BDNF dans le groupe des sujets déprimés sans co-morbidité anxieuse (p92).

Graphique 8 : Taux sérique du BDNF (p95).

INTRODUCTION

Le suicide constitue un problème majeur de santé publique dans toutes les sociétés. Les données statistiques des instances internationales nous montrent que, chaque année, d'avantage de personnes meurent de suicide que des homicides et de toutes les guerres réunies, *United Nations 2009* (1). Selon l'OMS, on compte près de 3.000 suicides par jour dans le monde et pour chaque personne qui met fin à ses jours, on en compte une vingtaine, ou davantage, qui tentent de se suicider, *OMS 2011* (2).

Ce constat est d'autant plus alarmant qu'il s'agit d'une cause de décès évitable quand il existe une prise en charge adaptée.

Concernant les conduites suicidaires des enfants et des adolescents, le suicide représente la deuxième cause de mortalité en France, après les accidents. A cet âge, l'énigme du suicide se double pour certains d'une incompréhension, pour d'autres d'un scandale, avec parfois des contre-attitudes négatives de la part des adultes, compliquant la prise en charge.

Le suicide est un phénomène complexe. Il constitue l'extrême d'un continuum qu'on appelle communément les conduites suicidaires (*Suicidal Behaviors*). Il convient de distinguer dans le champ des conduites suicidaires : les idées suicidaires, les intentions suicidaires, les passages à l'acte suicidaire, et le suicide, même s'ils sont bien entendu liés.

Il est largement admis que les mécanismes étiopathogéniques des comportements suicidaires sont multiples : bio-psycho-sociaux.

Les données de la psychopathologie développementale montrent que le développement normal ou pathologique de chaque individu se joue à l'intersection entre deux réalités. D'une part, les caractéristiques neurobiologiques, génétiques, cognitives et affectives et, d'autre part, l'environnement du sujet au sens large, à savoir ses relations familiales et sociales, sa langue, sa culture.

Séparer ces réalités peut parfois faciliter leur description, mais conduit à un dualisme stérile, parce que ces réalités s'influencent mutuellement et s'expriment uniquement en rapport l'une avec l'autre.

Dans la première partie de ce travail, après un rappel des données épidémiologiques, nous développerons les fondements de l'approche développementale dans l'étiopathogénie des troubles psychiatriques de l'enfant et de l'adolescent.

Dans la seconde partie, nous aborderons les conduites suicidaires à travers une perspective nouvelle associant à l'analyse des facteurs de risque celle des facteurs protecteurs. Nous

insisterons sur les facteurs de risque distaux, en particulier les événements de vie stressants durant l'enfance.

L'idée répandue selon laquelle les gènes sont les déterminants principaux du comportement humain est confrontée à toute une série de recherches qui tendent à montrer que le stress éprouvé dans la petite enfance et l'âge préscolaire est susceptible de modifier en profondeur l'expression des gènes impliqués dans le comportement suicidaire.

La majorité des troubles psychiatriques n'est pas due à la mutation d'un seul gène. Le modèle généralement accepté et considéré quant au déterminisme génétique des maladies multifactorielles est un modèle polygénique impliquant un grand nombre de variants, chacun contribuant à une faible modulation du risque. Par ailleurs, l'expression de ces gènes peut être influencée par différents mécanismes neurobiologiques. Les changements neurobiologiques durables induits par les événements de vie stressants intervenant tôt dans la vie ont d'abord été étudiés en biologie animale. Les modèles animaux ont permis de mettre en évidence les mécanismes épigénétiques comme les médiateurs de ces modifications moléculaires.

Des études récentes ont montré que les mécanismes épigénétiques régulant l'expression des gènes, sans altérer la séquence de l'ADN, ont été impliqués dans la régulation des comportements pathologiques complexes, comme les conduites suicidaires.

Nous développerons dans la troisième partie ces mécanismes neurobiologiques impliqués dans les modifications épigénétiques induites par l'environnement. Nous nous sommes intéressés plus précisément à l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien et aux neurotrophines comme le BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor).

Enfin, nous avons essayé de répertorier, puis de discuter, les données de la littérature récente qui suggèrent que ces changements neurobiologiques peuvent aider à expliquer le développement d'émotions, de cognitions et de comportements stables – communément appelés « traits de personnalité » – , qui participent, à leur tour, à l'augmentation du risque suicidaire.

Comment ces modifications permanentes du comportement peuvent-elles se produire ? Il y a là tout un nouveau champ de recherches, qui s'ouvre à peine et qui en même temps soulève de nombreuses questions, auxquelles nous essayerons de répondre au regard des travaux les plus récents : L'environnement est-il susceptible de modifier l'état épigénomique d'un sujet ? Quelles sont les principales voies de régulation épigénétique ? Ces modifications sont-elles réversibles ? Sont-elles transmissibles aux générations suivantes ? Quelle peut être leurs implications dans la genèse des conduites suicidaires ?

PREMIERE PARTIE

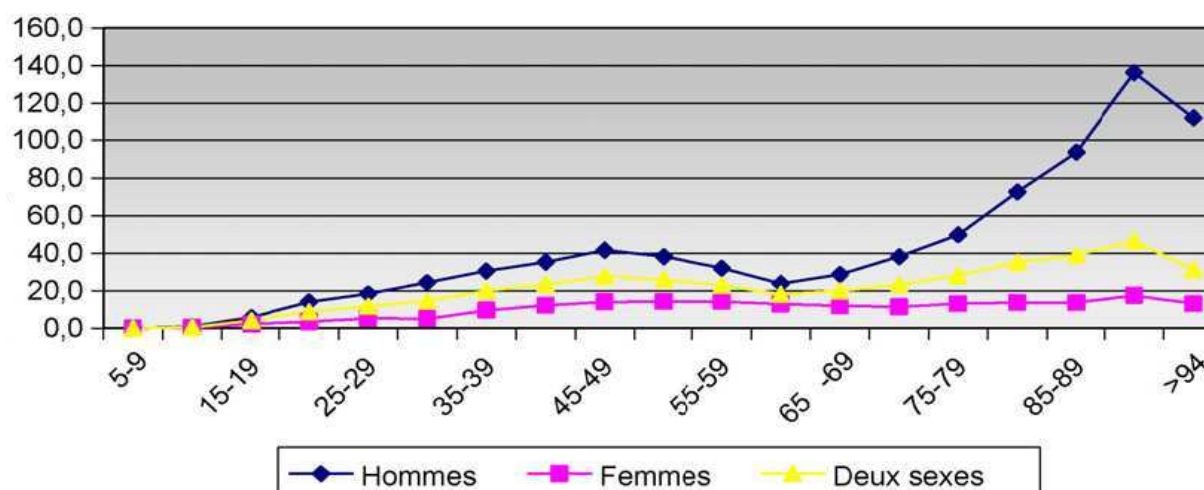
I : RAPPELS EPIDEMIOLOGIQUES

1. Données générales relatives au suicide en France

Le taux de suicide a augmenté de 60 % au cours des cinquante dernières années dans le monde (3). Cet accroissement a été particulièrement marqué dans les pays en développement. Si les suicides figurent désormais parmi les trois premières causes de décès chez les jeunes âgés de 15 à 24 ans, dans le monde, la majorité des suicides concerne les adultes et les personnes âgées de 60 ans et plus.

Au cours de l'année 2007, en France métropolitaine, il y a eu 520.535 décès enregistrés toutes causes confondues. Le nombre de décès par suicide s'élève à 10.122, soit un taux de 16,4/100.000 habitants (4). Ces suicides concernent 7.418 hommes (taux : 24,8/100.000) et 2.704 femmes (taux : 8,5/100.000). Cette surreprésentation masculine est présente dans toutes les tranches d'âge.

Graphique 1 : Taux de suicide pour 100.000 habitants selon le sexe et l'âge en 2007.



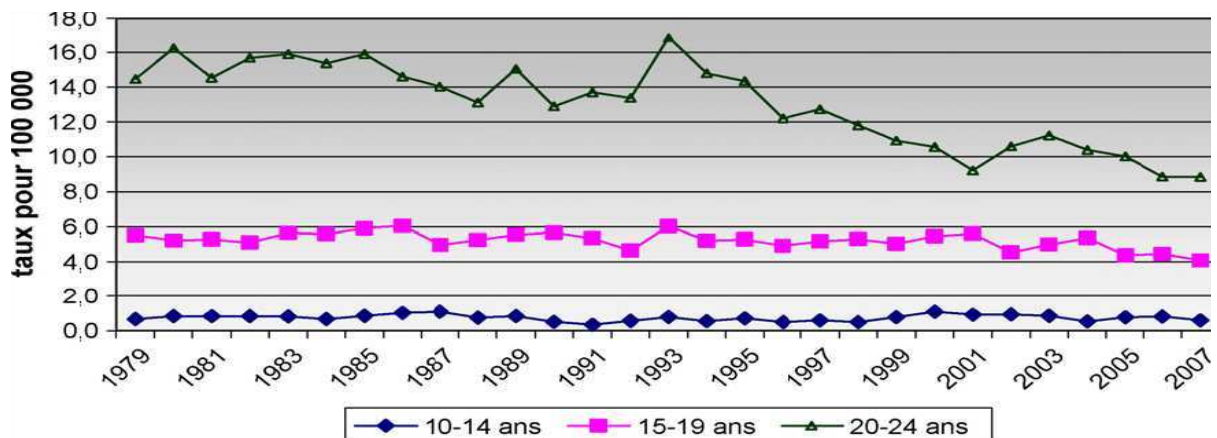
Source : CépiDc

Le taux de décès par suicide des 15-19 ans est de 4,1/100.000. Ce taux augmente régulièrement jusqu'à environ 45 ans pour se situer à 27,6/100.000 chez les 45-49 ans. Après une baisse relative des taux de suicide entre 45 et 75 ans, il est noté, uniquement chez les hommes, une franche augmentation. Le taux de 136,3/100.000 est ainsi atteint chez les hommes de 90 à 94 ans.

2. Données relatives au suicide adolescents en France

Les données épidémiologiques récentes ont montré que le taux de suicide des jeunes âgés de 15 à 19 ans est de 4,1/100.000 habitants (5). Ce taux est relativement stable depuis la fin des années 1970. Il oscille entre 4 et 6/100.000. On constate une grande disparité entre les pays européens : Lituanie 15,9, Espagne 1,4, pour une moyenne européenne des 27 à 5/100.000 (6). Contrairement à un sentiment global d'augmentation du nombre de suicides des plus jeunes, en partie due à une sur-médiatisation, le suicide chez les 10-14 ans varie en réalité entre 0,5 et 1,5/100.000 depuis 30 ans. En revanche, parmi les 19-24 ans, la mortalité par suicide est plus importante. Cela est dû en partie au fait que les facteurs de risque, comme la dépression ou la consommation de toxiques, augmentent avec l'âge. Cependant, c'est la tranche d'âge où la diminution du taux de suicide est la plus spectaculaire : de 16,1 en 1979 à 8,5 en 2007. Il n'en reste pas moins que le suicide représente la deuxième cause de mortalité chez les 15-19 ans, après les accidents, ce qui constitue toujours un enjeu majeur de santé publique.

Graphique 2 : Evolution des décès par suicide chez les adolescents et jeunes adultes de 1980 à 2007.



Source : Inserm CépiDc

3. Données relatives aux tentatives de suicide chez les adolescents

Les données concernant les tentatives de suicide (TS) sont plus difficiles à établir. Il y a une tendance générale à l'augmentation en France et en Europe. On retrouve habituellement une estimation autour de 160.000 TS par an. Le taux moyen est de 145/100.000, mais peut atteindre près de 600/100.000 chez les jeunes filles de 15-19 ans (5).

Il existe deux types d'études épidémiologiques concernant les tentatives de suicide :

- les enquêtes sur les lieux de soins, en population clinique (hospitalisations, consultations, réseau Sentinelle) ;
- les enquêtes en population générale (Baromètre, Inserm).

3.1. Les enquêtes en population générale

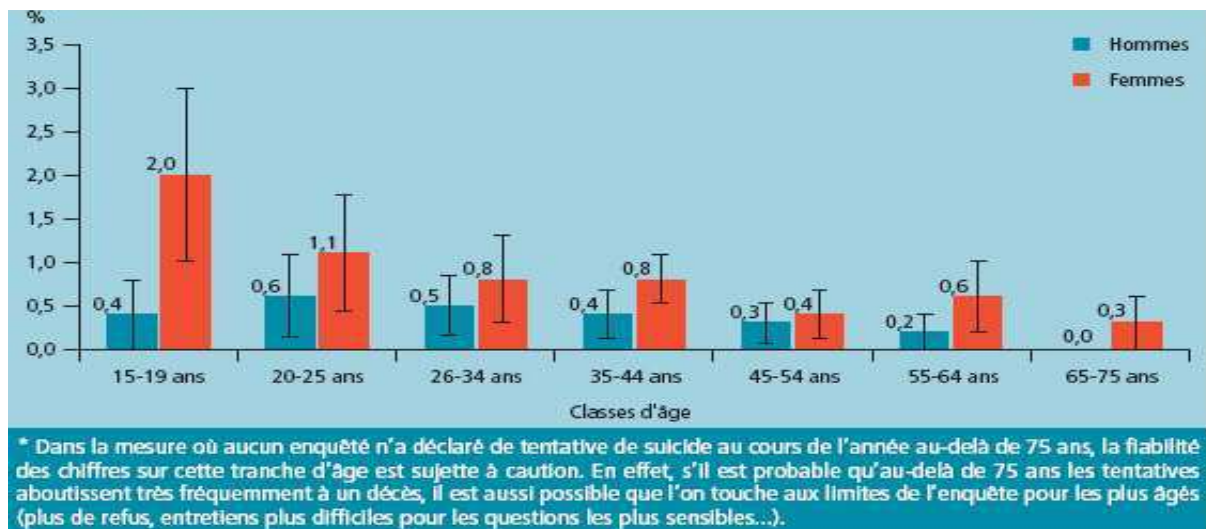
3.1.1 Les enquêtes Baromètre Santé

Le Baromètre Santé est une enquête téléphonique qui porte sur les connaissances, les attitudes et les comportements en matière de santé des personnes résidant en France. Sa répétition dans le temps permet de suivre les évolutions pour chaque thématique étudiée. Il a été conçu par le Comité français d'éducation pour la santé (CFES) devenu aujourd'hui l'Institut national de prévention et d'éducation à la santé (INPES). Le premier Baromètre Santé date de 1992 et ne concernait que les adultes. En 1998-1999, un premier Baromètre Santé jeunes (12-19 ans) a été réalisé par Arènes J. et al. (7). Les trois Baromètre Santé suivants (2000, 2005 et 2010) sondaient dans le même temps les 12-75 ans (8,9,10). Les données chez l'adolescent concernent donc les 15-19 ans. Les questions portent sur l'existence ou non d'idées suicidaires sur les 12 derniers mois, sur un éventuel antécédent de tentative de suicide au cours de la vie et sur la proportion d'hospitalisation en cas de tentative de suicide. Sur ce dernier point, il est à noter que la question posée était « êtes-vous allé à l'hôpital » ce qui ne préjuge aucunement d'une hospitalisation. Ces résultats ne reflètent que la partie « émergée » du phénomène. En effet, ces enquêtes en population générale ont montré que 25,5% des 15-19 ans ayant fait une tentative de suicide n'ont pas consulté pour ce motif.

D'après Beck F, et al. 2011(10) en 2010, 5,5% des 15-85 ans déclarent avoir tenté de se suicider au cours de leur vie (7,6% des femmes et 3,2% des hommes) et 0,5% au cours des 12 derniers mois. Les femmes sont en proportion plus nombreuses (0,7%) que les hommes

(0,3%) à déclarer avoir tenté de se suicider au cours des 12 derniers mois. La prévalence des tentatives de suicide au cours des 12 derniers mois variait également en fonction de l'âge (Graphique 3). Elle est plus élevée entre 20 et 25 ans chez les hommes (0,6%) et entre 15 et 19 ans chez les femmes (2,0%). Le taux de TS au cours des 12 derniers mois tend ensuite à diminuer avec l'âge.

Graphique 3 : Prévalence des tentatives de suicide au cours de 12 derniers mois selon le sexe et l'âge (15-75 ans)*, France, 2010.



Source : BEH 47-48 / 13 décembre 2011

A titre de comparaison, l'enquête WMH (World Mental Health Survey) de l'OMS, menée dans 21 pays entre 2001 et 2007, donnait des résultats globaux de 2,0% pour la prévalence de pensées suicidaires et 0,3% pour les tentatives de suicide au cours de l'année au sein des pays développés, ce qui situait la France un peu au-dessus des autres pays au début des années 2000 (11).

3.1.2. Les enquêtes Inserm

La première grande enquête nationale concernant la santé des adolescents date de 1993, sous la direction de Marie Choquet et Sylvie Ledoux. Il s'agissait d'une enquête par auto-questionnaire auprès d'un échantillon représentatif des collégiens et lycéens français (12). Par la suite, l'Inserm, coresponsable avec l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies

(OFDT) de la partie française des enquêtes européennes Espad (Etude de la consommation d'alcool et autres toxiques auprès des jeunes en âge scolaire), a continué à surveiller d'autres paramètres de santé dont les tentatives de suicide. Ces enquêtes se déroulaient dans le cadre scolaire, par auto-questionnaire, et la formulation des questions était la même que lors de l'enquête de 1993. Les enquêtes Espad sont quadriennales et ont débuté en 1999. La dernière enquête, datée de 2007, a inclus les élèves dépendant du ministre de l'Agriculture.

De Tournemire et al. (5) rappellent qu'il pourrait être tentant de mettre bout à bout, chronologiquement, les résultats des enquêtes de l'Inserm et celles de l'Inpes. Les modalités des enquêtes rendent cependant toute comparaison impossible. Chaque méthode d'interrogation a ses avantages et ses inconvénients. L'entretien téléphonique permet, par exemple, de toucher l'élève absent de l'école ou déscolarisé ; l'auto-questionnaire passé au collège garanti plus facilement l'anonymat vis-à-vis de la famille. Une question toute simple, concernant les idées suicidaires dans les 12 derniers mois, peut conduire à des résultats fort différents selon le libellé. Ainsi, les enquêtes de l'Inserm qui proposent plusieurs items pour décrire la fréquence de ces pensées suicidaires (jamais, rarement, assez souvent, très souvent) retrouvent une prévalence des idées suicidaires très supérieure à celle notée dans les enquêtes Baromètre ou la réponse est binaire (oui/non).

3.2. Les enquêtes en population clinique

3.2.1. Les hospitalisations pour tentative de suicide

Le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) a été utilisé pour l'analyse nationale des hospitalisations pour tentative de suicide par l'équipe de Chan-Chee C. et al. (13) pour la première fois en 2011.

Le PMSI, mis en place depuis une vingtaine d'années dans tous les établissements de soins de courte durée en médecine, chirurgie et obstétrique (MCO) vise à mettre en relation les moyens de fonctionnement, l'activité médicale et les pathologies. Toutefois, les données sur les TS ne sont exploitables que depuis 2003 (14).

L'étude de Chan-Chee C. et al. (13) a pour objectif de décrire les TS ayant entraîné une hospitalisation au cours des années 2004 à 2007 dans les établissements MCO de France métropolitaine, ainsi que le risque de réadmission pour TS au cours de ces quatre années.

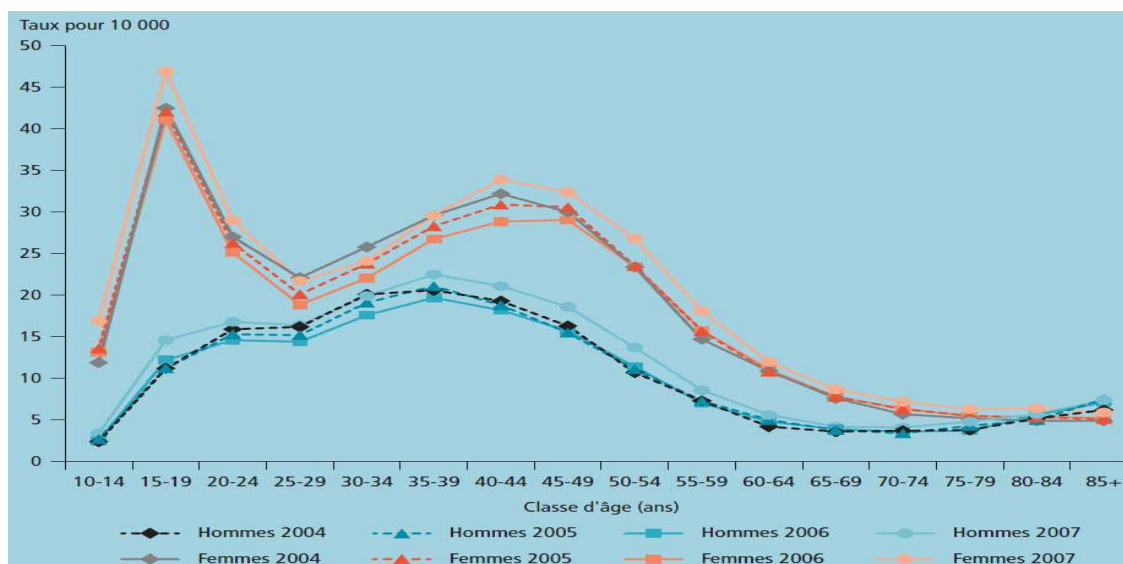
Les TS sont définies par la CIM-10 (Classification internationale des maladies de l'Organisation mondiale de la santé, dixième révision) comme une intoxication ou une lésion traumatique que s'inflige délibérément un individu. Elles sont regroupées sous les codes X60 à X84.

Le graphique 4 présente les taux selon le sexe et l'âge. Les séjours hospitaliers pour TS concernant les adolescentes de 15 à 19 ans présentaient les taux les plus élevés avoisinant 43 pour 10.000, correspondant à environ 8.300 hospitalisations pour TS par an pour cette classe d'âge. Avant 15 ans, ces taux étaient autour de 14 pour 10.000. Après 20 ans, ils diminuaient jusqu'à la classe des 25-29 ans avant de remonter jusqu'à environ 31 pour 10.000 chez les femmes de 40 à 49 ans.

Selon les régions, en 2007, les taux standardisés de séjours pour TS variaient de 6,8 pour 10.000 hommes en Alsace à 25,8 pour 10.000 hommes en Picardie et de 10,0 pour 10.000 femmes en Alsace à 42,2 pour 10.000 femmes en Picardie.

Les régions du Nord et de l'Ouest, à l'exception de l'Ile-de-France et des Pays-de-la-Loire, avaient des taux supérieurs au taux national chez les hommes et chez les femmes.

Graphique 4 : Taux d'hospitalisation pour TS par sexe et classe d'âge pour 10.000 habitants. France, 2004-2007.



Source : PMSI-MCO.

Au cours des quatre années étudiées, sur un total de 279.843 patients, 84,1% (n=235 405) ont été hospitalisés une seule fois pour TS et 15,9% des patients (n=44 438) ont effectué plusieurs séjours.

Lorsqu'il y a eu réadmission pour TS, le nombre moyen de séjours hospitaliers entre 2004 et 2007 était de 2,70 (IC95% [2,68-2,72]) sans différence significative (p=0,06) entre les hommes et les femmes. Le délai moyen entre deux séjours pour TS était de 231 jours (IC95% [229-233]) et le délai médian de 129 jours (114 jours chez les hommes et 141 jours chez les femmes). Le taux de ré-hospitalisation pour TS était globalement de 14,0% à 12 mois, 18,0% à 24 mois, 21,3% à 36 mois et 23,5% à 48 mois. Ces taux n'étaient pas différents selon le sexe. Par ailleurs, lorsqu'un patient présentait un diagnostic psychiatrique lors de l'hospitalisation index, le risque de réadmission ajusté sur le sexe et la classe d'âge était de 2,66 [2,60-2,72] (13).

Enfin, la comparaison des taux d'hospitalisation pour TS avec ceux des suicides sur la même période montre que le nombre de TS hospitalisées était environ 10 fois celui du suicide. Toutefois, si les TS concernaient principalement les femmes, les suicides étaient aux $\frac{3}{4}$ masculins tous âges confondus (15). Le ratio du nombre de TS hospitalisées rapporté au nombre de suicides atteint ainsi 5 chez les hommes et 25 chez les femmes (du fait de l'utilisation plus fréquente de méthodes hautement létales telles que les armes à feu, la noyade et la pendaison par les hommes).

3.2.2. Le Réseau Sentinelles

Le réseau Sentinelles (Inserm unité 707), créé en 1984, a pour objectif la surveillance en temps réel de plusieurs maladies et indicateurs de santé en médecine générale. Il est actuellement composé de 2 % des médecins généralistes libéraux, déclarant chaque semaine, par l'intermédiaire d'Internet, les cas vus en consultation. Les suicides et tentatives de suicide sont surveillés depuis 1999 (16). En 2008, 161 tentatives de suicide ont été déclarées, soit un taux extrapolé de 103/100.000 habitants.

II. UNE APPROCHE DEVELOPPEMENTALE DANS LA COMPREHENSION DES TROUBLES PSYCHOPATHOLOGIQUES DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT

1. Introduction à la psychopathologie développementale

La psychopathologie développementale n'est pas une théorie en soi. Wenar C. et Kerig P. (17) la caractérisent comme « une entreprise intégrative qui associe différentes perspectives théoriques dans un même cadre pour comprendre le développement de la personne dans sa globalité ». Ce cadre intègre ainsi des perspectives théoriques et de recherche aussi bien biologiques que psychologiques, cognitives, comportementales et sociologiques. Chacune de ces perspectives contribue à notre compréhension du développement de la psychopathologie. Il s'agit de prendre en compte ces différentes perspectives pour comprendre l'émergence du trouble psychopathologique. Ainsi, dans l'approche de la psychopathologie développementale, l'être humain est considéré de manière holistique, c'est-à-dire comme un système dynamique et intégré dans lequel tous les aspects du développement sont constamment en interaction.

A chaque étape du développement, une nouvelle structure émerge de la structure de l'étape précédente. Ces étapes se caractérisent par des tâches normatives qui peuvent être résolues de façon adaptée ou inadaptée. La qualité de l'adaptation à chaque étape se répercute sur l'adaptation à l'étape suivante. Ces influences sont à considérer comme probabilistes plutôt que déterministes (17, 18, 19).

L'approche développementale dans la compréhension de la psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent ne se substitue pas à l'approche descriptive. Toute approche scientifique doit passer par une description approfondie des phénomènes. Le DSM IV-R et la CIM 10 permettent à la communauté scientifique d'avoir un langage commun. L'approche catégorielle reste donc indispensable, mais peut être insuffisante pour prendre en compte la spécificité des troubles psychopathologiques de l'enfant et de l'adolescent.

L'approche développementale a pour objectif d'être intégrative et, à ce titre, elle doit prendre en compte également la perspective relationnelle et environnementale.

Dans un article fondateur, Rutter M. 1989 (20) a été parmi les premiers à souligner l'importance des trajectoires de développement pour la psychopathologie, de l'enfance à l'âge adulte.

Un enchaînement de transactions constitue une trajectoire de développement : cette trajectoire peut être harmonieuse comme elle peut être caractérisée par des problèmes et des stagnations, donc potentiellement porteuse de troubles et de pathologie. Comment certains enfants avec des troubles graves du comportement ont à l'âge adulte un fonctionnement normal ? Tandis que des enfants sans difficulté apparente deviennent des adultes avec un fonctionnement perturbé.

La littérature nous montre que la plupart des troubles psychopathologiques s'inscrit dans un contexte développemental qui va influencer l'évolution même de ce trouble. Il est facile de constater que, pour un trouble donné, les différences individuelles sont très importantes, ce qui par ailleurs complique la démarche diagnostique. Par exemple, des variables aussi simples que l'âge et le sexe vont influencer considérablement la présentation clinique des troubles psychopathologiques. Ces variables sont rarement prises en compte dans les critères diagnostiques des classifications internationales catégorielles.

En raison de ces limites du D.S.M.-IV, certains auteurs préfèrent une approche dimensionnelle plutôt qu'une approche catégorielle. Une approche dimensionnelle bien connue est celle de *l'Achenbach's Child Behavior Checklist (C.B.C.L)* (21), qui comprend huit échelles sur lesquelles le comportement de l'enfant peut être évalué par les parents ou par les enseignants. Il en existe également une forme auto-évaluative pour adolescents. Les huit échelles sont les suivantes : comportement de retrait, plaintes somatiques, anxiété/dépression, problèmes sociaux, problèmes cognitifs, problèmes d'attention, comportement délinquant, comportement agressif. Une approche dimensionnelle comme celle-ci est plus adaptée à la variabilité du processus développemental. Mais une limite évidente de la C.B.C.L. est qu'elle ne considère que huit catégories de comportements pathologiques. Par exemple, elle ne mesure pas des syndromes comme les troubles des conduites alimentaires, les difficultés d'apprentissage ou l'autisme. Le D.S.M.-IV est de ce point de vue beaucoup plus différencié. On peut souligner aussi, que tels qu'ils sont décrits aujourd'hui, les troubles psychopathologiques se regroupent. On dit que ces troubles sont « associés » ou « comorbides ». Rares sont les enfants qui présentent un seul trouble psychopathologique. Le taux élevé de comorbidité reflète aussi bien le fait que les définitions d'un certain nombre de troubles se regroupent et que les critères diagnostiques ne sont pas mutuellement exclusifs.

Le développement et l'évolution des troubles psychopathologiques, comme les conduites suicidaires, dépendent, d'une part, des facteurs de risque biologiques, psychologiques,

familiaux, sociaux et culturels agissant en synergie, et, d'autre part, de la période de développement pendant laquelle ils agissent. Cela signifie que les mêmes facteurs peuvent avoir des effets différents selon le moment et la durée de leur action. Par ailleurs, cela montre bien que les relations sociales de l'enfant influencent le fonctionnement de son système nerveux central et inversement, contrairement à la croyance selon laquelle les facteurs biologiques influenceraient l'adaptation personnelle et sociale, mais que l'inverse ne serait pas vrai (22).

Dumas JE , souligne dans « Psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent » (23) que les différences individuelles observables dès la petite enfance dans la gestion de diverses situations affectives, sociales et instrumentales reflètent l'activité complémentaire de trois systèmes neurobiologiques : un système d'inhibition comportementale, un système d'activation comportementale et un système général d'éveil et de vigilance. Sur le plan cérébral, ces systèmes sont associés à un groupe de structures dont les principales sont :

- l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien ;
- le système limbique ;
- le cortex préfrontal.

De nombreuses recherches portent à croire qu'un dysfonctionnement de ces structures et /ou des neurotransmetteurs assurant la communication au sein de ces structures pourrait expliquer en partie différents comportements pathologiques y compris les conduites suicidaires.

Il reste difficile de définir si ces modifications neurobiologiques sont la cause ou les conséquences des troubles psychopathologiques. Un nombre croissant de travaux viennent étayer l'hypothèse selon laquelle une telle perturbation peut jouer un rôle étiologique *en transaction* avec certains événements de vie marquants pendant l'enfance.

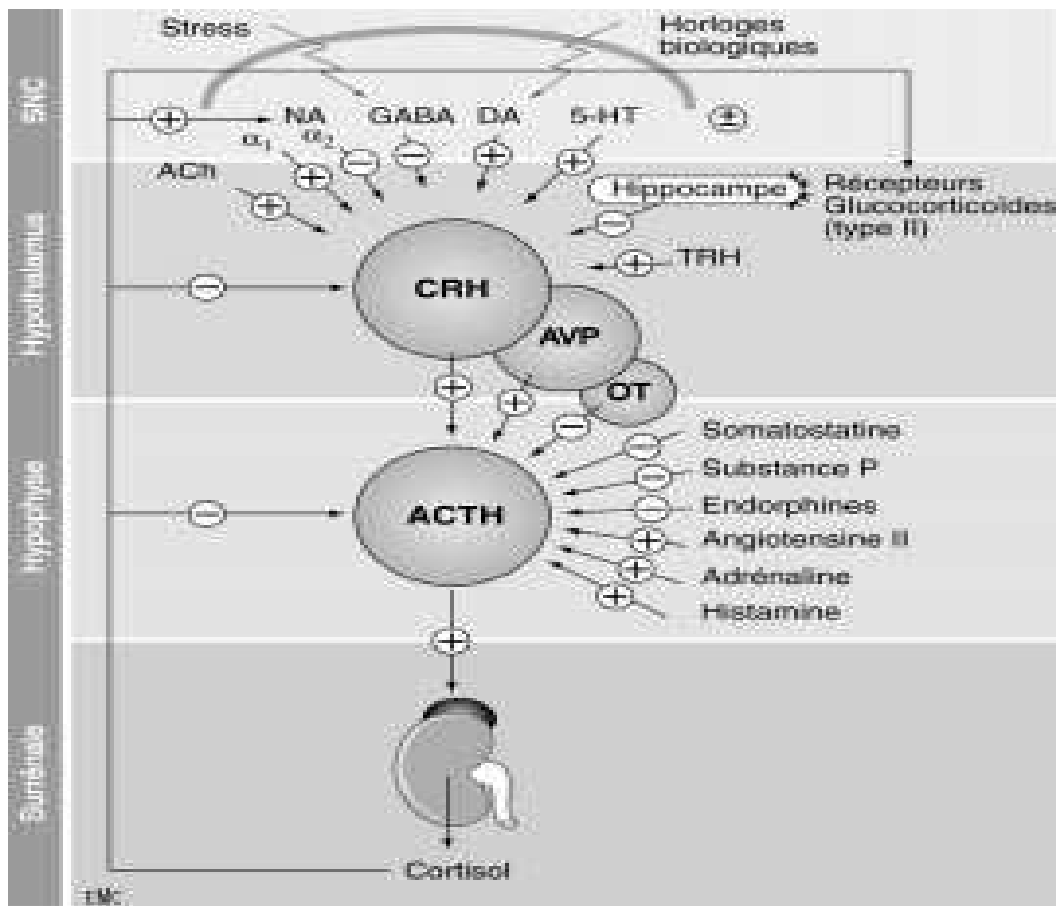
On sait par exemple que certains traumatismes peuvent prédisposer un enfant à développer un trouble anxieux en déstabilisant son système d'inhibition comportementale encore en maturation. Il faut attendre souvent des années avant que ce trouble anxieux se manifeste, et alors uniquement *en transaction* avec d'autres facteurs de risque (divorce parental, décès d'un parent, rejet social...) (24).

Dans le quatrième chapitre, nous développerons les processus neurobiologiques impliqués dans les conduites suicidaires, en particulier le rôle de l'axe HHS. Afin de rendre l'exposé plus clair, nous rappelons ici le fonctionnement normal de l'axe HHS à travers une

représentation schématique et nous décrivons les principaux tests utilisés dans l'étude portant sur les troubles psychiatriques. (Illustration 1).

2. L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HHS)

Illustration 1 : Représentation schématique de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien



Source : Encyclopédie Médico-Chirurgicale 37-640-A-10 F Duval (2003)

2.1. Régulation de l'axe HHS

Les corticostéroïdes sont synthétisés à partir du cholestérol dans le cortex surrénalien. La libération du cortisol, le principal glucocorticoïde circulant chez l'homme, est dépendante de la libération de l'hormone corticotrope (Adrenocorticotropin Hormone ou ACTH) hypophysaire. Le facteur hypothalamique contrôlant la synthèse d'ACTH est la *corticotropin-releasing hormone* (CRH), qui est synthétisée dans la partie parvocellulaire du noyau

paraventriculaire (NPV). La sécrétion de CRH est contrôlée par au moins deux types de stimulations : le stress et une horloge biologique responsable du rythme circadien de l'axe HHS. La sécrétion nyctémérale d'ACTH et de cortisol se fait sur un mode pulsatile et est la plus basse dans la première moitié de la nuit – il existe, en outre, un effet inhibiteur des premières heures du sommeil – avant de s'accroître rapidement au voisinage de l'éveil ; le maximum sécrétoire (acrophase) se situe entre 6 et 10 h du matin.

Le cortisol exerce une rétroaction négative sur la libération de CRH et d'ACTH selon trois modalités : un rétrocontrôle rapide (de quelques minutes), intermédiaire et lent (de quelques heures à quelques jours). Les rétrocontrôles intermédiaire et lent impliquent deux types de récepteurs :

- les récepteurs de type I (anciennement dénommés minéralocorticoïdes) dotés d'une grande affinité pour l'aldostérone et les glucocorticoïdes, ils sont localisés principalement dans le système limbique ;
- les récepteurs de type II (anciennement dénommés glucocorticoïdes), largement distribués dans le SNC, d'affinité faible pour les glucocorticoïdes et plus faible encore pour l'aldostérone.

Les récepteurs de type I contrôlent l'inhibition tonique de la sécrétion basale des glucocorticoïdes, tandis que les récepteurs de type II ne sont impliqués que lorsque les taux circulants de glucocorticoïdes augmentent, comme lors du stress, afin d'inhiber la réponse d'ACTH et de CRH.

2.2. Etudes dynamiques de l'axe HHS

Chez des sujets sains, l'administration orale à minuit de 1 ou 2 mg de dexaméthasone inhibe la libération d'ACTH et de cortisol pendant environ 24 heures. En ce qui concerne les sujets déprimés, la non-freination du cortisol – ou l'échappement précoce à la freination – par la dexaméthasone (DST : *dexamethasone suppression test*) est trouvée chez 15 à 50 % des patients, mais ce pourcentage augmente dans les dépressions sévères où le pourcentage de DST positifs atteint 40 à 70 % (25).

Initialement, le DST a été proposé comme marqueur biologique spécifique de « la mélancolie » (26). Depuis, cette assertion n'a pas été confirmée, puisque le DST a été trouvé positif dans d'autres affections psychiatriques comme les troubles schizophréniques et les troubles schizoaffectifs, les états maniaques, l'anorexie-boulimie, les troubles obsessionnels et

compulsifs, les états anxieux (particulièrement dans le trouble panique), les états de stress non spécifiques, ou le suicide.

Toutefois, la positivité du test semble étroitement liée à certains symptômes cliniques comme l'anxiété, les troubles psychomoteurs (agitation ou ralentissement), les troubles du sommeil, de l'appétit (anorexie avec amaigrissement), ou l'altération cognitive.

Une revue de la littérature par Nelson JC. et Davis JM. (27) relate que, parmi les dépressions majeures, c'est la dépression psychotique qui est la plus fréquemment associée à une non-freination du cortisol au DST (64 %), alors que le pourcentage de DST positifs dans la mélancolie n'atteint que 36 %.

a. Faux positifs :

Les situations suivantes peuvent être à l'origine d'un échappement précoce du cortisol à la freination : administration de divers médicaments (anti-comitiaux comme les hydantoïnes, les barbituriques, la carbamazépine et l'acide valproïque ; méprobamate) ; sevrage de benzodiazépines, d'antidépresseurs tricycliques (discuté) ; intoxication alcoolique chronique ; sevrage alcoolique ; consommation de café ; dysendocrinies (maladie ou syndrome de Cushing, diabète sucré) ; traitement par fortes doses d'œstrogènes ; grossesse ; pertes importantes de poids (malnutrition, anorexie) ; boulimie ; privations de sommeil et perturbations du rythme circadien ; affections diverses (insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, hypertension artérielle, cancer disséminé, infections graves, déshydratation) ; grand âge.

b. Faux négatifs :

Ils peuvent être dus à des traitements (fortes doses de cyproheptadine, benzodiazépines [discuté] ; corticothérapie), ou à des hypocortisolismes. La L-Dopa et le L-tryptophane pourraient majorer la freination.

c. Facteurs techniques :

La dexaméthasone est administrée vers minuit pour des raisons chrono-biologiques (moment de moindre activité du système HHS dans le nyctémère). La standardisation du test par Carroll BJ, et al. (26) recommande trois prélèvements à 8 h, 16 h et 23 h (le lendemain de l'administration de dexaméthasone). Cependant, en ambulatoire où il n'est pas possible

d'effectuer le prélèvement de 23 h, le fait de ne pratiquer qu'un prélèvement à 16 h fait chuter la sensibilité du test de 25 %. La dose de dexaméthasone la plus étudiée est celle de 1 mg (équivalente à 25 mg de cortisol). Toutefois, en fonction des protocoles, des doses de 0,5 mg (dans le stress post-traumatique notamment), de 1,5 mg et de 2 mg ont aussi été administrées. Les méthodes de dosage influencent la détermination des seuils d'échappement de la freination du cortisol. Ces seuils varient d'une étude à l'autre, mais, en général, on considère qu'une valeur maximale après DST de $140 \text{ nmol/L} \pm 40 \text{ nmol/L}$ est le critère de non-freination. On peut observer que la grande majorité des travaux, dont la plupart ont été effectués avant le milieu des années 1990, ne dose qu'exceptionnellement l'ACTH – puisque la mise à disposition des cliniciens de méthodes de dosage performantes d'ACTH n'est que relativement récente (milieu des années 1990) –, or, la réponse du cortisol à la dexaméthasone est en fait un bien moins bon reflet de l'activité des récepteurs glucocorticoïdes pituitaires que l'ACTH.

3.3 Conclusion

Il semble assez clair que, dans une perspective développementale, une compréhension approfondie des processus normatifs de développement est essentielle à toute compréhension des phénomènes psychopathologiques. Le défi de la recherche est avant tout d'établir les facteurs (de risque et de protection) qui, en synergie, peuvent conduire à un trouble du développement. Il faut également distinguer ce trouble des différences individuelles considérables qui sont caractéristiques du fonctionnement humain. En effet, les écarts par rapport à la norme ne sont pas tous signes d'anormalité.

« La psychopathologie développementale travaille activement à distinguer les trajectoires développementales facilitant l'adaptation harmonieuse de l'enfant de celles qui entravent cette adaptation » (28).

Les facteurs de vulnérabilité, de risque et de protection peuvent aider à expliquer pourquoi le développement se déroule de façon harmonieuse ou inadaptée.

Nous développerons dans le chapitre suivant les facteurs de risque et les facteurs protecteurs impliqués dans les conduites suicidaires à l'adolescence.

DEUXIEME PARTIE

FACTEURS DE RISQUE ET DE PROTECTION ASSOCIES AUX CONDUITES SUICIDAIRES

I. Les facteurs de risque

Il convient de distinguer dans le champ des conduites suicidaires : les idées suicidaires, les intentions suicidaires, les passages à l'acte suicidaire, et le suicide. Les travaux de Posner K. et al. (29) ont permis de compléter cette définition et de développer une échelle d'évaluation du risque suicidaire en distinguant les idées suicidaires passives et actives, les tentatives de suicide interrompues et avortées, et les suicides complétés (30) .

Les nombreuses études épidémiologiques ont permis d'enrichir les connaissances sur les facteurs de risque (FDR) associés aux conduites suicidaires. Le risque étant la probabilité de survenue d'un événement, un FDR est une caractéristique qui permet d'identifier un ou des groupes d'individus pour lesquels le risque est plus élevé. La plupart des auteurs estiment que les conduites suicidaires sont influencés par de multiples FDR (biologiques, psychopathologiques, familiaux, interpersonnels, mais aussi sociaux et culturels), qui interagissent les uns avec les autres. Ils sont donc dynamiques, fluctuants et varient dans leur sévérité. Leur impact dépend de la période critique du développement de l'enfant durant laquelle ils sont présents. Il ne s'agit pas d'un modèle additif résultant d'une sommation de différents FDR, mais d'un modèle intégratif aboutissant au fait que l'impact de chacun d'eux dépend de la présence ou de l'absence d'autres facteurs et de la réponse du sujet.

Les FDR peuvent être classés selon plusieurs dimensions : (i) prédisposants- précipitants et de maintien, (ii) proximaux/distaux, (iii) psychopathologiques/environnementaux, mais également dans une perspective pragmatique en (iv) primaires/secondaires/tertiaires. Cette dernière classification a été utilisée par les auteurs de la conférence de consensus sur la crise suicidaire en 2000 (31) afin de mieux organiser les stratégies préventives.

1.1 Facteurs de risque précipitant ou proximaux

Les données récentes (32, 33, 34, 35, 36) confirment qu'un certain nombre de facteurs est fortement associé au suicide et aux CS chez les adolescents (Voir Tableau 1). La première cause de suicide demeure la dépression majeure avec une contribution supérieure à 60% (37, 38). L'étude québécoise par autopsie psychologique montre que le risque de compléter un suicide est 40 fois supérieur lorsque le jeune présente une dépression majeure et 7 fois supérieur en présence d'alcoolisme ou de toxicomanie (38). S'exprimant notamment par la dysphorie et l'instabilité thymique, les troubles de personnalité limite (TPL) constituent une part très importante des psychopathologies des suicidants (39,46). Considérés comme une entité clinique valide (40), les états limites sont identifiés dans la classification DSM comme troubles de personnalité limite (TPL) dès lors que chez l'adolescent les symptômes durent plus d'un an (41). Dans une étude portant sur 286 adolescents consultant aux urgences, plus des ¾ des suicidants présentaient un TPL dont la présence était un prédicteur de la récurrence suicidaire dans le semestre suivant la visite aux urgences (39). Au total, la dépression majeure apparaît comme la première cause médicale du suicide complété, et le TPL comme la première cause des tentatives de suicide.

Tableau 1. Principaux facteurs de risque associés aux comportements suicidaires chez les adolescents

	FACTEURS PREDISPOSANTS	FACTEURS PRECIPITANTS
INDIVIDUELS	<i>Associations fortes</i> - Abus sexuels - Abus physiques <i>Associations suggérées</i> - Impulsivité - Agressivité	<i>Associations fortes</i> - Axe I (DSM-IV) dépression, abus de toxiques et d'alcool, TCA, troubles anxieux - Axe II borderline, anti-sociaux - Antécédents de TS <i>Associations suggérées</i> - Événements de vie négatifs → sentiment de rejet ou d'humiliation - Troubles du sommeil - Désespoir - Mauvais état de santé physique - Faible estime de soi - Orientation sexuelle gay, lesbienne, bi
FAMILIAUX	- ANTCD familiaux de comportements suicidaires - Perte parentale précoce - Conflits familiaux - ANTCD psychiatriques - Toxicomanie et alcoolisme - Actes criminels	- Conflits familiaux récents - Perte parentale récente - Défaut de communication - Mauvaise perception des relations familiales
SOCIO-ENVIRONNEMENTAUX	- Isolement social - Echec scolaire - Absentéisme - Attitude négative envers le travail scolaire	- Incapacité de faire appel aux adultes - Relations pauvres avec les pairs - Refus de l'aide - Suicide parmi les pairs - Médiatisation de suicide, suicide d'une célébrité - Accès aux moyens

Source: *L'énigme du suicide à l'adolescence. Nouveaux regards sur l'évaluation du risque*

1.2 Facteurs de risque prédisposant ou distaux

Concernant les facteurs prédisposant, la littérature suggère l'existence d'un lien entre pertes précoces pendant l'enfance et les conduites suicidaires. L'exposition précoce et prolongée aux idées de suicide ou aux conduites suicidaires d'un des parents ou la survenue du décès par suicide constitue un facteur de risque de passage à l'acte à l'adolescence et à l'âge adulte. Dans les facteurs familiaux, la psychopathologie familiale et la qualité perçue des relations familiales constituent les éléments clés qu'elle soit envisagée avec la mère ou le père de l'adolescent. Dans une étude récente portant sur près de 37.000 adolescents français, les auteurs décrivent une relation « dose-effet » entre qualité perçue des relations familiales et dépression puis dépression avec idées suicidaires puis dépression avec TS (42). D'autre part, si tous les types de maltraitance lors de l'enfance augmentent le risque suicidaire à l'âge adulte, c'est l'association entre abus sexuels et conduites suicidaires qui est le mieux documentée (43).

a. Adversité précoce et risque suicidaire

Les abus sexuels et, dans une moindre mesure, les abus physiques pendant l'enfance ont été associés à une augmentation du risque suicidaire. Dans une revue de la littérature Santa Mina EE. (44) montre qu'il y a une association constante entre les conduites suicidaires et les abus pendant l'enfance. Et cela malgré les différences méthodologiques et les définitions changeantes quant aux tentatives de suicide.

Ces associations impliquent de multiples influences médiatrices et modératrices, par exemple la coexistence d'autres types d'adversités pendant l'enfance (45) ou l'identité de l'agresseur en cas d'abus.

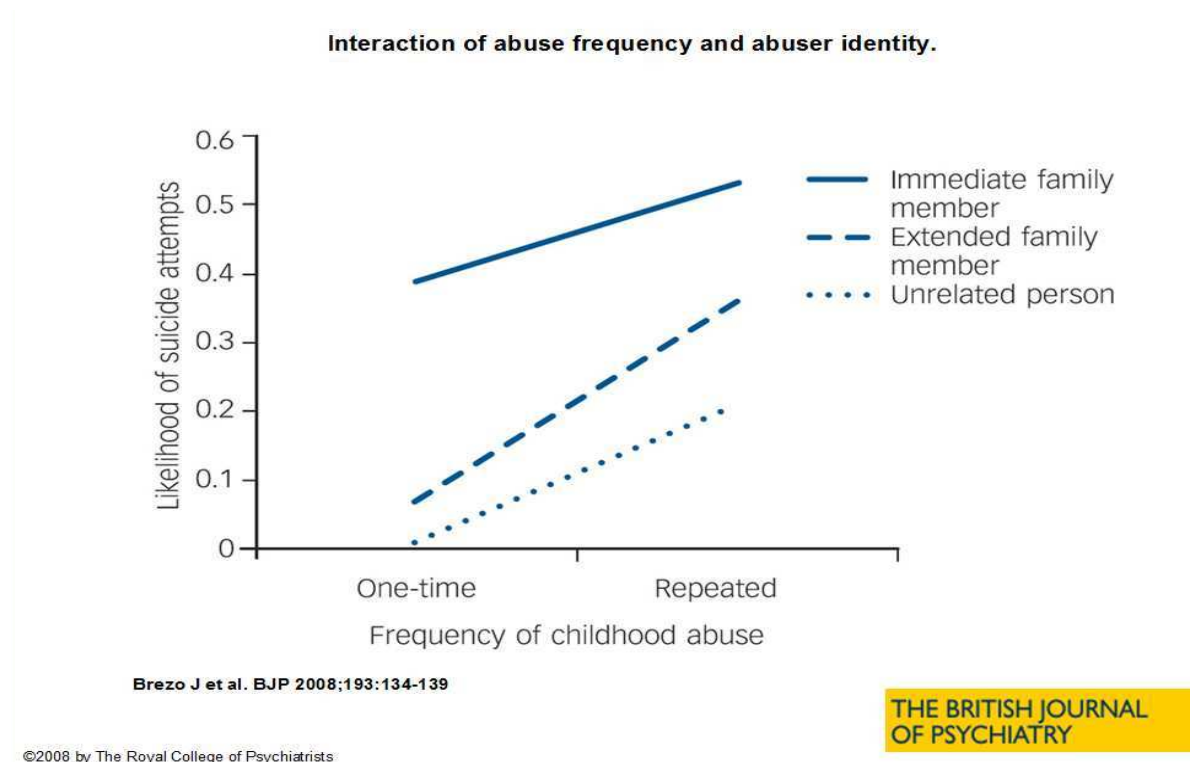
Dans une étude prospective portant sur 1.684 adolescents scolarisés dans les écoles francophones du Québec, Brezo J. et al. 2008 (43) s'intéressent aux facteurs prédictifs de conduites suicidaires chez des enfants ayant subi un abus sexuel ou physique ou les deux.

Les auteurs consentent que la fréquence des abus (abus unique ou abus répétés) et l'identité de l'agresseur sont des modérateurs significatifs quant au risque de tentative de suicide (OR = 3,4, IC 95% 1.4 à 8.1), (Graphique 5).

Le risque relatif augmente avec le degré de parenté entre l'enfant et l'agresseur.

Par rapport aux participants qui n'ont déclaré aucun antécédent d'abus durant l'enfance, les sujets abusés par un agresseur non apparenté avaient un risque relatif (RR) de 2,3 alors que si l'agresseur faisait partie de l'entourage de la victime le risque relatif était de 3,4 et si c'était un parent proche RR=5.5.

Graphique 5. Interactions entre la fréquence des abus, l'identité de l'abuseur et TS



Gourion D. et al. 2008 (47), abordent l'adversité en début de vie et le risque de dépression d'une façon nouvelle avec des résultats surprenants, dans une étude longitudinale. Ils explorent le lien entre la mise en couveuse en néonatalogie et le risque de dépression à l'adolescence et à l'âge adulte.

Un échantillon de 1.212 jeunes adultes francophones au Québec a été sélectionné au sein d'une grande cohorte de 3.000 sujets suivis depuis la maternité dans le cadre d'un programme national. Les informations sur les conditions obstétricales, périnatales, les complications, les soins reçus ont été recueillis lors des consultations de suivi.

Les participants ont été évalués sur le plan psychiatrique par un entretien semi-structuré utilisant les DSM III-R à 15 ans et à 21 ans.

Avoir nécessité d'une mise en couveuse diminue le risque de dépression à 21 ans. La régression logistique a été utilisée pour examiner la relation entre les soins nécessitant une couveuse et l'épisode dépressif majeur (Odds Ratio = 0.34 [0,14-0.83]; P=0.018), ajusté pour les conditions périnatales et les problèmes obstétricaux. Trois modèles statistiques ont été utilisés pour contrôler les différentes variables comme par exemple d'autres sources d'adversité ou la dépression maternelle (*Tableau 2*). Toutes les analyses confirment cette relation.

Les analyses ont été reproduites chez les adolescents de 15 ans : elles montrent les mêmes associations uniquement chez les adolescentes.

Cette étude suggère que les soins en couveuse peuvent paradoxalement diminuer la survenue d'une dépression au cours de la vie.

L'effet protecteur peut être direct (par le biais des modifications physiologiques et sensorielles améliorant l'oxygénation et la régulation de la température) ou indirect (par un renforcement des interactions spécifiques entre les parents et le nouveau-né placé en couveuse).

En effet, le placement en couveuse à la naissance peut influencer la relation précoce mère-enfants. Le fait de percevoir la vulnérabilité de leur enfant déclenche chez les mères une série d'adaptations comportementales qui influencent le style d'interactions précoces (48).

Bien que de nombreux facteurs puissent expliquer les variations d'adaptation au stress, les événements de vie précoces et les relations établies, en particulier celles avec les parents, peuvent contribuer au développement de stratégies de coping appropriées, qui, à leur tour, influencent les réponses affectives et comportementales face au stress au cours de la vie (49).

Il est envisageable que ces résultats soient compris dans un cadre plus global, celui des modulations épigénétiques.

A la lumière de résultats récents provenant des études épigénétiques, on peut considérer que le développement est essentiellement un processus d'adaptation à l'adversité, qui peut conduire à d'une augmentation de la vulnérabilité à l'émergence de formes multiples de maladies (50).

Par exemple, la qualité des soins maternels précoces peut conduire, chez le rat, à des variations phénotypiques de la réponse au stress. Ces modifications comportementales

semblent être liées à une altération de la méthylation de l'ADN. Nous développerons ces aspects neurobiologiques dans le chapitre suivant.

Tableau 2: Association entre EDM à 21 ans et les soins en couveuse (Odds ratios ajusté), en contrôlant le sexe, les conditions obstétricales et périnatales (Model I), l'adversité familiale (Model II), le diagnostic de dépression chez la mère vie entière (Model III).

	Model I: Baseline	Model II: Family adversity	Model III: Maternal depressive disorder
Incubator care	0.3 [0.1–0.7] ^a	0.3 [0.1–0.7] ^a	0.3 [0.1–0.9] ^b
C-section	1.3 [0.6–2.6]	1.3 [0.7–2.5]	1.7 [0.4–7.7]
Birthweight	1.0 [1.0–1.0]	1.0 [1.0–1.0]	1.4 [0.6–3.5]
Gestational age	0.9 [0.6–1.7]	1.1 [0.6–1.7]	1.2 [0.6–2.6]
Twins	1.6 [0.3–7]	1.7 [0.3–8]	1.4 [0.2–7.2]
Irregular position	1.3 [0.6–2.8]	1.3 [0.6–2.7]	1.2 [0.7–2.0]
Sex	0.4 [0.2–0.6] ^b	0.4 [0.2–0.7] ^b	0.4 [0.3–0.7] ^b
Family adversity		3.7 [1.0–13.2] ^b	0.9 [0.4–1.7]
Maternal depression			3.0 [1.7–5.1] ^b

^a $P < 0.05$.

^b $P < 0.01$.

Source : Gourion et al. *Psychiatry Research* 161 (2008) 170–176

2. Facteurs de maintien

Concernant les facteurs de maintien impliqués dans les récives suicidaires, on retient principalement les troubles de l'humeur non traités, le trouble de personnalité limite, le manque de cohésion familiale et la désinsertion scolaire.

Il est important aussi d'envisager d'autres formes moins visibles de risque, y compris les effets de l'oppression des pratiques sociales et des stéréotypes. Il s'agit par exemple des effets néfastes de l'homophobie et des préjugés hétéro-sexistes sur les minorités sexuelles sachant que certains adolescents sont parfois pris dans des questionnements complexes concernant leur orientation sexuelle (51).

3. Les facteurs protecteurs

Les modèles actuels sur les conduites suicidaires à l'adolescence ainsi que les controverses autour des effets désinhibiteurs des antidépresseurs sérotoninergiques (52) ont souligné : (i) l'importance de distinguer auto-agressivité non suicidaire et conduites suicidaires , (ii) le fait que les nombreux facteurs de risque n'arrivent pas à capturer l'ensemble du risque, ce qui a conduit plusieurs auteurs à étudier la contribution de facteurs de protection comme contributifs à l'intervention auprès de jeunes suicidaires (53). Il s'agit d'une approche nouvelle qui n'envisage pas les facteurs de protection uniquement comme l'absence ou l'inverse d'un FDR, mais comme un processus adaptatif « positif » comprenant des conduites et des cognitions (54).

Cette approche nouvelle a conduit à l'élaboration d'un modèle nouveau axé sur l'intervention et la description des facteurs de protection associés aux conduites suicidaires chez les adolescents. Les résultats des études citées en exemple nous permettent de légitimer le fait que l'évaluation du risque suicidaire chez les adolescents doit aussi tenir compte des facteurs de protection. Dans ce sens, Breton JJ , et al (55) ont décrit un modèle théorique intégratif selon lequel le risque suicidaire chez l'adolescent est la résultante de l'interaction entre facteurs de risque et facteurs de protection. Les facteurs de risque comprennent deux catégories de facteurs : la vulnérabilité ou facteur(s) de risque prédisposant(s) et la situation de risque ou facteur(s) de risque précipitant(s). Les facteurs de protection sont des caractéristiques biopsychosociales qui agissent contre le développement d'une psychopathologie malgré l'exposition à des facteurs de risque (56).

Parmi les facteurs protecteurs les mieux connus on peut citer :

- les stratégies de coping ;
- les raisons de vivre ;
- l'estime de soi ;
- le soutien social ;
- la spiritualité.

Les facteurs de protection sont donc les attributs des personnes, des environnements, des situations et des évènements qui paraissent tempérer des prédictions de psychopathologie fondées sur un statut individuel à risque (54). Les facteurs de protection ont un effet modérateur qui minimise l'impact des facteurs de risque. Ils ne sont à l'œuvre chez une personne que face à un (ou des) facteurs de risque(s) (54, 57). Dans ce modèle intégratif, l'évaluation des facteurs de risque reste donc capitale, car un facteur n'est protecteur que dans la mesure où il modère l'impact du ou des facteur(s) de risque. Chez un individu, protection et vulnérabilité interagissent sur une modalité inversement proportionnelle. Ainsi, confronté à une situation de risque, l'individu produira une réponse plus positive si le pôle « protection » est dominant (figure 1) ou une réponse plus négative si le pôle « vulnérabilité » est dominant (figure 2).

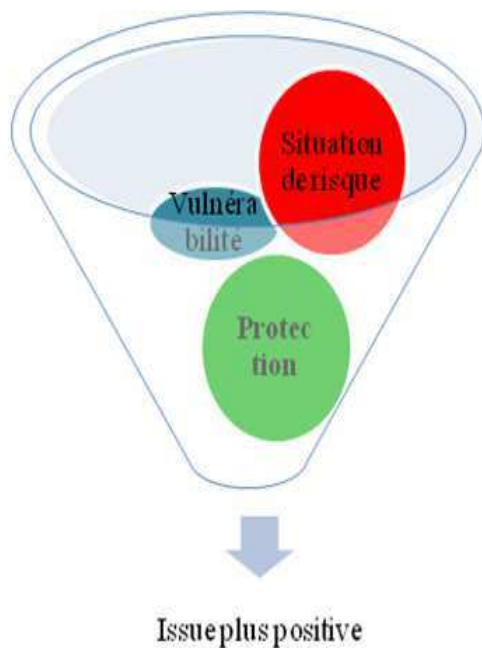


Figure 1 :
Facteurs de protection dominants

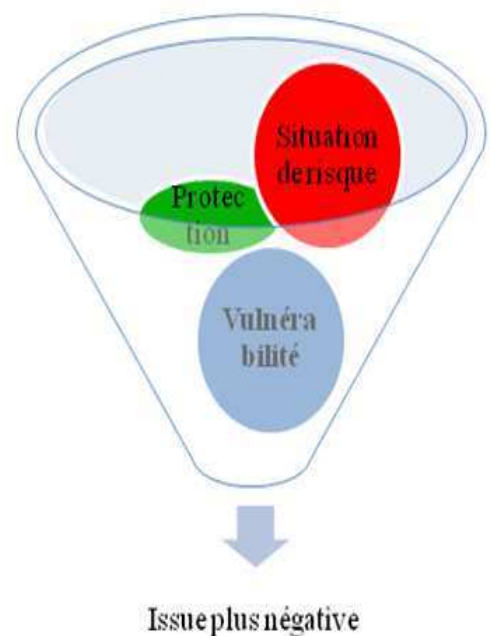


Figure 2 :
Facteurs de vulnérabilité dominants

Source: L'énigme du suicide à l'adolescence. Nouveaux regards sur l'évaluation du risque suicidaire à l'adolescence: les facteurs de protection. Knafo A., Mirkovic B. et al. Albin Michel 2012.

TROISIEME PARTIE

I. MODIFICATIONS NEUROBIOLOGIQUES ET ADVERSITE ENVIRONNEMENTALE DANS L'ENFANCE

1. Généralités

Un déficit important de la recherche en psychiatrie est d'identifier les bases moléculaires des changements comportementaux durables, en prenant en compte à la fois les symptômes de la maladie mentale et leur réversibilité sous traitement.

Les changements neurobiologiques durables induits par les événements de vie stressants intervenant tôt dans la vie ont d'abord été étudiés en biologie animale. Les modèles animaux ont permis de mettre en évidence les mécanismes épigénétiques comme les médiateurs de ces modifications moléculaires.

La régulation de l'expression des gènes a été proposée comme un mécanisme médiateur. Cependant, il est difficile d'identifier les bases moléculaires qui sous-tendent ces changements durables dans l'expression des gènes.

Par ailleurs, ces éléments moléculaires, comme les facteurs de transcription ou les protéines de régulation nucléaires, ont des conformations temporaires, rapidement changeables et donc difficiles à saisir.

Des recherches récentes ont soulevé l'idée que les modifications épigénétiques, exerçant un effet durable sur l'expression des gènes sans modifier la structure de l'ADN, pourrait être à l'origine des modifications neurobiologiques constatées dans certaines régions cérébrales cibles et associées à certains comportements complexes.

2. L'épigénétique

L'épigénétique est le domaine de la génomique qui étudie comment l'environnement et l'histoire individuelle influencent l'expression des [gènes](#).

Les phénomènes épigénétiques peuvent être définis dans un sens restreint comme les phénomènes de modification du patron d'expression des gènes sans modification de la séquence nucléotidique.

Le terme épigénétique définit les modifications transmissibles et réversibles de l'expression des gènes :

«On peut sans doute comparer la distinction entre la génétique et l'épigénétique à la différence entre l'écriture d'un livre et sa lecture. Une fois que le livre est écrit, le texte (les gènes ou l'information stockée sous forme d'ADN) sera le même dans tous les exemplaires distribués au public. Cependant, chaque lecteur d'un livre donné aura une interprétation légèrement différente de l'histoire, qui suscitera en lui des émotions et des projections personnelles au fil des chapitres. D'une manière très comparable, l'épigénétique permettrait plusieurs lectures d'une matrice fixe (le livre ou le [code génétique](#)), donnant lieu à diverses interprétations, selon les conditions dans lesquelles on interroge cette matrice.»

Thomas Jenuwein (58).

Ces changements peuvent se produire spontanément, en réponse à l'[environnement](#), y compris psychologique (59), ou du fait de la présence d'un [allèle](#) particulier. Ils ont la particularité d'être héréditaires d'une génération de cellule à l'autre au cours de la mitose, voire sur plusieurs générations d'organismes au cours de la [méiose](#), même si leur cause a disparu.

2.1. Le support des modifications épigénétiques

Le processus épigénétique est étroitement lié au contrôle de la structure de la chromatine.

a. La chromatine

La chromatine est la forme sous laquelle se présente l'[ADN](#) dans le [noyau](#). C'est la substance de base des chromosomes [eucaryotes](#) et elle correspond à l'association de l'ADN, d'ARN et de protéines. Les protéines sont de deux types: [histones](#) et protéines non-histones.

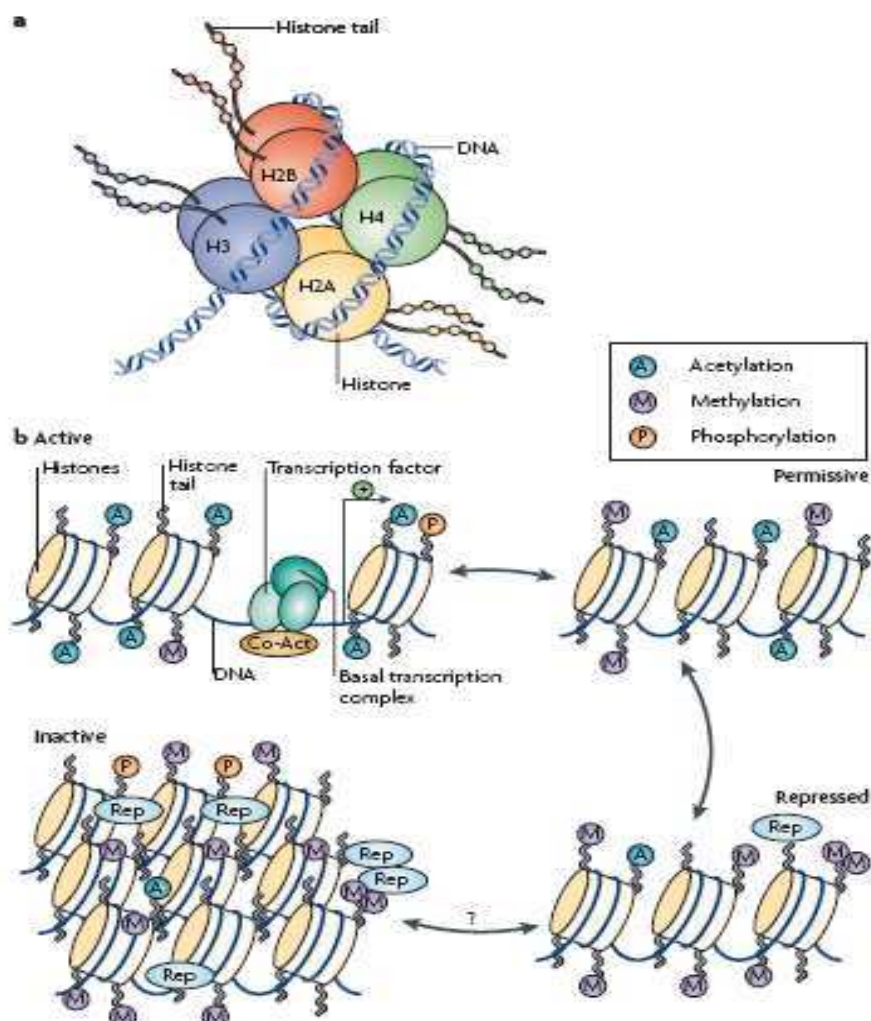
L'unité fondamentale de la chromatine est le nucléosome. Il correspond à l'enroulement de l'[ADN](#) autour de disques protéiques octamères, un assemblage de 8 molécules d'[histones](#) H2A, H2B, H3 et H4. Ils constituent une structure en collier de perles (Illustration 2a).

Le contrôle de la structure chromatinienne est aussi un mode de contrôle de l'expression génique. En effet, l'ADN, pour être exprimé, doit être décompacté. Un complexe de

remodelage intervient donc pour désorganiser les histones afin de permettre la fixation de facteurs transcription : c'est l'état activé ou euchromatine. L'ouverture de la chromatine est associée à une acétylation des histones, bien qu'il reste difficile de savoir si l'acétylation est le médiateur ou le reflet de la décondensation. L'hétérochromatine correspond à l'état condensé, inactif (Illustration 2b). En réalité la chromatine peut exister sous différentes formes entre ces deux extrêmes.

Les changements de conformation de la chromatine modulent l'expression des gènes avec une résolution temporelle et spatiale en permettant à de petits groupes de nucléosomes d'être plus ou moins accessibles aux facteurs de transcription.

Illustrations 2 a et 2 b : Représentation schématique des changements conformationnels de la chromatine



b. Le nucléosome

Le nucléosome est l'unité fondamentale de la chromatine. Il est composé de :

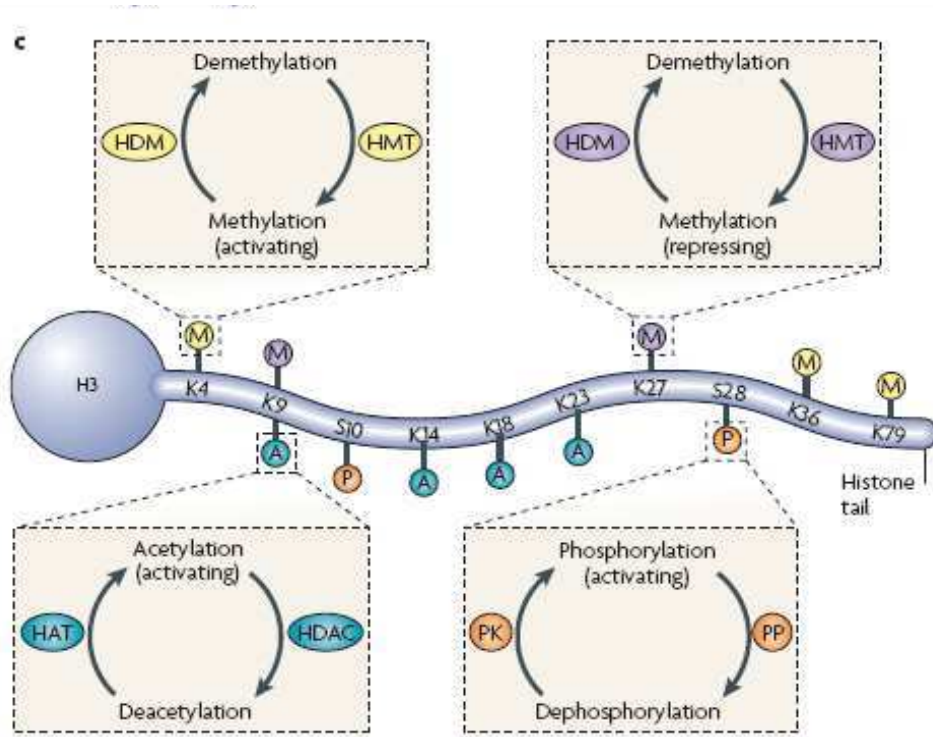
- une particule cœur ;
- une région de liaison (ou internucléosomale) qui relie les particules cœurs adjacentes.

La particule cœur, dont la structure est très conservée parmi les espèces, est composée de 146pb d'ADN enroulés selon une hélice à pas lévogyre d'environ 1,7 tour autour d'un octamère protéique comprenant deux exemplaires de chacune des histones H3, H4, H2A, H2B. Cet octamère forme un complexe cylindrique d'un diamètre de 700 nm et d'une hauteur de 550 nm. La longueur de la région d'ADN internucléosomale est variable. C'est au niveau de cette région que l'histone internucléosomale H1 est insérée entre les brins d'ADN entrant et sortant du nucléosome sur une longueur de 20 nucléotides. La longueur totale d'ADN mobilisée par les histones est donc de $146 + 20 = 166$ pb. Les interactions histone/ADN et histones/histones en contrôlant le remodelage de la chromatine jouent un rôle clef dans la régulation du génome.

c. Les histones

Les histones H3, H4, H2A et H2B sont de petites protéines basiques très conservées au cours de l'évolution. La région la plus conservée de ces histones est leur domaine central structuré composé du "*motif histone fold*" qui comprend trois hélices séparées par deux boucles. En revanche, les extrémités N-terminales de ces histones sont plus variables et sont dépourvues de structure secondaire. Ces extrémités sont particulièrement riches en résidus lysine et arginine et donc très basiques. Elles sont la cible de nombreuses modifications post-traductionnelles pouvant affecter leurs charges, mais aussi l'accessibilité à l'ADN et les interactions protéines/protéines avec le nucléosome. L'illustration 2c illustre ces différentes modifications au niveau de l'histone H3.

Illustration 2 c : Représentation schématique des modifications de la chromatine



Source : Nadia Tsankova et al. *NATURE REVIEWS | NEUROSCIENCE* VOLUME 8 | MAY 2007

Les nombres indiquent la position des acides aminés. Les modifications post-traductionnelles sont indiqués (A= sites d'acétylation ; P = sites de phosphorylation ; M = sites de méthylation).

HAT= Histone acétyltransférase

HDAT= Histone désacétyltransférase

HMT= Histone méthyltransférase

HDMT= Histone désaméthyltransférase

PK= Protéine kinase

PP= Protéine phosphatase

2.2. Les principaux mécanismes épigénétiques :

a. Les facteurs de remodelage

Plusieurs systèmes peuvent affecter la chromatine en induisant des changements conformationnels au sein du nucléosome, mais aussi au niveau de larges domaines de chromatine. Ces facteurs sont de deux types : les premiers nécessitent de l'énergie sous forme d'ATP et sont généralement appelés facteurs de remodelage de la chromatine, et les seconds sont des enzymes qui modifient les histones.

Facteurs de remodelage : ce sont des complexes multiprotéiques capables de modifier la structure nucléosomale, en partie grâce à l'énergie libérée par l'hydrolyse de l'ATP. Ces facteurs favorisent un espacement régulier des nucléosomes pendant l'assemblage de la chromatine et sont capables de faire "glisser" des nucléosomes sur de l'ADN dans les régions transcrites ou lors de la réplication.

b. Les modifications post-traductionnelles

Les extrémités N-terminales non structurées des histones pointent à l'extérieur de la particule nucléosomale cœur et sont la cible d'enzymes qui les modifient. Les modifications des extrémités N-terminales des histones en modifiant leurs interactions avec l'ADN contrôlent le niveau de condensation des nucléosomes et l'accessibilité de l'ADN aux facteurs de transcription, donc l'expression des gènes.

L'hyper-acétylation est généralement associée à une décondensation de l'ADN et à une augmentation de l'activité des gènes. Plus que le niveau d'acétylation c'est surtout la qualité de la dynamique acétylation-désacétylation qui est corrélée au niveau de l'activité des gènes.

Un des mécanismes les plus étudiés est la méthylation de l'ADN. Contrairement à l'acétylation, la méthylation active ou réprime les gènes en fonction du résidu qui est méthylé (60).

Le nombre et la façon dont sont méthylées les bases influencent souvent l'expression des gènes composés de ces bases : une faible méthylation se traduit le plus souvent par une forte expression du gène alors qu'un haut niveau de méthylation inactive le gène. Chez l'Homme,

la méthylation de l'ADN s'effectue au niveau des résidus [cytosines](#) des îlots CpG₆ (61) qui se trouvent essentiellement dans les régions proximales des [promoteurs](#) de 60 % des gènes. Dans les cellules normales, ces îlots sont non méthylés, une petite portion devient méthylée pendant le développement rendant ainsi quelques gènes silencieux de manière stable.

La méthylation au niveau des résidus lysine ou arginine est méditée par l'histone méthyltransférase. En général, la méthylation au niveau de la lysine est considérée comme plus stable que les autres modifications qui semblent être plus facilement réversibles (60, 62). La découverte récente des histones désaméthyltransférase indique que même la méthylation peut être réversible (63).

Il existe une interdépendance entre la méthylation de l'ADN et celle des histones : il a été montré une interaction entre certaines protéines à activité de méthylation de l'ADN et un système de méthylation des histones. Nous sommes donc en présence d'un lien direct entre les activités [enzymatiques](#) responsables de deux mécanismes épigénétiques distincts. L'épigénétique est donc un système régulateur fondamental au-delà de l'information contenue dans la séquence d'ADN.

La diversité des modifications au niveau des histones a conduit à émettre l'hypothèse d'un « code histone ». La somme de ces modifications, en particulier celles qui ont un impact sur les régions promotrices, définit un état épigénétique spécifique d'activation ou de répression des gènes (64).

c. Les modifications post transcriptionnelles

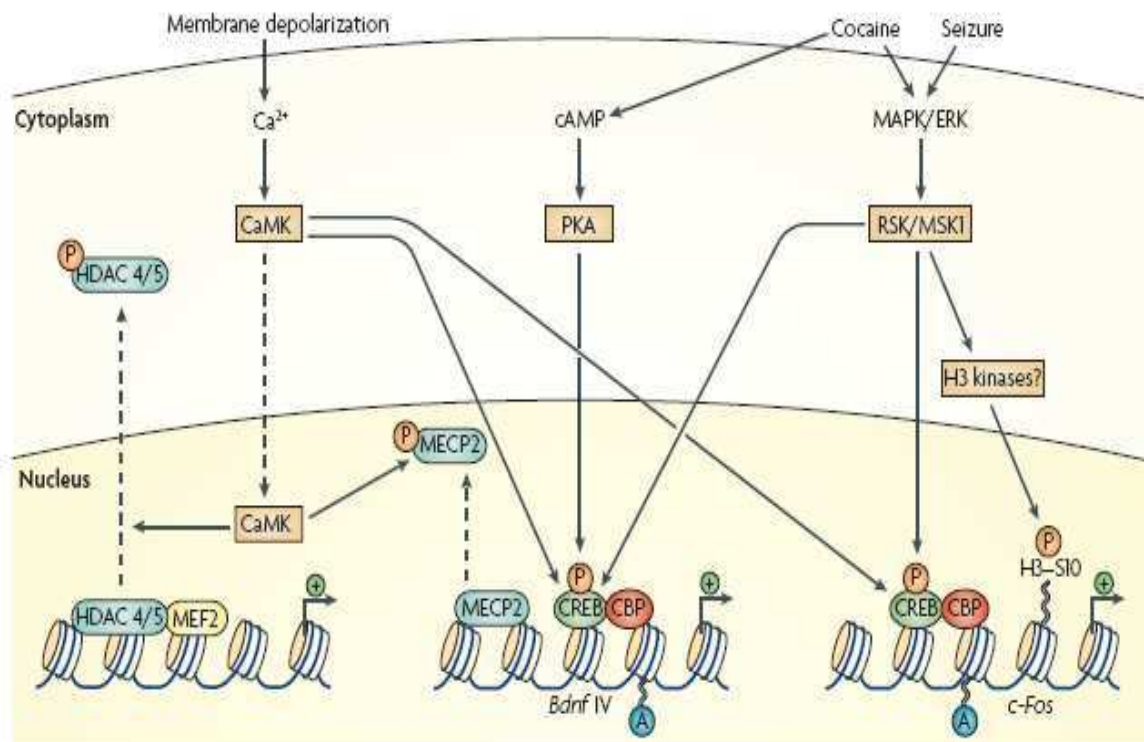
La régulation de l'activité transcriptionnelle par les facteurs de transcription se liant à l'ADN dépend des interactions de ces facteurs de transcription avec de nombreux co-activateurs ou co-répresseurs ainsi que de la structure de base de la chromatine. Le remodelage de la chromatine est donc intimement lié à l'activation ou à la répression des gènes. Les mécanismes de signalisation intracellulaires qui régulent le remodelage de la chromatine sont de mieux en mieux compris.

Le mécanisme impliquant le facteur de transcription CREB est actuellement très bien connu. CREB est une protéine ubiquitaire. Elle agit comme un [facteur de transcription](#) qui interagit directement avec l'[ADN](#) par sa fixation aux [éléments de réponse](#), dits séquences CRE (*cAMP Response Element*), induisant la [transcription](#) de certains [gènes](#).

Plusieurs voies de signalisations cellulaires peuvent mener à l'activation de CREB. Le facteur commun étant l'[AMPc](#) qui va mener ultimement à la phosphorylation de CREB, donc à son

activation. En général, un signal extracellulaire arrive à la surface de la [cellule](#) (une [hormone](#), un neurotransmetteur) et active des récepteurs spécifiques. Ceux-ci permettent ensuite de générer un second messenger, l'[AMPC](#), qui va activer une [protéine kinase A \(PKA\)](#) capable de phosphoryler la sérine 133 de CREB située dans son domaine KID (*Kinase Inductible Domain*) pour finalement aboutir à son activation. L'illustration 3 est un exemple de régulation en cascade.

Illustration 3. Exemple de la régulation du remodelage chromatinien par des réactions intracellulaires en cascade.



Source : Nadia Tsankova et al. NATURE REVIEWS | NEUROSCIENCE VOLUME 8 | MAY 2007

Plusieurs kinases comme la protéine kinase A (PKA), calcium/calmodulin-activated protéine kinases (CaMKs), ribosomal S6 kinase (RSK) et mitogenand stress-activated protéine kinase 1 (MSK1), s'activent par des réactions intracellulaires en cascade, et, faisant intervenir respectivement l'AMPC, le calcium et le mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated protein kinase (MAPK/ERK), sont capables de phosphoryler le facteur de

transcription CREB. Le déclenchement de la phosphorylation de CREB induit le recrutement de la protéine CREB-binding protein (CBP). CBP est un co-activateur transcriptionnel dont l'activité HAT intrinsèque acétyle des histones à proximité, ce qui desserre la chromatine et permet une activation transcriptionnelle.

Ce mécanisme de régulation a été décrit, entre autres pour les gènes c-fos et BDNF. La dépolarisation de la membrane et l'afflux de calcium active CaMKs. CaMKII induisent la phosphorylation du méthyl-CpG répresseur-binding protein 2 (MeCP2). Ce mécanisme est proposé à jouer un rôle l'activation de la transcription du gène de BDNF.

CaMKs phosphoryle aussi les enzymes histone désacétylases de la classe II (HDAC 4 et HDAC 5) dans les neurones, ce qui entraîne leur translocation du noyau.

L'administration aigue de cocaïne, probablement agissant par l'intermédiaire des récepteurs de la dopamine, active MSK1 dans les neurones du striatum. Il en résulte la phosphorylation en aval de l'histone H3 sur le promoteur de c-Fos avec l'induction concomitante de la transcription de c-Fos. L'effet de MSK1 peut être indirect.

Il reste difficile de savoir si MSK1 phosphoryle directement H3 ou induit sa phosphorylation par d'autres kinases.

2.3 Conclusion

Grâce aux études fondamentales réalisées à partir d'espèces modèles, il est maintenant clairement établi que l'épigénétique est au cœur de la stabilité des profils d'expression des gènes au cours du développement et de la différenciation cellulaire. Ces modifications constituent l'un des fondements de la diversité biologique.

Ces mécanismes régulent l'expression des nombreux gènes neuronaux qui sont impliqués dans l'activité neuronale, la morphologie, la survie et finalement la gestion intégrée des comportements complexes.

L'ensemble des paramètres épigénétiques définit la carte d'identité épigénétique d'une région du génome au niveau d'une cellule ou d'un tissu. L'établissement de telles cartes doit contribuer à mieux appréhender les divergences de profils ayant conduit à l'état pathologique. Compte tenu du caractère de réversibilité et de transmissibilité des modifications épigénétiques, l'identification des anomalies épigénétiques peut contribuer à la mise en place de stratégies thérapeutiques nouvelles rétablissant les fonctionnalités.

3. Environnement et modifications épigénétiques :

3.1 Généralités

Plusieurs stimuli externes peuvent induire des changements rapides dans les modifications des histones, mais les médiateurs intracellulaires de ces signaux externes sont encore mal définis. Parmi les gènes impliqués dans les changements des histones, on retrouve le gène *c-fos*, qui est un gène de réponse précoce codant pour un facteur de transcription. La transcription de *c-fos* est induite rapidement par de nombreux stimuli, y compris par la cocaïne ou les antipsychotiques.

L'étude de Bami-Cherrier K. et al. (65) a impliquée la voie ERK (*Extracellular signal-regulated kinases*) en particulier *les mitogen and stress-activated protéine kinase 1* (MSK1) – voir l'exemple de l'illustration 3.

La cocaïne induit une acétylation de l'histone H4 et une phosphorylation de l'histone H3 ainsi que la phosphorylation de CREB par MSK1 dans le striatum (une région du cerveau impliquée dans les modifications comportementales induites par ces substances) (65). Il reste cependant difficile de savoir si MSK1 phosphoryle directement H3 ou induit sa phosphorylation par d'autres kinases.

Par conséquent, bien que la phospho-acétylation de H3 ait été directement associée à l'induction de *c-Fos* par des stimuli aigus, il reste à comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents.

Il est difficile de comprendre comment l'acétylation des histones peut être due uniquement à des gènes spécifiques : il semble plus probable que cette régulation implique des complexes multi-protéiques.

Par exemple, les enzymes histone désacétylases (HDAC) de classe II peuvent cibler des gènes spécifiques impliquées dans la régulation des domaines N-terminaux qui interviennent dans les interactions entre les HDAC et des facteurs de transcription, tels les MEF2 (Illustration 3).

Les exemples cités soulignent l'importance des modifications chromatinienne dans la régulation de la dynamique transcriptionnelle soumise à des stimuli aigus dans les cellules neuronales.

Un grand nombre de recherches concernant les troubles psychiatriques se sont concentrées sur ces changements neurobiologiques qui sont responsables des modifications durables dans les circuits neuronaux.

Dans la partie suivante, nous fournissons les preuves qu'une telle régulation neuronale durable, au niveau de la chromatine, peut être impliquée dans l'étiopathogénie des troubles psychopathologiques, tout particulièrement dans les conduites suicidaires.

3.2 Axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien

Nous décrivons, dans un premier temps, les travaux issus des modèles animaux puis les travaux chez l'homme concernant les modifications neurobiologiques induites par l'exposition aux événements de vie stressants durant la petite enfance et l'âge préscolaire.

3.2.1. Un modèle animal : le rat

En 1957, Seymour Levine (66) montra que le simple fait de séparer chaque jour pendant un quart d'heure des ratons de leur mère, pendant les dix premiers jours de leur vie, entraînait à l'âge adulte une modification permanente de la réponse hormonale au stress.

Un stress ponctuel aigu induit chez les mammifères une surproduction d'hormone adénocorticotrope (ACTH) et de glucocorticoïdes. Or, chez ces rats, parvenus à l'âge adulte, la réaction au stress est affaiblie. Seymour Levine (66) en a conclu qu'ils étaient mieux armés contre le stress que les rats n'ayant pas subi cette manipulation.

L'expérience est reproduite dans des conditions différentes avec les mêmes résultats, mais les mécanismes physiopathologiques sont restés longtemps inexpliqués. Seymour Levine avait d'abord supposé qu'il fallait attribuer cette modification à la stimulation tactile des ratons par les expérimentateurs. Puis il conclut, dans les années 1970, que ce devait plutôt être dû à l'intense activité de léchage et de toilettage à laquelle la mère se livrait après chaque séparation.

Michael Meaney, à l'hôpital psychiatrique Douglas de Montréal (Université McGill), note que toutes les mères rats lèchent et dorlotent leurs petits, même si certaines le font plus que

d'autres. Partant de cette observation, l'équipe de Mc Gill a étudié la réponse hormonale au stress de rats adultes selon que leur mère les a plus ou moins intensément maternés pendant les dix premiers jours de la vie (67).

Les résultats de cette étude fondamentale sont publiés à la fin des années 1990 par l'équipe de Liu (68). Ils montrent que les variations des soins maternels des rats influencent le développement de différences individuelles dans les réponses neuroendocriniennes au stress.

Le comportement maternel des rats comme le léchage pendant les dix premiers jours de vie « programmera » l'axe HHS des rats concernant la réponse au stress.

En effet, les rats qui ont été les plus maternés montrent une meilleure résistance au stress, avec une réponse affaiblie en production d'ACTH et de corticostérone. Ces deux hormones jouent un rôle central dans la régulation de l'axe HHS lui-même impliqué dans la réponse au stress. Soumis à un stress, les rats qui ont été les plus maternés, quand ils étaient petits, sont aussi ceux qui retrouvent le plus vite après le stress un taux normal d'ACTH et de corticostérone. L'analyse d'ARN messager confirme aussi que l'expression de certains gènes est modifiée. C'est en particulier le cas d'un gène essentiel, celui qui synthétise le CRF (*corticotropin-releasing hormone*). Le CRH est un neuropeptide considéré comme l'acteur principal du système HHS. C'est lui qui déclenche la production d'ACTH, laquelle stimule à son tour la production de glucocorticoïdes. La production de CRH hypothalamique est sensiblement réduite chez les rats qui ont été très maternés.

Le résultat le plus robuste dans cette étude est que l'expression du gène codant, pour la fabrication des récepteurs aux glucocorticoïdes, dans l'hippocampe, est augmentée chez les rats qui ont eu moins de soins maternels par rapport aux rats qui ont eu les soins maternels optimaux.

Ces comportements maternels ont été associés de manière plus spécifique aux modifications épigénétiques au niveau du promoteur du gène codant pour les récepteurs aux glucocorticoïdes au niveau de l'hippocampe.

Plus précisément, Weaver IC. et al. (69) montrent que le degré de méthylation de l'ADN des progénitures diffère selon la qualité des soins maternels. Un comportement maternel particulièrement élevé est caractérisé par des léchages/toilettages fréquents des petits et une attitude protectrice vis-à-vis de la portée, consistant pour la mère à faire ostensiblement le "dos rond" tout en dépliant ses pattes postérieures (*arched-back nursing*).

Ces divergences apparaissent au cours de la première semaine de vie et persistent à l'âge adulte. L'expérience est reproduite avec les mêmes résultats quand la technique du *cross-*

fostering est utilisée. Cette technique consiste à retirer les progénitures des mères biologiques à la naissance et de les faire élever par des substituts maternels.

Sur le plan moléculaire, les auteurs mettent en évidence une modification de l'acétylation des histones et une modification du facteur de transcription (NGF1-A) qui se lie au promoteur du gène (Exon 1-7) codant pour les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) hippocampiques.

Le comportement maternel induit des changements de méthylation de la cytosine d'un seul nucléotide CpG dans la région promotrice du gène GR.

Ces modifications épigénétiques ne sont pas toujours totalement verrouillées. Ainsi, une injection au niveau central de trichostatine A – un inhibiteur d'histone désacétylase (HDAC) – supprime la différence constatée entre les deux groupes sur : (i) l'acétylation des histones, (ii) la méthylation de l'ADN, (iii) la modification de l'activité du NGF1-A, mais aussi sur l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes et la réponse de l'axe HHS au stress.

Ces données suggèrent qu'il est possible d'agir sur des modifications épigénétiques labiles et, ainsi, de restaurer, chez l'adulte, les conséquences d'un comportement maternel postnatal inadéquat.

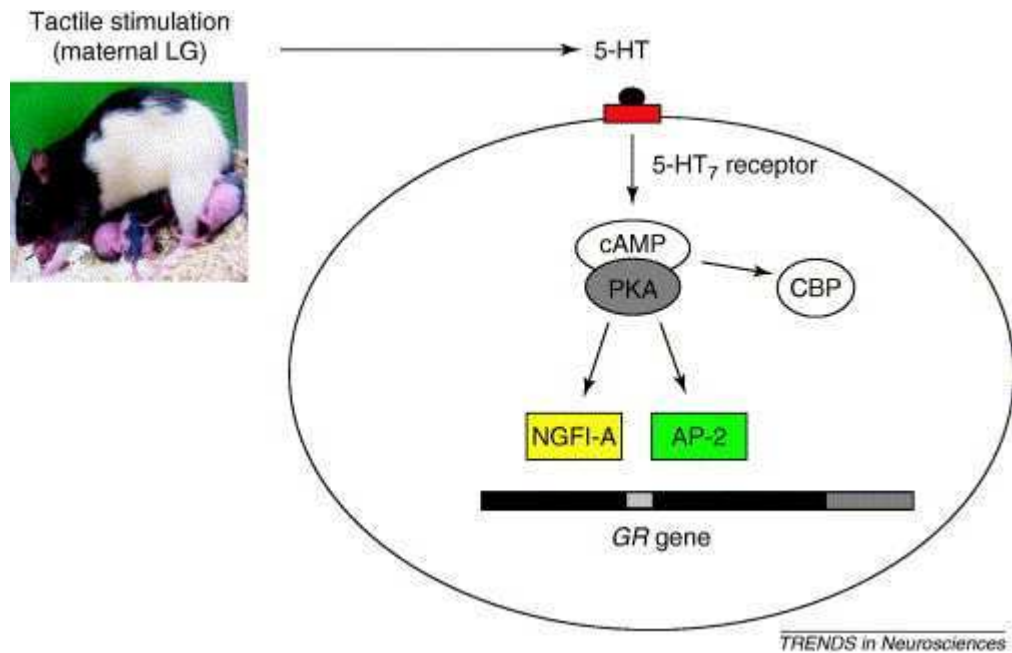
Un résumé des études *in vivo* utilisant des tissus de l'hippocampe des progénitures et des études *in vitro* utilisant des cultures primaires de cellules hippocampiques est représenté sur l'illustration 4 (70). *In vivo*, la manipulation et l'augmentation du léchage et du toilettage maternel augmentent le turn over hippocampique de la sérotonine. Cette augmentation du turn over augmente elle-même l'activation du récepteur 5-HT7 couplé à l'AMPC, au PKA et au CBP.

In vivo, la manipulation et l'augmentation du léchage et du toilettage maternel conduisent à une augmentation de la concentration de l'AMPC et à une activation des PKA, dans l'hippocampe des progénitures (67, 69).

Les manipulations post-natales augmentent l'expression hippocampique des facteurs de transcription tels que le NGF1-A ou AP-2 (67).

In vitro, la 5-HT augmente l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) dans des cultures de neurones hippocampiques. L'effet de la 5-HT sur l'expression GR peut être imité avec la 8-bromo-AMPC et bloqué par un antagoniste des récepteurs 5-HT7 ou un inhibiteur de la PKA ou encore un oligonucléotide non sens dirigé contre l'ARNm du NGF1-A (71).

Illustration 4 : Représentation schématique



Meaney MJ et al. *Trends Neurosci.* (2005) 28(9):456-63.

LG= *licking and grooming*= *léchages et toilettage*

L'augmentation des soins maternels active l'expression de NGFI-A (via la 5-HT, l'AMPc et la PKA). Bien que l'affinité de NGFI-A ait sa séquence de reconnaissance sur GR qui est réduite par la méthylation de cet élément en post-natal, la liaison se produit en raison des niveaux élevés de NGFI-A. Ces niveaux élevés sont associés à la stimulation tactile des mères qui ont une meilleure activité de soins précoces.

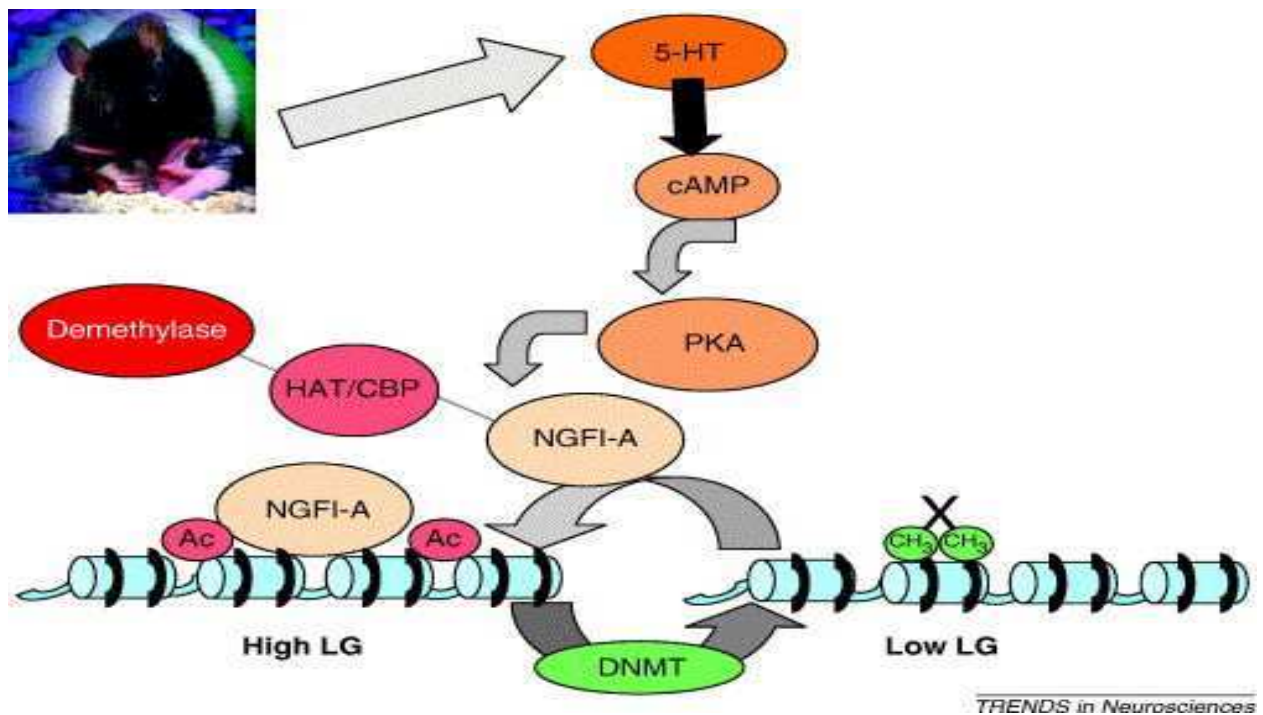
La liaison du NGFI-A se traduit par le recrutement d'histones acétyl-transférases (HAT) comme CBP (*CREB binding protein*) – voir illustration 5 (70). L'augmentation de l'acétylation (Ac) des histones facilite l'accès des déméthylases et la déméthylation du promoteur du GR (72).

Dans le cas contraire, c'est-à-dire une faible stimulation tactile maternelle, il n'y a pas d'augmentation de l'expression du NGFI-A et, au final, le promoteur reste méthylé.

Le promoteur non méthylé maintiendra une forte affinité pour NGFI-A à l'âge adulte. Cela conduit à une plus grande activité du NGFI-A sur le promoteur du GR chez les adultes descendants des mères avec soins précoces de haute qualité (*High LG*).

Tandis que dans le cas où le promoteur n'est pas méthylé, il y aura une affinité réduite pour NGFI-A, ce qui entraîne une faible activité de GR chez les progénitures adultes des mères avec soins précoces de faible qualité (*Low LG*).

Illustration 5: A proposed model for maternal programming of GR epigenetic states



Meaney MJ et al. *Trends Neurosci.* (2005) 28(9):456-63.

DNMT= ADN methyltransferase.

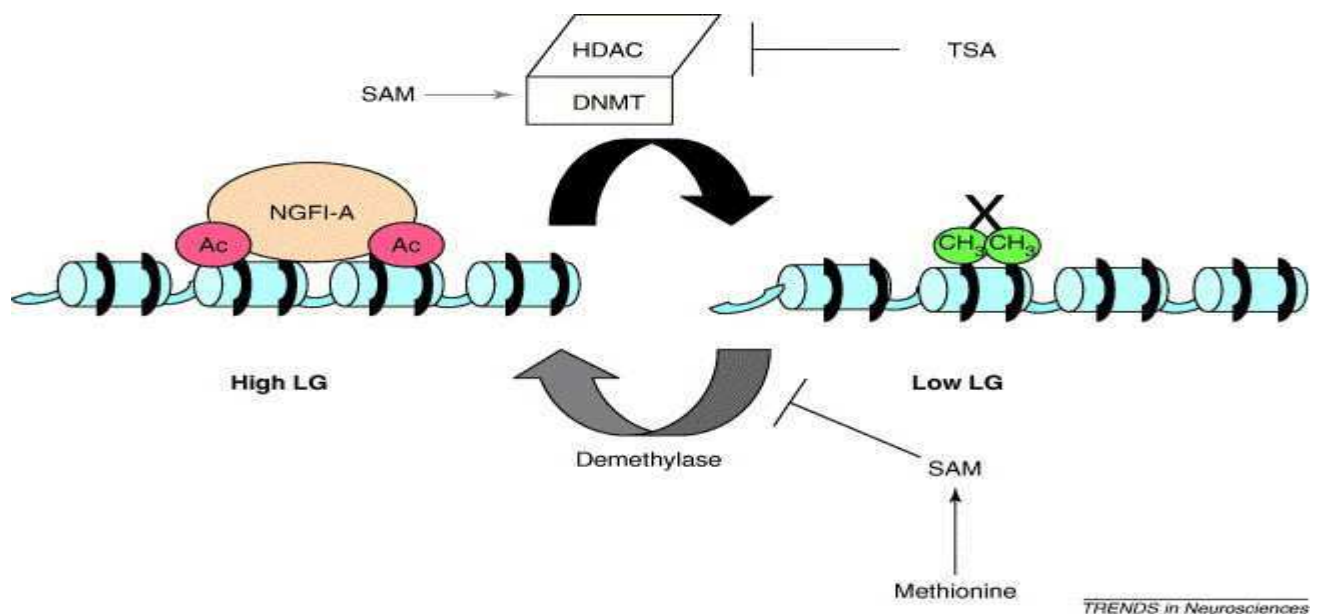
L'inhibition de l'histone désacétylases (HDAC) par trichostatine A (TSA) chez les animaux adultes augmente l'acétylation des histones, cela facilite l'accès des déméthylase et favorise la déméthylation du GR (Weaver, I.C.G. et al. 2004).

La TSA élimine les effets des soins maternels sur la méthylation et l'expression de GR (voir illustration 6) (70).

A l'inverse, les données préliminaires révèlent que l'administration centrale de méthionine chez les animaux adultes augmente la concentration de S-adénosyl-méthionine (SAM) et conduit à une hyperméthylation de GR et donc à une diminution de son expression.

Le mécanisme proposé par Meaney MJ et al. est une inhibition de la déméthylase et la stimulation de l'ADN méthyltransférase (DNMT).

Illustration 6. Réversibilité de la programmation maternelle de l'expression de GR et de la réaction au stress.



Meaney MJ et al. [Trends Neurosci.](#) (2005) 28(9):456-63.

En 2007, l'équipe de Weaver IC. (73) approfondit la recherche en montrant que la liaison de NGF1-A au niveau de l'Exon 1-7 de la séquence promotrice du GR induira des modifications épigénétiques, comme l'acétylation des histones et la déméthylation de l'ADN, et, par conséquent, influence sur la transcription du GR.

Murgatroyd C. et al. (74) montrent que la séparation maternelle prolongée chez les progénitures des rats modifie la méthylation d'une séquence intra-génique régulatrice qui est située entre le gène de la vasopressine et de l'ocytocine, dans le noyau para-ventriculaire de l'hypothalamus.

L'altération de l'expression de la vasopressine est associée à une hypométhylation de l'ADN dans une zone régulatrice. Cette modification résiste aux méthylations liées à l'âge et se concentre sur les résidus CpG servant de site de liaison pour la protéine MeCP2. Les auteurs ont constaté que MeCP2 est impliqué dans la régulation de la transcription du gène codant pour la vasopressine.

Les événements de vie stressants peuvent donc induire des changements de l'état épigénétique à l'origine d'une modification de l'expression des gènes, qui vont influencer sur l'état neuroendocrinien et les changements comportementaux de façon durable.

Concernant les études animales qui se sont intéressés aux conséquences des événements stressants durant la gestation, on peut citer l'étude de Mueller et al. Ces auteurs remarquent que les progénitures mâles exposés à un stress pendant la gestation ont des réponses comportementales inadaptées au stress. Ils constatent, par ailleurs, des modifications neurobiologiques durables : en particulier une altération de la sécrétion du CRH, une modification de l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes et de façon plus globale un dysfonctionnement de l'activité de l'axe HHS et de la réponse au stress.

Les changements de la méthylation du gène GR sont corrélés à l'altération de son expression, montrant l'importance de la programmation épigénétique induite par le stress parental durant la gestation.

De plus, ces auteurs constatent que le mécanisme principal étant à la base de la vulnérabilité masculine est une réponse placentaire spécifique aux mâles.

Le stress en début de grossesse augmente significativement l'expression de plusieurs protéines comme PPARalpha, IGFBP-1 ou encore GLUT4.

Ces résultats suggèrent une relation causale entre l'état épigénétique, l'expression du gène codant pour les récepteurs aux glucocorticoïdes et les soins maternels, sur la réponse au stress. Ainsi, il est montré chez le rat que l'état épigénétique peut être

directement influencé par un comportement maternel spécifique et qu'il est potentiellement réversible

3.2.2 Chez l'homme :

Il existe des parallèles importants entre les comportements et les modifications biologiques observés dans les modèles de rongeurs et les altérations neurobiologiques associées aux événements de vie stressants précoces chez les humains.

Chez l'homme, des modifications biologiques sont observées parmi les sujets qui ont subi une maltraitance durant l'enfance – en particulier, des dysfonctions de l'axe HHS (75) et une vulnérabilité accrue aux conduites suicidaires (76).

Il a été montré une diminution de l'expression des récepteurs hippocampiques aux glucocorticoïdes dans plusieurs troubles psychiatriques associés au suicide comme les troubles de l'humeur ou la schizophrénie (77).

Par ailleurs, on sait aujourd'hui que le suicide est fortement associé à une histoire de négligence ou d'abus, indépendamment d'un trouble psychopathologique associé (78, 79).

En effet, les liens entre l'axe HHS et la psychiatrie sont étudiés depuis plusieurs décennies.

En dehors des dosages statiques du cortisol et de ses dérivés, c'est surtout les dosages dynamiques qui ont représenté des pistes intéressantes.

Le test de freination à la dexaméthasone (DST : *dexamethasone suppression test*) est une des techniques utilisées.

Chez l'homme sain, l'administration orale à minuit de 1 ou 2 mg de dexaméthasone inhibe la libération d'ACTH et de cortisol pendant environ 24 heures. Dans les études chez les déprimés, la non-freination du cortisol par la dexaméthasone est trouvée chez 15 à 50 % des patients, mais ce pourcentage augmente dans les dépressions sévères où le pourcentage de DST positif atteint 40 à 70 % (25). Initialement, le DST a été proposé comme marqueur

biologique spécifique de « la mélancolie » (26). Les études ultérieures ont montré qu'il s'agissait d'un test peu spécifique.

Toutefois, la positivité du test semble étroitement liée à certains symptômes cliniques comme l'anxiété, les troubles psychomoteurs (agitation ou ralentissement), les troubles du sommeil, de l'appétit (anorexie avec amaigrissement) ou l'altération cognitive. Une revue de la littérature par Nelson et al, (27) montre que, parmi les dépressions majeures, c'est la dépression psychotique qui est la plus fréquemment associée à une non-freination du cortisol au DST (64 %), alors que le pourcentage de DST positif dans la mélancolie n'atteint que 36 %.

Partant des connaissances obtenues chez les rongeurs, les premières études chez l'homme se sont intéressées aux modifications épigénétiques induites par les événements de vie stressants précoces chez des sujets décédés par suicide.

Mc Gowan PO. et al. (80) s'intéressent à l'état épigénétique, en *post mortem*, chez des victimes de suicide avec une histoire d'abus physiques versus des victimes de suicide sans histoire d'abus.

Le gène humain codant pour les récepteurs aux glucocorticoïdes est le NR3CI ; il couvre une région de 80kb située sur le chromosome 5 (81).

L'exon 1 F du promoteur du gène NR3CI est l'équivalent de l'exon 1 7 du rat.

Partant du constat que les sujets avec un épisode dépressif majeur ont une diminution de l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes et une augmentation de l'activité de l'axe HHS, ils font l'hypothèse que chez les victimes de suicide, on retrouvera une diminution de l'expression à la fois des récepteurs NR3CI, mais aussi des récepteurs 1F du promoteur.

Pour cela, ils analysent l'expression totale des récepteurs aux glucocorticoïdes dans le tissu hippocampique chez les victimes de suicide avec ou sans histoire d'abus.

La technique de la RT-PCR quantitative est utilisée à partir des extrait d'ARN hippocampique. Les analyses montrent que l'ARNm des récepteurs aux glucocorticoïdes est significativement diminué chez les sujets victimes de suicide avec une histoire d'abus et qu'il n'y a pas de différence entre les victimes de suicide sans histoire d'abus et les sujets contrôles victime de mort violente (non suicide, sans abus).

Il y a aussi une différence significative sur l'expression des transcrits contenant l'exon 1F du promoteur. De même, l'analyse post-hoc permet de montrer que l'expression des récepteurs 1F est significativement plus basse chez les sujets victimes de suicide avec histoire d'abus.

Enfin, les auteurs ont examiné la relation entre l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes et les diagnostics psychiatriques. Les troubles de l'humeur et les conduites addictives sont des facteurs de risque de suicide et ont été associés à des altérations de l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes (77).

Dans l'étude de Mc Gowan P.O. et al. (80) il n'y a pas d'effet significatif du diagnostic associé sur les résultats, même après contrôle du statut « abus » sur l'expression de l'ensemble des récepteurs aux glucocorticoïdes hippocampiques.

Ces auteurs montrent une augmentation de la méthylation au niveau de l'exon 1F du promoteur dans le groupe des victimes de suicide avec histoire d'abus comparativement aux groupes contrôles.

En conclusion, ces résultats indiquent que l'expression du gène NR3CI codant pour les récepteurs aux glucocorticoïdes hippocampique est diminuée chez les sujets suicidés victimes d'abus durant l'enfance. En revanche, ils ne constatent aucune différence sur l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes entre les sujets décédés par suicide sans histoire d'abus et les sujets contrôles.

Ces résultats confirment, sur le plan neurobiologique, l'impact des abus durant l'enfance sur le développement.

D'autres équipes utilisant des modèles expérimentaux différents montrent des résultats similaires. Par exemple, l'étude de Radtke K.M. et al. (82) portant sur l'analyse de l'exposition au stress durant la vie intra-utérine montre une augmentation de la méthylation de l'exon 1F de l'ADN périphérique dans le groupe des enfants exposés.

Une autre étude portant sur l'expression des gènes codant pour les récepteurs aux glucocorticoïdes hippocampiques chez des sujets déprimés (83) sans histoire d'abus et décédés d'une autre cause que le suicide démontre une diminution de l'expression de l'exon 1F. Cependant, il n'est pas retrouvé de modification de la méthylation. Ces résultats sont concordants avec ceux de Mc Gowan et al. (80) ce qui confirme bien que la méthylation du promoteur 1F n'est pas influencée par le trouble psychiatrique associé, mais bien par les événements de stress durant l'enfance comme les abus.

3.2.3. Expériences précoces négatives et conduites suicidaires

Il existe un faisceau d'arguments, provenant aussi bien des études animales que chez l'homme, qui montre que l'exposition à un environnement défavorable, au cours du développement, entraîne des changements persistants dans la régulation de la réponse au stress, en particulier un dysfonctionnement de l'axe HHS (75). Par ailleurs, il a été constaté une modification de l'activité de l'axe HHS (une hyperactivité) chez les sujets qui présentent des conduites suicidaires, indépendamment des co-morbidités psychiatriques associées.

Au niveau thalamique, l'hypersecretion du CRH est, au moins en partie, responsable de cette hyperactivité de l'axe HHS (84).

A partir de ce constat on peut se poser plusieurs questions. La première concerne les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent ces constatations.

Où sont ils localisés ? Quels peuvent être les dysfonctions au niveau moléculaire qui conduisent à des modifications cognitives, émotionnelles, affectives durables ?

a. Au niveau de l'hypophyse :

Pour savoir si l'hyperactivité de l'axe HHS est reflétée au niveau de l'hypophyse, l'équipe de Lopez JF. et al. (85) examine la localisation de l'ARNm de la POMC (pro-opiomélanocortine)

et des récepteurs aux glucocorticoïdes dans l'hypophyse antérieure de 7 sujets victimes de suicide et de 7 sujets contrôles.

Les cellules contenant des ARNm de la POMC ont été localisées en grappes et ont été fortement associées aux récepteurs CRH. En revanche, les cellules contenant de l'ARNm des GR ont été distribuées dans l'hypophyse, bien que les zones de densité accrue aient été associées à des cellules contenant de l'ARNm POMC.

Une quantification par analyse d'images informatisées montre une augmentation de 25% de la POMC chez les victimes de suicide par rapport au groupe contrôle.

L'analyse des amas de cellules corticotropes a montré que les victimes de suicide avaient une densité plus élevée d'ARNm POMC par cellule ($p = 0,04$) et des cellules corticotropes de plus grande taille ($p = 0,04$) que les victimes de mort cardiaque (sujets contrôles). Aucune différence dans l'ARNm GR n'a été détectée entre les deux groupes, bien que les ressources génétiques et les niveaux d'ARNm POMC aient été fortement et significativement corrélées ($r=0.8$, $p<0.001$).

Les victimes de suicide présentent donc des signes d'activation chronique de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien.

D'autres éléments de preuve suggèrent une hyper activation chronique de l'axe HHS chez les personnes décédées par suicide, comme l'augmentation du poids des surrénales (86). Il s'agit principalement d'une hypertrophie corticale (87).

b. Au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus

On peut citer en exemple les travaux de Wang SS. et al, qui se sont intéressés à l'expression des gènes modulant l'activité des neurones dans les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus (*Paraventricular Nucleus*, PVN) chez des sujets déprimés.

L'hyperactivité du CRH des neurones du PVN est une caractéristique des sujets déprimés, et peut constituer une piste étiologique.

L'activité des neurones à CRH dans la réponse au stress est modulée par un certain nombre de facteurs qui stimulent ou inhibent l'expression du CRH.

Parmi ces facteurs on a : (i) les récepteurs aux corticostéroïdes et les protéines de choc thermique (Hsp 70 et 90) associées, (ii) les récepteurs des hormones sexuelles, (iii) les récepteurs du CRF en particulier (CRFR1), (iv) le facteur de transcription CREB (cAMP Response Element-Binding) ou encore (5) certains récepteurs de la vasopressine (AVPR1A).

Wang SS. et al. (88) supposent que, dans la dépression, les niveaux de transcription de ces gènes qui sont impliqués dans l'activation de l'axe HHS sont régulés à la hausse, tandis que les niveaux de transcription des gènes impliqués dans l'inhibition de l'axe HHS sont diminués. A partir des prélèvements post mortem de 7 patients déprimés et 7 sujets contrôles, ils font l'analyse de l'ADN contenu dans les PVN (par une technique de PCR en temps réel). Les auteurs retrouvent une augmentation significative des niveaux d'ARNm du CRH dans le PVN des patients déprimés. Ceci a été accompagné par une expression significativement augmentée de quatre gènes qui sont impliqués dans l'activation des neurones CRH.

Il s'agit des gènes codant pour le CRFR1, le AVPR1A, les récepteurs aux minéralocorticoïdes et les récepteurs aux œstrogènes alpha ($ER\alpha$).

L'expression de l'ARNm du récepteur aux androgènes impliqué dans l'inhibition des neurones sécrétant le CRH a été diminuée de manière significative. Ces résultats soulèvent la possibilité qu'une perturbation de l'équilibre dans la production des récepteurs puisse contribuer à l'activation de l'axe HHS dans la dépression.

c. Cortex frontal et autres régions cérébrales :

Partant du constant que, d'une part, il y a une hyper activation chronique de l'axe HHS chez les patients déprimés et chez les victimes de suicide et que, d'autre part, il y a un rétrocontrôle négatif du CRF sur les récepteurs cérébraux. Nermeroff et al. (89) font l'hypothèse qu'il devrait y avoir une diminution des récepteurs au CRH chez les patients souffrant de dépression sévère.

Pour tester cette hypothèse, ils mesurent le nombre de récepteurs dans le cortex frontal de 26 victimes de suicide et de 29 sujets contrôles.

Ils retrouvent une diminution de 23% du nombre de sites de liaison du CRF dans le cortex frontal des victimes de suicide par rapport aux sujets contrôles.

Ces données sont cohérentes avec l'hypothèse d'une hypersécrétion du CRH dans la dépression.

Le CRH exerce son action en se liant aux récepteurs au CRH (RCRH). Il existe deux familles de RCRH : type 1 et type 2 (90).

Les RCRH1 ont une affinité plus forte pour le CRH que les RCRH2. Ces derniers sont plus affines pour les peptides CRH like comme l'urotensine ou l'urocortine.

Chez les rongeurs, les RCRH1 sont plus abondants dans le néocortex, le cervelet et les structures sensorielles alors que les RCRH2 sont majoritairement distribués dans les zones sous corticales et les tissus périphériques (91).

Chez le rat, le CRH active l'axe HHS par l'intermédiaire des RCRH1 situés au niveau de l'antéhypophyse. La liaison aboutit à la libération de l'ACTH. Cette libération d'ACTH peut être bloquée par l'administration d'un inhibiteur des RCRH1 (77).

Chez les primates non humains, RCRH1 et RCRH2 sont détectés au niveau de l'antéhypophyse. Le blocage des RCRH1 par un antagoniste n'a qu'un effet mineur sur la libération de l'ACTH chez le primate et aucun effet chez l'homme (92).

Afin de mieux caractériser le fonctionnement des récepteurs aux CRH et dans l'idée d'une utilisation des antagonistes comme une voie de recherche pour la thérapeutique des troubles anxieux, Hiroi N. et al. (93) s'intéressent à la distribution et à l'expression des RCRH chez l'humain. Pour cela, ils utilisent des techniques quantitatives de TaqMan PCR et d'hybridation in situ, pour analyser l'expression et la distribution des CRHR1 et CRHR2 dans les tissus cérébraux humains et les tissus périphériques chez des victimes de suicide.

Ils montrent un profil d'expression différent chez l'homme par rapport aux rongeurs. RCRH1 et RCRH2 sont exprimés en grande quantité dans les tissus cérébraux, particulièrement dans l'hypophyse.

Les RCRH1 sont les récepteurs prédominants dans le cerveau humain (82,7 +/- 11,0%), tandis que les RCRH2 sont majoritaires dans les tissus périphériques (77,0 +/- 15,8%). Cela suggère que les résultats provenant des expériences chez les rongeurs, comme par exemple les antagonistes des RCRH, ne peuvent pas être transposés à l'homme.

Par ailleurs les auteurs rapportent une plus forte expression des RCRH2 et un changement du rapport RCRH1/RCRH2 dans l'hypophyse des victimes de suicide par rapport aux sujets contrôles.

Merali Z. et al. (94) s'intéressent à plusieurs neuropeptides mesurés par immunoréactivité (ir) dans les tissus cérébraux de sujets déprimés décédés par suicide. Il dosent en particulier le (CRHir), la vasopressine (AVPir), et les analogues bombésine : la neuromédine B (NMB-ir) et le peptide libérant la gastrine (GRP-ir). Les taux de CRH-ir parmi les suicidés étaient élevés dans le locus coeruleus (LC), et le cortex préfrontal ventromédian, mais ont été réduits dans le complexe vagal dorsal. La concentration de l'AVP-ir a été élevée au niveau du noyau hypothalamique paraventriculaire, du LC, et du cortex préfrontal dorsolatéral. En revanche, il est réduit dans le complexe vagal dorsal. Enfin, GRP-ir et les variations du NMB-ir, qui pourraient influencer sur les états d'anxiété, ont été limités.

Cependant, GRP-ir est plus élevé dans le LC des suicidés par rapport aux sujets témoins, tandis que NMB-ir a été réduit dans le complexe vagal dorsal des suicidés.

En conclusion, ces données montrent plusieurs changements en ce qui concerne les neuropeptides chez des sujets décédés par suicide. Il est prématuré d'attribuer ces résultats spécifiquement à l'acte-suicide par rapport à la dépression. De même, on ignore si ces modifications neurobiologiques sont impliquées dans l'étiopathogénie de la dépression et/ou du suicide ou bien qu'elles sont secondaires à l'état de dépression. Ces études en post mortem doivent être considérées à la lumière de leurs limites, comme par exemple la description rétrospective des phénotypes.

Cependant ces découvertes sont une occasion pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires qui sous-tendent les troubles psychopathologies et les conduites suicidaires.

Les résultats des études qui se sont intéressées aux marqueurs moléculaires de l'hyperactivité de l'axe HHS chez les sujets qui ont fait des tentatives de suicide sont plus discordants que les résultats des études en post mortem.

On peut citer l'étude de Jokinen et al. (95) dans laquelle les auteurs analysent le type de réponse au test de freination à la dexaméthasone chez des jeunes adultes suivis pour un trouble de l'humeur et hospitalisés pour une tentative de suicide.

La non freination du cortisol, c'est-à-dire un DST positif, était de 25% chez les jeunes patients hospitalisés pour trouble de l'humeur. Ce taux est de 39% chez les sujets qui ont fait une tentative de suicide et de 11% chez les non suicidants.

Ces résultats s'ajoutent aux précédents qui ont montré une hyperactivité de l'axe HHS chez les suicidants.

Dans la population des suicidants, la difficulté réside dans le fait que les résultats des études utilisant les marqueurs de l'hyperactivité de l'axe HHS sont confondus par la psychopathologie associée aux conduites suicidaires.

Pourtant, Nelson JC. et Davis JM. (96) montrent que l'hyperactivité de l'axe HHS est corrélée à la fois à la gravité et à la violence de la tentative de suicide. Dans une étude prospective sur 15 ans, Coryell W. et al. (97) s'intéressent à la prédiction du suicide en fonction de la réponse au DST chez des sujets déprimés et schizophrènes dysthymiques. Dans les analyses de survie, ils montrent que le risque estimé pour un éventuel suicide était de 26.8% dans le groupe des sujets avec un DST anormal, par rapport à 2.9% chez les sujets avec un DST normal.

Cela suggère que le dysfonctionnement de l'axe HHS peut augmenter le risque suicidaire indépendamment de la psychopathologie associée.

Par ailleurs, cette hypothèse est également étayée par des données obtenues chez les apparentés euthymiques de premier degré de sujets victimes de suicide. McGirr A. et al. (98) montrent que ces apparentés ont des réponses de l'axe HHS émoussées lorsqu'ils sont exposés à un paradigme de stress psychosocial expérimental.

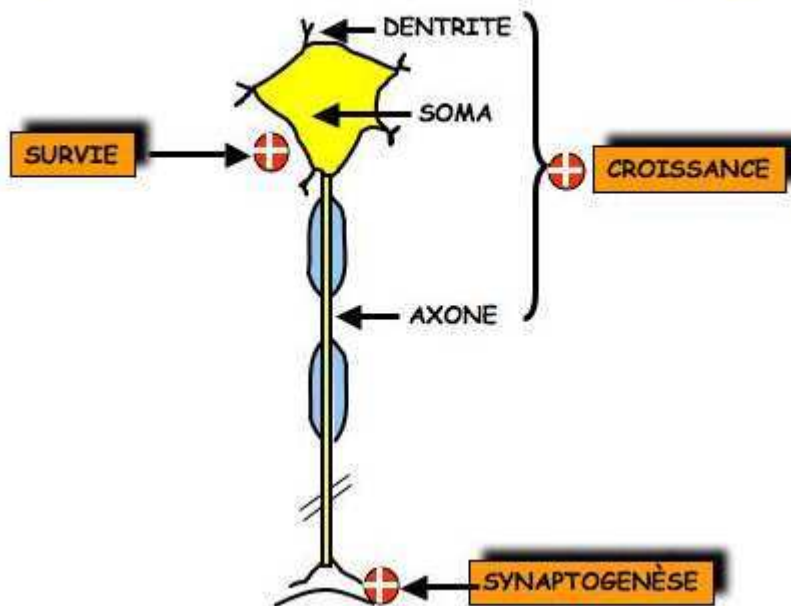
3.3 Les neurotrophines

3.3.1 Généralités

Les neurotrophines sont une famille de protéines impliquées dans le développement, la différenciation, le fonctionnement et la survie des neurones. Elles appartiennent à la classe des facteurs de croissance ou facteurs neurotrophiques. Les neurotrophines ont des rôles multiples au niveau du système nerveux central et périphérique. Elles sont impliquées dans la survie des cellules neuronales, dans la croissance axonale et dendritique, dans la formation et au fonctionnement des synapses ainsi qu'à la plasticité synaptique. Les neurotrophines sont synthétisées par des cellules neuronales et non-neuronales.

Illustration 7. Représentation schématique des fonctions des facteurs neurotrophiques

RÔLES MAJEURS DES NEUROTROPHINES



Les principaux sont :

- NGF = Nerve Growth Factor
- BDNF = Brain Derived Neurotrophic Factor
- NT3 = Neurotrophin

3.3.2 Les récepteurs des neurotrophines

On distingue deux types de récepteurs :

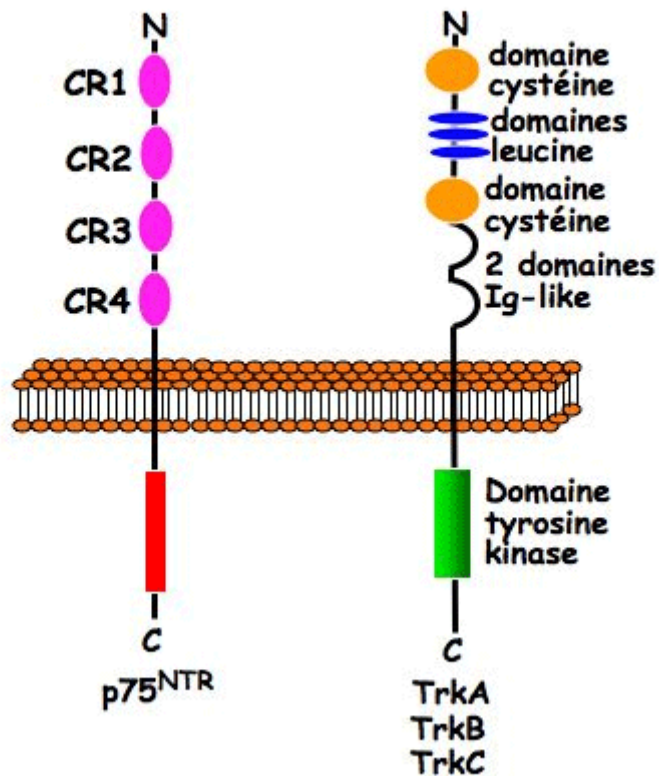
- Trk (*tropomyosine receptor kinase*) constitué de 3 membres TrkA, B et C
 - p75 NTR : c'est un membre de la famille du récepteur du TNF α (*Tumor Necrosis Factor*). Contrairement aux récepteurs Trk, son domaine cytoplasmique ne possède pas d'activité kinase.

Les récepteurs Trk sont constitués de sept domaines extracellulaires. Le domaine intracellulaire possède une région à activité tyrosine kinase.

Les récepteurs p75NTR ont quatre domaines extracellulaires riches en cystéine (CR).

Illustration 8. Structure des récepteurs TrK et p75NTR

STRUCTURE DES RECEPTEURS p75^{NTR} ET Trk



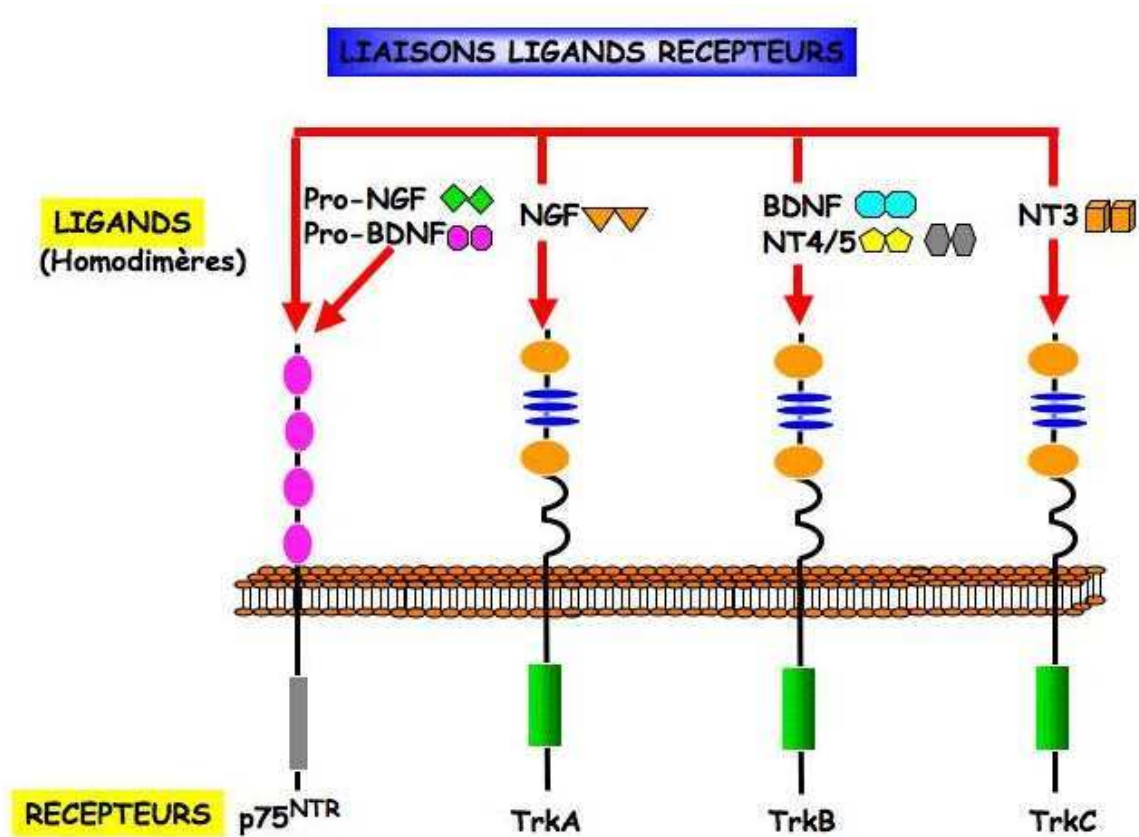
3.3.3 Mode d'action

La majorité des neurotrophines se lie aux récepteurs sous forme de dimères. La liaison au récepteur induit sa dimérisation.

Le récepteur TrkA se lie de manière plus sélective au NGF, le TrkB au BDNF et le TrkC au NT3.

Le mode de fonctionnement est essentiellement paracrine ou autocrine.

Illustration 9. Les liaisons ligands récepteurs des facteurs neurotrophiques



3.4 L'exemple du BDNF (Brain Derived Neurotropic Factor) _

Depuis sa découverte à la fin des années 1970 (99), l'implication du BDNF dans les maladies psychiatriques et neurologiques a été largement étudié.

La première implication du rôle du BDNF dans les troubles psychiatriques est montrée par l'équipe de Smith et al, chez les rongeurs. Ils mettent en évidence, d'une part, une modification de la sécrétion du BDNF induite par le stress et les glucocorticoïdes, et, d'autre, part une interaction entre le BDNF et le système dopaminergique et sérotoninergique.

Pendant longtemps, on a considéré que l'exposition chronique au stress était responsable des modifications structurelles cérébrales. Le BDNF a été considéré comme un médiateur entre le stress et les modifications cérébrales. En particulier, un remodelage des connexions neuronales au niveau de l'hippocampe, du cortex frontal et de l'amygdale (100). Bien que l'hypothèse selon laquelle le stress induise une diminution du BDNF, n'a pas été mise en évidence de façon certaine, il semble évident, au regard des travaux récents, que le BDNF a un rôle dans la médiation de la réponse au stress (101). Cet effet est probablement dynamique, complexe et non linéaire.

3.3.1 Etudes animales :

Récemment, un certain nombre d'études, chez les rongeurs, a examiné les interactions entre les niveaux d'expression du BDNF, les modifications épigénétiques et les événements de vie stressants précoces.

Les études expérimentales ont montré que le cortex préfrontal et l'hippocampe ont un rôle majeur dans les modifications cognitives et comportementales induites par les événements de vie stressants précoces, comme la maltraitance (102). Ainsi, il a été émise l'hypothèse que ces changements comportementaux, induits par le stress, sont attribuables à une plasticité neuronale dans ces mêmes régions (103).

Par ailleurs, le BDNF est une des neurotrophine impliquées dans la plasticité neuronale, notamment dans le cortex frontal et l'hippocampe. Il a été montré par Branchi I et al. (104) que les taux de BDNF dans ces deux régions sont fortement influencés par les expériences précoces négatives.

En utilisant un modèle de dépression chez le murin (*Chronic social defeat stress*) Tsankova N. al. (105) montrent que les changements dans l'expression du gène BDNF, suite à une exposition chronique au stress, sont attribuables à une modification épigénétique de ce même gène, au niveau de l'hippocampe.

En effet, afin de mieux comprendre les mécanismes moléculaires et épigénétiques impliqués dans la dépression et l'action antidépressive des antidépresseurs, ils induisent chez des souris un stress social chronique suivie d'une administration d'imipramine. Puis ils analysent (i) les niveaux d'expression hippocampique du gène BDNF, (ii) la modification de la chromatine et (iii) les modifications au niveau du promoteur, pour 5 variants du BDNF I- V (issus de l'épissage alternatif de l'ARN).

Ils constatent que (i) lutter contre le stress induit une régulation négative durable du BDNF uniquement pour les transcrits III et IV, (ii) une augmentation de la méthylation des histones, (iii) une action répressive au niveau du promoteur.

En revanche, l'administration chronique d'imipramine bloque cette régulation négative et augmente l'acétylation des histones. Cette hyperacétylation par l'imipramine est associée à une régulation négative de l'HDAC 5.

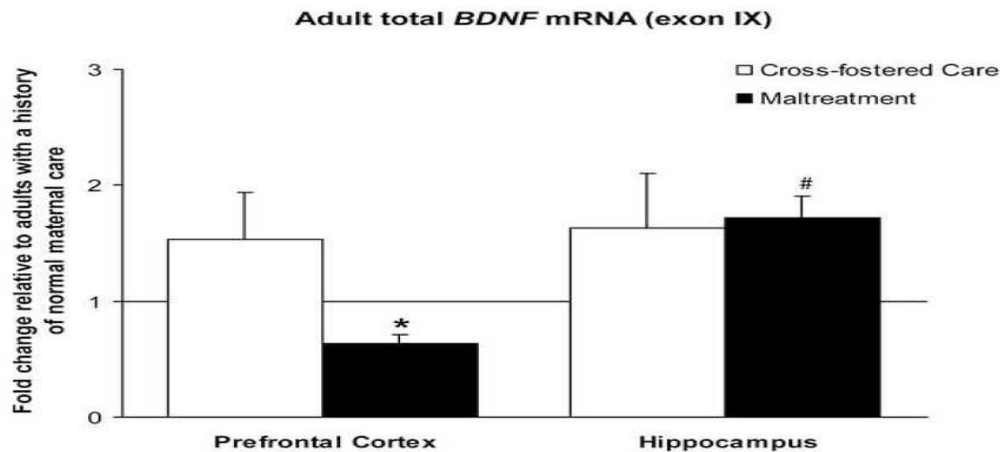
Par ailleurs, l'induction virale d'une surexpression de l'HDAC 5 au niveau de l'hippocampe empêche l'action de l'imipramine (105).

Tania L. Roth et al. (106) utilisent un modèle de maltraitance infantile du rat afin d'évaluer l'impact durable des expériences précoces négatives sur la méthylation de l'ADN. Ces modifications épigénétiques pourraient être considérées comme des modérateurs potentiels de la transcription du gène BDNF au niveau du cortex préfrontal et de l'hippocampe.

A l'âge adulte, les mâles et les femelles qui ont subi une maltraitance infantile ont des taux diminués de l'ARNm total du gène BDNF (Exon IX) dans le cortex préfrontal par rapport aux témoins (Voir Graphique 6). Cette diminution de l'expression de BDNF est associée à une augmentation spécifique de la méthylation au niveau de l'exon IV et IX.

Par ailleurs, ils constatent que cette hyperméthylation semble suivre un modèle développemental. En effet, c'est d'abord l'exon IX qui est méthylé rapidement après l'exposition à la maltraitance, alors que la méthylation de l'exon IV augmente progressivement pour atteindre le maximum à l'âge adulte.

Graphique 6. La maltraitance infantile diminue l'expression du gène BDNF dans le cortex préfrontal, à l'âge adulte.



Source : Tania L. Roth et al. *Biol Psychiatry*. 2009 May 1; 65(9): 760–769

Récemment, ce même groupe de chercheurs a identifié une dysrégulation épigénétique de l'exon IV du gène BDNF dans l'hippocampe dorsal de rats adultes avec un modèle de syndrome post traumatique (107). Cela suggère que la programmation épigénétique du gène BDNF par la méthylation de l'ADN n'est pas limitée aux périodes développementales.

Ces expériences soulignent le rôle important des dysrégulations épigénétiques au niveau du cortex préfrontal et de l'hippocampe dans la physiopathologie des maladies mentales.

3.3.2 Etudes chez l'homme

Les études chez l'homme se sont principalement centrées sur les polyphormismes du gène BDNF et leur association avec les événements suicidaires plutôt que leur impact fonctionnel. Le gène du BDNF (porte le même nom: BDNF) est le siège d'un polymorphisme fonctionnel affectant un seul nucléotide au sein du codon 66, aboutissant *in fine* au remplacement de la Valine (Val) normalement synthétisée à partir de ce codon par une Méthionine (Met). Une telle substitution est relativement courante au sein de la population caucasienne puisque 20 à 30 % des individus sont porteurs d'une copie de l'allèle "Met" (individus hétérozygotes Val/Met) – seulement 4 % des personnes sont porteuses de deux copies de l'allèle "Met" (sujets homozygotes Met/Met). Or les techniques d'imagerie médicale montrent que ces individus présentent tous une *réduction de volume* (d'environ 15 %) de leur formation hippocampique associée à de plus faibles performances mnésiques que la normale (dans le domaine de la mémoire déclarative, directement liée à la mise en jeu de l'hippocampe) (108).

Ces anomalies sont vraisemblablement liées à un défaut de sécrétion et de distribution du BDNF variant, et à l'altération des processus de développement et de plasticité qui en découlent (109).

En tout état de cause, l'impact d'un tel polymorphisme reste à évaluer dans des conditions pathologiques, en particulier au cours du stress ou de l'anxiété, où le facteur neurotrophique pourrait être en cause.

Dans ce contexte, Chen ZY. et al. (110) ont récemment élaboré une lignée de souris transgéniques exprimant de façon constitutive le variant allélique "Met" du BDNF – souris homozygotes BDNF Met/Met – et présentant les caractéristiques phénotypiques des individus porteurs de l'allèle "Met", c'est-à-dire : (i) une réduction de leur volume hippocampique dans des proportions comparables à ce qui est observé chez l'homme, (ii) une altération, dans un test de *peur conditionnée*, des performances mnésiques liées à la mise en jeu de l'hippocampe et de l'amygdale – dans ce cas, l'intensité du déficit est proportionnelle au nombre d'allèles "Met" exprimées : les souris homozygotes Met/Met ont ainsi des troubles plus marqués que les animaux hétérozygotes Val/Met. Ces anomalies s'accompagnent en fait d'un trouble de la sécrétion (et non de l'expression) du BDNF variant ainsi que d'une altération de la morphologie dendritique des neurones du gyrus dentelé hippocampique.

Fait remarquable, les souris transgéniques présentent (par rapport aux animaux sauvages) une "anxiété" accrue dans 3 modèles classiques "d'anxiété" basés sur l'exposition à la nouveauté : le labyrinthe en croix surélevée, le test de l'*open field* et l'hypophagie induite par la nouveauté. En outre, dans les deux derniers cas, le comportement "anxieux" des animaux n'est pas normalisé par l'administration chronique de fluoxétine, pourtant normalement efficace dans ces 2 tests.

Le polymorphisme du gène du BDNF pourrait donc conférer une certaine vulnérabilité vis-à-vis d'une situation de stress, prédisposant les sujets porteurs de l'allèle "Met" à certaines formes d'anxiété. Une hypothèse à vérifier chez l'homme, d'autant que les études d'association génétiques ont pour l'instant donné des résultats contradictoires.

a. BDNF et adversité précoce

Les variations du polymorphisme du gène BDNF semblent jouer un rôle dans la la dépression chez l'homme (111).

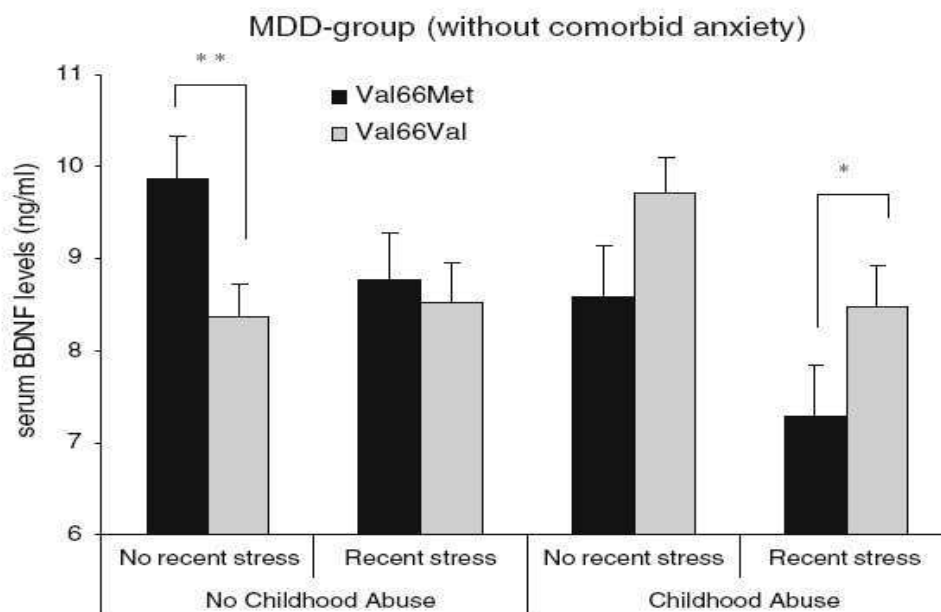
En revanche, il n'est pas bien établi de corrélation entre le polymorphisme Val66Met du BDNF et le taux sérique du BDNF chez des sujets exposés aux événements de vie négatifs, comme les abus pendant l'enfance.

Pour cela, Elzinga BM et al. (112) étudient l'impact des abus pendant l'enfance et/ou des événements de vie négatifs récents – ainsi que le rôle modérateur du polymorphisme Val66Met du gène BDNF dans les variations de la concentration sérique du BDNF chez 1.435 sujets de la cohorte NESDA (*Netherlands Study of Depression and Anxiety*).

Le résultat principal de cette étude montre que les abus pendant l'enfance ont un impact sur le taux sérique de BDNF chez les sujets déprimés et que cet impact semble être lié au polymorphisme Val66Met du gène BDNF.

Les porteurs de l'allèle Met exposés aux abus avaient une réduction significative du BDNF sérique. Cette réduction est plus prononcée chez les porteurs Met avec événements de vie négatifs récents (Graphique 7) (112).

Graphique 7 : Les valeurs moyennes des concentrations sériques de BDNF dans le groupe des sujets déprimés sans co-morbidité anxieuse.



Source : Elzinga BM et al . *Psychopharmacology* (2011) 214:319–328

b. BDNF et dépression

Nous avons évoqué précédemment le rôle du BDNF dans la plasticité neuronale, en particulier dans les circuits neuronaux impliqués dans la régulation émotionnelle, la mémoire, mais le BDNF semble être aussi impliqué dans le sommeil ou l'appétit (113).

Comme la majorité des troubles psychiatriques, la dépression est le résultat d'une interaction entre une vulnérabilité génétique et des facteurs environnementaux (114). Parmi les facteurs les mieux connus, il y a la maltraitance (115). De façon plus générale, ce sont les événements de vie stressants durant l'enfance et à l'âge adulte qui sont incriminés. L'exposition au stress pendant la vie adulte est un facteur précipitant de la dépression (116).

Par ailleurs, il est maintenant bien établi, sur le plan neurobiologique chez l'animal, que les événements stressants chroniques et aigus induisent une régulation à la baisse du BDNF.

Partant de ce constat sur le rôle et la régulation du BDNF, il a été émise une hypothèse étiopathogénique « neurotrophique » de la dépression.

Cette hypothèse neurotrophique repose sur les fonctions du BDNF et sur le postulat que, d'une part, la dépression résulte d'une diminution du BDNF induite par le stress (113), et que, d'autre part, les antidépresseurs sont efficaces, car ils augmentent le taux de BDNF (117).

Au regard de ces études, il y a des raisons de croire que le BDNF est impliqué dans la dépression et dans l'action antidépressive. Cependant, les résultats d'autres études sont contradictoires. Il n'est pas retrouvé une diminution du taux BDNF et les antidépresseurs ne modifient pas ce taux (118, 119).

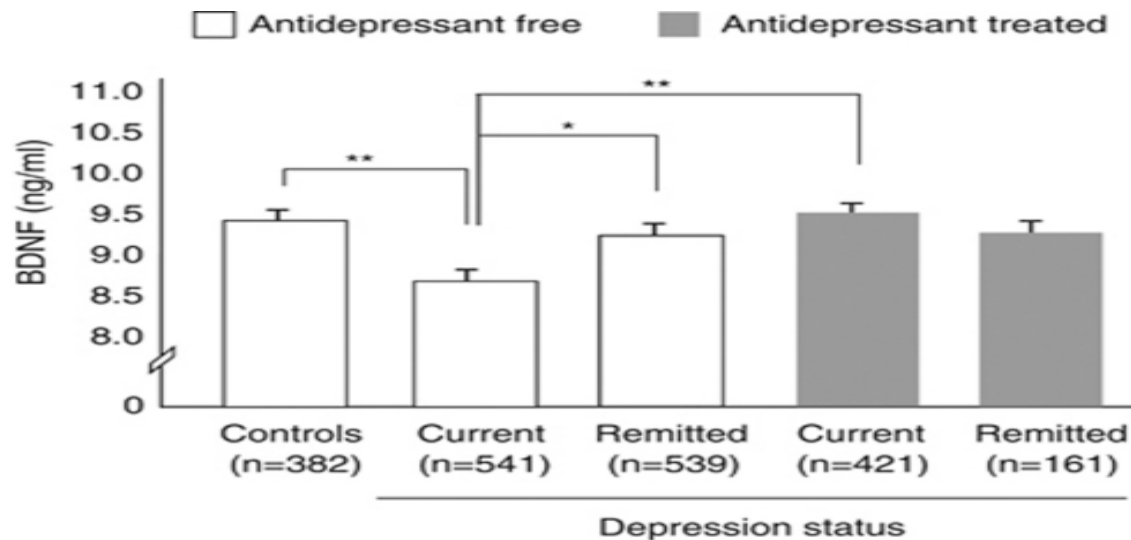
En outre, certaines questions restent sans réponse alors que l'hypothèse neurotrophique est au mieux incomplète : (i) les faibles taux de BDNF persistent-ils après l'amélioration clinique ? (ii) les niveaux de BDNF sont-ils liés à une forme clinique particulière, comme par exemple le premier épisode ou la récurrence ? (iii) toutes les classes d'antidépresseurs ont-elles la même action sur le taux de BDNF ?

Dans une récente étude, l'équipe de [Molendijk ML.](#) et al. (120) essaie de répondre à ces questions en étudiant le taux plasmatique de BDNF chez 2.044 sujets.

Les sujets sont répartis en cinq groupes : déprimés non traités, déprimés traités par un antidépresseur, sujets sains et sujets déprimés en rémission depuis 6 mois traités et non traités. Les auteurs retrouvent des taux sériques de BDNF plus bas chez les sujets déprimés non traités par rapport au groupe contrôle ($p = 0,007$) et par rapport aux patients déprimés traités par antidépresseurs ($P = 0,001$). Le taux sérique du BDNF chez les patients en rémission a été comparable à celui des sujets contrôles (Graphique 8).

L'analyse du groupe des déprimés non traités montre que les caractéristiques cliniques comme la sévérité ou la récurrence de l'épisode n'influencent pas la concentration sérique du BDNF.

Graphique 8. Taux sérique du BDNF



Source : [Molendijk ML](#), et al. *Molecular Psychiatry* (2011) 16, 1088–1095

Les comparaisons par paires indiquent que les taux sériques de BDNF sont plus faibles chez les déprimés non traités que : chez les sujets contrôles ($d = 0,19$), chez les sujets en rémission sans traitement ($d=0,15$), chez les sujets déprimés avec traitement ($0,23$).

Par ailleurs, la régulation à la hausse du BDNF sérique chez les patients déprimés traités par antidépresseurs se limitait aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ($P = 0,003$) et au millepertuis ($P = 0,03$).

Ces résultats suggèrent d'une part que : (i) la faible concentration sérique de BDNF est une caractéristique de la dépression, (ii) le taux se normalise en période de rémission durable (≥ 6 mois), (iii) la concentration n'est pas corrélée à la gravité de l'épisode dépressif. D'autre part, l'augmentation du taux sérique au cours d'un traitement par antidépresseur semble limitée à quelques classes pharmacologiques.

c. BDNF et conduites suicidaires

Pour étudier l'implication du BDNF dans les conduites suicidaires, l'équipe de Lee BH. et al. (121) évalue les taux de l'ARNm du BDNF dans les cellules mononuclées du sang périphérique de patients souffrant de dépression majeure qui avaient ou n'avaient pas fait une tentative de suicide au cours des dernières années.

L'expression de l'ARNm du BDNF a été examinée dans les cellules mononuclées du sang périphérique chez (i) 30 patients déprimés sans tentative de suicide ces dernières années, (ii) chez 30 patients déprimés avec tentative de suicide ces dernières années, et (iii) 30 témoins sains. Tous les patients ont été diagnostiqués avec un épisode dépressif majeur traité ou naïf de traitement antidépresseur.

L'expression de l'ARNm du BDNF, mesurée par PCR quantitative, a été diminuée de manière significative dans les cellules mononuclées chez les patients souffrant de dépression, avec ou sans antécédents de tentative de suicide, comparativement à des témoins sains ($Z = -5,233$, $p < 0,001$).

Les patients déprimés avec une histoire récente de tentative de suicide avaient une diminution de l'expression de l'ARNm plus marquée ($\chi^2=45.881$, $df=2$, $p < 0.001$). Cette étude suggère que l'expression de l'ARNm du BDNF est réduite dans les cellules mononuclées du sang périphérique des sujets souffrant de dépression majeure. Cette altération de l'expression des ARNm du BDNF est plus prononcée chez les sujets avec histoire récente de tentative de suicide. Une telle diminution de l'ARNm du BDNF pourrait être associée à une diminution du BDNF dans le sérum et pourrait aussi correspondre à une baisse de BDNF dans les régions cérébrales impliquées dans les émotions.

Afin de mieux comprendre les mécanismes de régulation négative du BDNF associée aux conduites suicidaires, Keller et al. (122) évaluent le niveau de méthylation du gène BDNF, dans une étude post mortem de sujets décédés par suicide.

Chez l'homme, le gène BDNF est composé de 11 exons qui sont précédés de neuf exons non codants impliqués dans la régulation de l'expression du BDNF dans différents tissus (123).

Dans l'étude de Keller et al. (122), trois méthodes différentes ont été utilisées pour quantifier les niveaux de méthylation au niveau de l'exon IV du gène BDNF dans l'aire de Wernicke. Les résultats montrent une augmentation de la méthylation de l'ADN au niveau de quatre îlots CpG du promoteur de l'exon IV du gène BDNF dans le groupe des suicidés par rapport aux témoins ($p < .001$). Plus précisément, cette augmentation de la méthylation est localisée au niveau du site de l'initiation de la transcription. Cette méthylation était spécifique à cette zone, car la comparaison au niveau du génome entier ne montrait pas d'autres différences de

niveau de méthylation de l'ADN entre les deux groupes. En outre, les niveaux d'expression du BDNF, chez les sujets avec une augmentation de la méthylation, étaient significativement plus bas. En revanche, les sujets avec une méthylation faible avaient des niveaux d'expression du BDNF plus élevés.

Cela suggère donc un rôle répresseur de la méthylation du promoteur de l'exon IV sur la transcription du gène BDNF.

Bien que des résultats similaires aient été retrouvés chez les rats soumis à une adversité précoce, dans cette étude il n'a pas été recherché une histoire d'abus ou de maltraitance chez les victimes de suicide.

Des résultats expérimentaux ont, par ailleurs, mis en évidence des changements au niveau du récepteur TrkB au BDNF chez des sujets présentant des troubles de l'humeur et des troubles de la régulation émotionnelle. Par exemple, dans l'étude d'Aston et al. (124), il est retrouvé une diminution de l'expression des récepteurs TrkB au niveau du cortex préfrontal chez des sujets déprimés. De même, Mercier et al. (125) retrouvent une augmentation de l'expression des récepteurs TrkB en cas d'administration d'antidépresseurs dans les cultures d'astrocytes. Le gène du récepteur TrkB est situé sur le chromosome 9 au locus q22.1. Cinq variants ont été identifiés TrkB-T1 à TrkB-T5 (126).

L'analyse des profils de méthylation, au niveau du promoteur du gène TrkB, montre une méthylation augmentée chez les victimes de suicide par rapport aux témoins (127). Le niveau de méthylation a été corrélé négativement à l'expression du récepteur Trkb chez les suicidés. La différence de méthylation de l'ADN a été retrouvée au niveau du cortex préfrontal, aucune différence n'a été constatée dans l'aire de Wernicke concernant le gène du récepteur TrkB (122). Un tel profil de méthylation et d'expression du gène TrkB peut être impliqué dans l'augmentation de la prédisposition aux conduites suicidaires.

De plus, il a été mis en évidence, chez les sujets décédés par suicide avec une diminution de l'expression de TrkB-1, une augmentation de la méthylation au niveau de H3K27 du promoteur du gène TrkB (127). Cela suggère que le variant TrkB-1 du récepteur TrkB peut être sous le contrôle des mécanismes épigénétiques impliqués dans la modification des histones et la méthylation de l'ADN.

L'ensemble de ces données suggère que les modifications épigénétiques au niveau du promoteur du gène TrkB-T1, aboutissant à une diminution de l'expression du récepteur, peut conférer une vulnérabilité aux conduites suicidaires.

II. LES PHENOTYPES EMOTIONNELS ET COMPORTEMENTAUX : MEDiateURS DE LA RELATION ENTRE EVENEMENTS DE VIE STRESSANTS PRECOCES ET RISQUE SUICIDAIRE

1. Généralités

Les données de la littérature issue des recherches animales (rat et primate non humain) suggèrent que les variations de l'environnement précoce sont corrélées avec certains phénotypes comportementaux stables (128, 129, 130). Par exemple, une séparation maternelle précoce est associée, chez le rat, à une diminution du comportement exploratoire dans des environnements nouveaux (128). Des changements comportementaux durables similaires ont été corrélés avec les variations des soins maternels apportés aux rats durant les premières semaines de vie (130).

Nous développerons, dans cette dernière partie, les études qui ont montré que les humains ayant vécu une adversité en début de vie sont plus susceptibles de développer certains phénotypes émotionnels, comportementaux ou cognitifs stables, qui, à leur tour, augmentent le risque de conduites suicidaires.

2. Phénotypes émotionnels et comportementaux

Les traits de personnalité représentent l'ensemble des états affectifs, émotionnels, comportementaux, motivationnels, interactionnels que développent les humains pour interagir entre eux et faire face à l'environnement (131). Plusieurs traits de personnalité, dans le domaine des dysrégulations émotionnelles – l'anxiété – ou des dysrégulations comportementales – l'impulsivité ou l'agressivité – ont été fortement associés au risque suicidaire (43, 35, 132).

L'association entre ces traits de personnalité (anxieux, impulsif, agressif) et l'augmentation du risque suicidaire a été montrée dans les études cliniques et épidémiologiques utilisant différents modèles statistiques. Les résultats les plus intéressants proviennent des études longitudinales avec analyse des trajectoires (35). L'analyse des trajectoires permet l'investigation du développement d'un trait de personnalité à travers de multiples points d'observation. Ce type d'approche peut fournir

des éléments de preuve consistants pour étayer l'hypothèse développementale des troubles psychopathologiques.

L'équipe de Gustavo Turecki, Université McGill, dispose d'une cohorte de plus de 3.000 sujets suivis depuis l'école maternelle et représentative de la population générale du Québec. Cette cohorte est suivie depuis 22 ans. Ce groupe de recherche a procédé à une série d'études portant sur le rôle des traits de personnalité dans les comportements suicidaires (132, 133).

Ces études suggèrent qu'une trajectoire développementale de type « anxiousness » – caractérisée par un niveau élevé d'anxiété pendant l'enfance – prédit des comportements suicidaires à l'âge adulte (35). Il en est de même pour les trajectoires développementales de type « disruptiveness » – caractérisées par une agressivité, impulsivité, hyperactivité. Ces observations sont concordantes avec les résultats d'autres études, longitudinales ou transversales, chez les jeunes ou chez les adultes, dans des échantillons de population générale ou clinique (134).

De même, les troubles de la régulation émotionnelle et comportementale sont fréquemment signalés chez des sujets ayant subi des événements d'adversité comme les abus (135).

Ces résultats suggèrent que le développement de phénotypes comportementaux et émotionnels stables, caractérisés par l'anxiété, l'agressivité ou l'impulsivité pendant l'enfance, peuvent prédire des comportements suicidaires à l'âge adulte.

Par ailleurs, nous avons déjà évoqué les travaux qui ont mis en évidence une relation entre l'adversité précoce et les conduites suicidaires (43).

Le développement de tels phénotypes peut-il s'expliquer chez l'homme par des modifications neurobiologiques, comme celles observées au niveau de l'axe HHS chez les rats soumis à une adversité en début de vie.

Bien que des études récentes, comme celle de Shenk CE. et al. (136) suggèrent cette association, des données supplémentaires, en particulier à partir d'études longitudinales, sont nécessaires.

Au final, l'ensemble de ces éléments de preuve laisse à penser que les effets développementaux induits par l'adversité précoce, sur les traits de personnalité qui, à leur tour, augmentent le risque suicidaire, peuvent être sous-tendus par des modifications neurobiologiques.

3. Phénotypes cognitifs

Des recherches récentes ont soulevé l'hypothèse selon laquelle les modifications de la réponse au stress, induite par l'adversité précoce, peuvent avoir à long terme des conséquences sur le développement et le fonctionnement des processus cognitifs (137).

Les sujets victimes d'abus pendant l'enfance ont des capacités réduites à l'âge adulte dans plusieurs fonctions cognitives comme l'attention, la concentration, la mémoire de travail, la mémoire sémantique ou l'inhibition de la réponse (138). Certaines de ces déficiences ont été associées à une modification de l'activité de l'axe HHS. Nous avons précédemment cité les travaux de Mc Gowan PO (80) et Mc Ewen BS (100) qui ont mis en évidence des modifications des connexions et de l'architecture cérébrale au niveau de l'hippocampe, du cortex préfrontal et de l'amygdale. Ces modifications sont en partie médiées par le stress et les hormones du stress comme les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes. Ces dernières jouent un rôle clé dans la capacité du stress chronique à induire des modifications structurelles neuronales durables.

Il est maintenant bien établi que l'adversité en début de vie, comme la maltraitance, est impliquée dans les modifications structurelles cérébrales (139). Par exemple, il a été constaté une diminution de la substance grise au niveau du cortex préfrontal chez des adultes exposés à des abus physiques pendant l'enfance (140). Cette modification de la substance grise est surtout modifiée au niveau du cortex dorsolatéral. La région dorsolatérale est impliquée dans l'élaboration de processus cognitifs. Elle joue un rôle majeur dans la planification et les fonctions exécutives.

De même, il a été montré que la taille de l'hippocampe est diminuée chez les femmes déprimées victimes d'abus par rapport aux sujets contrôles (141).

Par ailleurs, il a été constaté que ces déficits cognitifs, associés aux événements de vie stressants, peuvent augmenter le risque suicidaire (142). En effet, nous avons vu dans le chapitre sur le facteur de risque que la vulnérabilité aux conduites suicidaires a été associée à des déficits cognitifs, indépendamment des troubles psychiatriques concomitants (34).

Les sujets avec une histoire de tentative de suicide ont des scores plus faibles dans les tests cognitifs qui évaluent la prise de décision (143) ou bien la résolution des problèmes (144). Il est retrouvé chez ces sujets une modification de l'attention sélective avec déplacement de l'attention (*Attentionnal bias, Stroop task*) (145).

L'exposition à une situation stressante a des effets négatifs sur la prise de décision et la résolution des problèmes. Ceci est particulièrement vrai chez des sujets qui ont une dysrégulation de la réponse au stress. De façon expérimentale, il a été montré que les sujets sains qui ont une hyper-réactivité de l'axe HHS, c'est-à-dire une augmentation du taux sérique du cortisol lors d'une expérience de stress social, ont des résultats moins bons dans les procédures de prise de décisions par rapport aux sujets sans hyper-réactivité (146).

De même, il a été mis en évidence des capacités diminuées à l'épreuve de « la résolution des problèmes » chez des sujets qui ont une histoire de tentative de suicide (147).

Concernant les adolescents, Grover K et al. (148) étudient le lien entre le stress chronique, les capacités de résolution des problèmes et les conduites suicidaires. D'une part, ils confirment que l'exposition aux événements de vie stressante augmente les idées suicidaires et constitue un facteur de risque pour la tentative de suicide. D'autre part, ils montrent que la capacité de résolution des problèmes est un modérateur de l'association entre événements de vie stressants et idéations suicidaires, mais, en revanche, il n'y a pas d'effet modérateur direct sur les tentatives de suicide.

De manière plus générale, ces résultats suggèrent une relation entre les événements d'adversité précoce, la perturbation de l'axe HHS, certains déficits cognitifs, tels que la prise de décision ou la résolution des problèmes, et les conduites suicidaires.

CONCLUSION

Le suicide est un phénomène complexe. Plusieurs voies étiopathogéniques, psychologiques, environnementales ou neurobiologiques sont intriquées. Nous avons vu que l'approche développementale permettait d'avoir une vision intégrative de ce comportement complexe et évitait l'émergence de dualismes stériles.

Les nombreuses données de la littérature, mais aussi l'expérience clinique, nous permettent de faire facilement le constat qu'un grand nombre de sujets ayant des conduites suicidaires ont, par ailleurs, une histoire d'abus physiques ou sexuels. Ce sous-groupe de sujets suicidant partage d'autres caractéristiques communes comme certains traits de personnalité. Des éléments de preuve suggèrent que les événements d'adversité précoce peuvent augmenter le risque suicidaire à l'adolescence et à l'âge adulte, par l'intermédiaire des modifications épigénétiques. Ces modifications modulent l'expression des gènes codant, par exemple, pour les récepteurs hippocampiques aux corticostéroïdes impliqués dans la régulation de l'axe HHS et la réponse au stress, mais aussi pour certains facteurs neurotrophiques comme le BDNF. Les modifications neurobiologiques sous-tendues par ces modifications épigénétiques, peuvent à leur tour, être impliquées au développement de phénotypes émotionnels, comportementaux ou cognitifs conduisant à l'impulsivité, l'agressivité, l'anxiété, à une mauvaise prise de décision ou des difficultés de résolution des problèmes dans des situations de stress. Ces traits de caractère ou traits de personnalité constituent, de façon clairement établie, un facteur de risque pour les conduites suicidaires.

Cependant, la majorité des sujets qui se suicident ont un trouble de l'humeur ou une autre maladie mentale comme la schizophrénie, l'anorexie mentale ou un trouble de la personnalité limite. On peut alors s'interroger sur la place des facteurs de risque distaux comme les événements adversité précoce.

Il faut cependant préciser que, peu importe le diagnostic psychiatrique associé aux conduites suicidaires, il y a, au moment du passage à l'acte, un fort sentiment de désespoir et de tristesse. On peut ainsi supposer que les épisodes dépressifs majeurs et les éléments dépressifs associés aux autres troubles constituent des facteurs de risque proximaux qui sont, par ailleurs, souvent précipités par des événements de vie négatifs. De même, on peut supposer que les difficultés rencontrées face aux symptômes de la dépression peuvent constituer des événements de vie négatifs, précipitant le passage des idées suicidaires au suicide.

Comme c'est le cas pour les autres modèles étiologiques des phénotypes psychiatriques, le modèle des conduites suicidaires a ses limites.

La simplification du comportement complexe, qu'est le suicide, peut faire penser à tort qu'il s'agit d'une relation linéaire et constante.

Il est fortement probable que la corrélation entre événements d'adversité précoce et conduites suicidaires ainsi que l'identification des mécanismes neurobiologiques considérés comme modérateurs de cette relation, est influencée par d'autres facteurs comme l'âge, le sexe ou la spiritualité. En d'autres termes, ces variables, et bien d'autres, sont susceptibles de modifier la force des associations mises en évidence et décrites dans ce travail.

Par exemple, le sexe et l'âge sont des modérateurs importants quant à l'impact des traits de personnalité sur la prise de décision (146) ou les conduites suicidaires (46).

Plus largement, c'est le problème de la recherche en psychiatrie où il devient de plus en plus clair que de nombreux facteurs de risque ne confèrent pas de façon spécifique un risque accru pour un trouble donné. Cela est bien illustré par les études génétiques qui montrent que certains variants peuvent être impliqués dans différents troubles psychiatriques. Par exemple, dans une célèbre étude sur plus de 2 millions de familles, Lichtenstein P. et al. (150) démontrent des risques accrus pour la schizophrénie chez les apparentés des sujets souffrant de trouble bipolaire et des risques accrus pour un trouble bipolaire chez les apparentés de sujets atteints de schizophrénie. Ils apportent la preuve que la schizophrénie et le trouble bipolaire partagent, en partie, une cause génétique commune en plus des éléments cliniques. Ces résultats remettent en question la dichotomie nosographique actuelle entre schizophrénie et troubles bipolaires. La co-morbidité entre ces troubles était principalement attribuable au chevauchement des influences génétiques (150, 151).

Concernant les conduites suicidaires, on peut supposer, au regard de ces récents travaux, que les facteurs de risque distaux constituent des facteurs de risque non spécifiques qui deviennent plus spécifiques quand ils sont combinés aux facteurs de risque proximaux.

RESUME

Le suicide est un phénomène complexe qui constitue l'extrême d'un continuum appelé communément les conduites suicidaires. Une approche développementale et intégrative permet d'avoir une vision plus large dans la compréhension des mécanismes étiopathogéniques. L'évaluation du risque suicidaire associe à l'évaluation des facteurs de risque celle des facteurs protecteurs. Les facteurs prédisposant comme les abus pendant l'enfance constituent des pistes importantes dans la recherche des mécanismes neurobiologiques associées aux conduites suicidaires.

Des éléments de preuve suggèrent que les événements d'adversité précoce peuvent augmenter le risque suicidaire à l'adolescence et à l'âge adulte, par l'intermédiaire des modifications épigénétiques. Ces changements épigénétiques régulent l'expression des gènes sans altérer la séquence de l'ADN. Ils modulent l'expression des gènes codant, par exemple, pour les récepteurs hippocampiques aux corticostéroïdes impliquées dans la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien et la réponse au stress, mais aussi pour certains facteurs neurotrophiques comme le BDNF (*Brain derived neurotrophic factor*). Les modifications neurobiologiques sous-tendues par ces modifications épigénétiques peuvent, à leur tour, être impliquées dans le développement de phénotypes émotionnels, comportementaux ou cognitifs conduisant à l'impulsivité, l'agressivité, l'anxiété, à une mauvaise prise de décision ou des difficultés de résolution des problèmes dans des situations de stress. Ces traits de caractère ou traits de personnalité constituent, de façon clairement établie, un facteur de risque pour les conduites suicidaires.

MOTS CLES

Suicide, conduites suicidaires, épigénétique, adversité précoce, axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien, BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*).

ABREVIATIONS

OMS : Organisation Mondiale de la Santé
TS : tentative de suicide
CFES : Comité français d'éducation pour la santé
INESPS : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
OFDT : Observatoire français des drogues et toxicomanies
PMSI : Programme de médicalisation des systèmes informatiques
MCO : médecine-chirurgie-obstétrique
CIM-10 : classification internationale des maladies
DSM-IV-R : diagnostic and statistical manual of mental disorders
ACTH : adrénocorticotrophine
NPV : noyau paraventriculaire
HHS : hypothalamo- hypophysaire-surrénalien
SNC : système nerveux central
DST : dexaméthasone test
FDR : facteurs de risque
TPL : trouble de personnalité limite
RR : risque relatif
ARN : acide ribonucléique
ADN : acide désoxyribonucléique
CREB : CRE-binding protein
KIND : kinase inductible domain
GR : récepteur aux glucocorticoïdes
POMC : pro-opio-mélano-corticotropine
PCR : polymerase chain reaction
HAT : Histone acétyltransférase
HDAT : Histone désacétyltransférase
HMT : Histone méthyltransférase
HDMT : Histone désaméthyltransférase
PK : Protéine kinase
PP : Protéine phosphatase
NGF : Nerve Growth Factor
BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor

BIBLIOGRAPHIE

1. United Nations. World Population Prospects: The 2008 Revision, Vol. 1, Comprehensive Tables and United Nations, Highlights. *Popul. Dev. Rev* (2009) 36, 854–855
2. Statistiques sanitaires mondiales, OMS 2011.
3. Hawton K, Van Heeringen K. Suicide. *Lancet* (2009) 373: 1372–81
4. Serveur internet du centre d'épidémiologie sur les causes médicales des décès : www.cepidc.vesinet.inserm.fr.
5. De Tournemire R. Teenagers' suicides and suicide attempts: finding one's way in epidemiologic data. *Arch Pediatr* (2010) 17(8):1202-9
6. Serveur internet Eurostat de la commission européenne : www.epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/health/public_health/main_tables.
7. Arénes J, Janvrin MP, Baudier F. Baromètre Santé Jeune 97/98 .CFES ,1999.
8. Guilbert P, Baudier F, Gautier A. Baromètre Santé 2000, volume 2 : résultats. Vanves CFES , 2001.
9. Beck F, Guilbert P, Gautier A. Baromètre santé 2005. In: Attitudes et comportements de santé. Coll. Baromètres santé, Saint-Denis, INPES, 2007.
10. Beck F, Guignard R, Du Roscoät E, Saïas T. Tentatives de suicide et pensées suicidaires en France en 2010 in Bulletin épidémiologique hebdomadaire BEH n°47-48 Suicide et tentatives de suicide : état des lieux en France, 2011 :489-YY ; InVS. Décembre 2011
11. Borges G, Nock MK, Haro Abad JM, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, et al. Twelve-month prevalence of and risk factors for suicide attempts in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *J Clin Psychiatry*. (2010) 71(12):1617-28.
12. Choquet M, Ledoux S. Adolescents : Enquête nationale. Paris, Editions Inserm, 1994.
13. Chan Chee C, Gourier-Fréry C, Guignard R, Beck F. État des lieux de la surveillance de la santé mentale en France. *Santé Publique*. 2011. [Sous presse].
14. Ganry O, Maquinghen S, Tramier B, Kadi D, Dubreuil A. Caractéristiques épidémiologiques des tentatives de suicide hospitalisées au CHU d'Amiens, d'après le PMSI. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2001;49:495-8.
15. Aouba A, Péquignot F, Camelin L, Laurent F, Jouglà E. La mortalité par suicide en France en 2006. *Études et Résultats*. (2009) (702):1-8.
16. www.Tentatives de suicide - Réseau Sentinelles France

17. Wenar C, Kerig P. Developmental psychopathology. From infancy through adolescence. New York ,McGraw-Hill 2000.
18. Cicchetti D, Cohen D J. Perspectives on developmental psychopathology. In D. Cicchetti, D. J. Cohen (Eds.), Developmental psychopathology : Vol. I. Theory and methods (pp. 3-20). New York ,Wiley 1995.
19. Sroufe LA, Rutter M. The domain of developmental psychopathology. Child Development, (1984) 55, 17-29
20. Rutter M. Pathways from childhood to adult life. Journal of Child Psychology and Psychiatry, (1989) 30, 23-51
21. Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and Profile. Burlington, VT : University of Vermont Department of Psychiatry. (1991).
22. Barinaga M. The brain remaps its own contours. Science, (1992) 258,216-218
23. Duman JE. Psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent. 3e Edition. Bruxelles. De Boeck.2007.
24. Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: Preclinical and clinical studies. Biological Psychiatry (2001) 49,1023-1039
25. APA task force on laboratory tests in psychiatry. The dexamethasone suppression test: an overview of its current status in psychiatry. Am J Psychiatry (1987) 144:1253-1262
26. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Hasket RF et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: standardization, validation, and clinical utility. Arch Gen Psychiatry (1981) 38 : 15-22
27. Nelson JC, Davis JM. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. Am J Psychiatry (1997) 154 : 1497-1503
28. Bullinger A. La richesse des écarts à la norme. Enfance (2001) 1,100-103.
29. Posner K, Melvin GA et al. Factors in the assessment of suicidality in youth. CNS Spectr. (2007) 12(2): 156-162
30. Posner K, Oquendo MA et al. Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. Am J Psychiatry(2007) 164(7): 1035-1043
31. Conférence de consensus La crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge 19 et 20 octobre 2000 . HAS
32. Gould M, Greenberg T, Velting D, Shaffer D.. Youth suicide: A review. The Prevention Researcher, (2006) 13(3), 3-7.

33. Spirito A, Esposito-Smythers C. Attempted and completed suicide in adolescence. *Annual Review of Clinical Psychology*, (2006) 2, 237-266.
34. Mann JJ. Neurobiology of suicidal behavior. *Nat Rev Neurosci*. (2003) 4: 819–28.
35. Brezo J, Barker ED, Paris J, Vitaro F, Turecki G. Childhood trajectories of anxiousness and disruptiveness as predictors of suicide attempts. *Arch Pediatr Adolesc Med* (2008) 162: 1015–1021
36. Hawton K. Completed suicide after attempted suicide. *Brit Med J*. (2010) 341:c3064
37. Brent DA, Melhem N, Ferrell R, Emslie G, Wagner KD, Ryan N, Vitiello B, Birmaher B, Mayes T, Zelazny J, Onorato M, Devlin B, Clarke G, DeBar L, Keller M. Association of FKBP5 polymorphisms with suicidal events in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) study. *Am J Psychiatry*. (2010) 167(2):190-7
38. Renaud J, Berlim MT, McGirr A, Tousignant M, Turecki G. Current psychiatric morbidity, aggression/impulsivity, and personality dimensions in child and adolescent suicide: a case-control study. *J Affect Disord*. (2008) 105(1-3):221-8.
39. Greenfield B, Henry M, Weiss M, Tse SM, Guile JM, Dougherty G, Zhang X, Fombonne E, Lis E, Lapalme-Remis S, Harnden B. Previously suicidal adolescents: predictors of six-month outcome. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*; (2008) 17(4):197-201.
40. Miller AL, Muehlenkamp JJ, Jacobson CM. Fact or fiction: diagnosing borderline personality disorder in adolescents. *Clin Psychol Rev*. (2008) 28(6):969-81.
41. American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn. American Psychiatric Association Washington, DC revised. (2000)
42. Consoli A, Peyre H, Speranza M, Hassler C, Falissard B, Touchette E, Cohen D, Moro Mr, Révah-Lévy A. Perceived relationships in the family: a major risk factor for suicidal behaviors in depressed adolescents (in prerss) (2012)
43. Brezo J. et al. Predicting suicide attempts in young adults with histories of childhood abuse. *Br. J. Psychiatry* (2008) 193, 134–139
44. Santa Mina EE, Gallop RM. Childhood sexual and physical abuse and adult self-harm and suicidal behaviour: a literature review. *Can J Psychiatry* (1998) 43: 793– 800
45. Kaslow NJ, Thompson MP, Meadows LA, Jacobs D, Chance S, Gibb B, Bornstein H, Hollins L, Rashid A, Phillips K. Factors that mediate and moderate the link between partner abuse and suicidal behavior in African American women. *J Consult Clin Psychol* (1998) 66: 533– 40
46. Brezo J. et al. Personality traits as correlates of suicide attempts and suicidal ideation in young adults. *Psychol. Med*. (2006) 36,191–202

47. [Gourion D](#), [Arseneault L](#), [Vitaro F](#), [Brezo J](#), [Turecki G](#), [Tremblay RE](#). Early environment and major depression in young adults: A longitudinal study. *Psychiatry Research* 161 (2008) 170–176
48. Eiser C, Eiser JR, Mayhew AG, Gibson AT. Parenting the premature infant: balancing vulnerability and quality of life. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* (2005) 46, 1169–1177
49. Matheson K, Kelly O, Cole B, Tannenbaum B, Dodd C, Anisman H. Parental bonding and depressive affect: the mediating role of coping resources. *British Journal of Social Psychology* (2005) 44, 371–395
50. Zhang TY, Bagot R, Parent C, Nesbitt C, Bredy TW, Caldji C, Fish E, Anisman H, Szyf M, Meaney MJ. Maternal programming of defensive responses through sustained effects on gene expression. *Biological Psychology* (2006) 73(1):72-89
51. Thompson C, Mazet Ph, Cohen D. Treatment of a suicide attempt through psychodynamic therapy in a 17-year-old boy with depression. *Israël Journal of Psychiatry and Related Sciences* (2005) 42: 281-285.
52. Cohen D Should the use of SSRI in child and adolescent depression be banned? *Psychotherapy and Psychosomatics*. (2007) 76: 5-14.
53. Breton JJ, Boyer R, et al. Is evaluative research on youth suicide programs theory-driven? The Canadian experience. *Suicide Life Threat Behav*. (2002) 32(2): 176-190.
54. Ionescu S, Blanchet A. *Psychologie clinique, psychopathologie et psychothérapie*. Paris.PUF. (2006).
55. Breton JJ, Labelle R, Berthiaume C, Royer C, St-Georges M, Ricard D, De Armas S. Facteurs de risque et de protection de la dépression et des idées suicidaires en milieu scolaire. Colloque scientifique international sur les conduites suicidaires chez les jeunes organisé par l'Hôpital Rivière-des-Prairies, Centre des congrès Renaissance, Montréal (02/2008)
56. Rutter M. Psychosocial resilience and protective mechanisms. *American Journal of Orthopsychiatry* (1987) 57(3): 316-331
57. Kraemer HC, Stice E, Kazdin A, Offord D, Kupfer D How do risk factors work together? Mediators, moderators, and independent, overlapping, and proxy risk factors. *Am J Psychiatry*. (2001) 158(6): 848-856.
58. Jenuwein T . *Epigenetics.*, New York, Cold Spring Harbor 2009
59. Graff J, Mansuy IM. Epigenetic codes in cognition and behaviour. *Behav Brain Res* (2008) 192:70–87.
60. Lachner M, Jenuwein T. The many faces of histone lysine methylation. *Curr. Opin. Cell Biol*. (2000)14, 286–298

61. Lachner M, Jenuwein T. The many faces of histone lysine methylation. *Curr. Opin. Cell Biol.* (2002) 14, 286–298
62. Hake SB, Xiao A, Allis CD. Linking the epigenetic ‘language’ of covalent histone modifications to cancer. *Br. J. Cancer* (2004) 90, 761–769
63. Shi Y, et al. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell* (2004) 119, 941–953
64. Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science* (2001) 293(5532), 1074–1080
65. Brami-Cherrier K, et al. Parsing molecular and behavioral effects of cocaine in mitogen- and stress activated protein kinase-1-deficient mice. *J. Neurosci.* (2005) 25, 11444–11454
66. Levine S. Infantile experience and resistance to physiological stress. *Science* (1957) 30;126(3270):40
67. Meaney MJ, et al. Postnatal handling increases the expression of cAMP-inducible transcription factors in the rat hippocampus: the effects of thyroid hormones and serotonin. *J. Neurosci.* (2000) 20, 3926–3935
68. Liu D. et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* (1997) 277, 1659–1662
69. Weaver IC. et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat. Neurosci.* (2004) 7, 847–854
70. Meaney MJ, Szyf M. Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? [Trends Neurosci.](#) (2005) 28(9):456-63.
71. Hellstrom I, et al. Ex vivo characterization of maternal programming of stress responses through modulation of the epigenome. Programnumber 662.11. In 2004 AbstractViewer and Itinerary Planner, Society for Neuroscience Online
- 72 Carvin, C.D. et al. Site-selective in vivo targeting of cytosine 5 DNA methylation by zinc-finger proteins. *Nucleic Acids Res.* (2003) 31, 6493–6501
73. Weaver IC, et al. The transcription factor nerve growth factor–inducible protein a mediates epigenetic programming: altering epigenetic marks by immediate-early genes. *J. Neurosci.* (2007) 27:1756–1768
74. Murgatroyd C. et al. Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nat. Neurosci.* (2009) 12, 1559–1566
75. Heim C. et al. Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Dev. Psychobiol.* (2010) 52, 671–690

76. Lester D. The dexamethasone suppression test as an indicator of suicide: a meta-analysis. *Pharmacopsychiatry* (1992) 25, 265–270
77. Webster MJ, Knable MB, O’Grady J, Orthmann J, Weickert CS. Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Mol. Psychiatry*. (2002)7:985–994
78. Widom CS, DuMont K, Czaja SJ. A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Arch. Gen. Psychiatry*. (2007) 64:49–56
79. Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT. Childhood sexual abuse and psychiatric disorder in young adulthood. II. Psychiatric outcomes of childhood sexual abuse. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. (1996) 35:1365–1374
80. Mc Gowan PO, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat. Neurosci.* (2009) 12, 342–348
81. Turner JD, Muller CP. Structure of the glucocorticoid receptor (NR3C1) gene 5’ untranslated region: identification and tissue distribution of multiple new human exon 1. *J. Mol. Endocrinol.* (2005) 35:283–292
82. Radtke KM. et al. Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Transnational Psychiatry* (2011) 1,e21;doi:10.1038/tp.2011.21 Published on line
83. Alt SR. et al. Differential expression of glucocorticoid receptor transcripts in major depressive disorder is not epigenetically programmed. *Psychoneuroendocrinology* (2010) 35, 544–556
84. Nemeroff C.B. et al. Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Arch. Gen. Psychiatry* (1988) 45, 577–579 35
85. Lopez JF. et al. Localization and quantification of proopiomelanocortin mRNA and glucocorticoid receptor mRNA in pituitaries of suicide victims. *Neuroendocrinology* (1992) 56, 491–501
86. Dumser T. et al. Weight of adrenal glands may be increased in persons who commit suicide. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* (1998) 19, 72–76 39
87. Szigethy E. et al. Adrenal weight and morphology in victims of completed suicide. *Biol. Psychiatry* (1994) 36, 374–380
88. Wang SS. et al. Gene expression analysis in the human hypothalamus in depression by laser microdissection and real-time PCR: the presence of multiple receptor imbalances. *Mol. Psychiatry* (2008) 13, 786–799
89. Nemeroff CB. et al. Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Arch. Gen. Psychiatry* (1988) 45, 577–579

90. Kostich WA, Chen A, Sperle K, Largent BL. Molecular identification and analysis of a novel human corticotropin-releasing factor (CRF) receptor: the CRF2gamma receptor. *Mol Endocrinol* (1998) 12:1077–1085.
91. Vita N, Laurent P, Lefort S et al. Primary structure and functional expression of mouse pituitary and human brain corticotrophin releasing factor receptors. *FEBS Lett* (1993) 335: 1–5.
92. Habib KE, Weld KP, Rice KC et al. Oral administration of a corticotropin releasing hormone receptor antagonist significantly attenuates behavioral, neuroendocrine, and autonomic responses to stress in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2000) 97: 6079–6084.
93. Hiroi N. et al. Expression of corticotropin releasing hormone receptors type I and type II mRNA in suicide victims and controls. *Mol. Psychiatry* (2001) 6, 540–546 36
94. Merali Z. et al. Corticotropin-releasing hormone, arginine vasopressin, gastrin-releasing peptide, and neuromedin B alterations in stress-relevant brain regions of suicides and control subjects. *Biol. Psychiatry* (2006) 59, 594–602
95. Jokinen J, Nordstrom P. HPA axis hyperactivity and attempted suicide in young adult mood disorder inpatients. *J. Affect. Disord.* (2009) 116, 117–120
96. Nelson JC , Davis JM. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* (1997) 154, 1497–1503
97. Coryell W, Schlessler M. The dexamethasone suppression test and suicide prediction. *Am. J. Psychiatry* (2001) 158, 748–753
98. McGirr A. et al. Dysregulation of the sympathetic nervous system, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and executive function in individuals at risk for suicide. *J. Psychiatry Neurosci* (2010). 35, 399–408
99. Barde YA. et al. New factor released by cultured glioma cells supporting survival and growth of sensory neurones. *Nature* (1978) 274, 818
100. McEwen BS. The ever-changing brain: cellular and molecular mechanisms for the effects of stressful experiences. *Dev. Neurobiol.* (2011) DOI: 10.1002/dneu.20968
101. Kunugi H. et al. Interface between hypothalamic-pituitary-adrenal axis and brain-derived neurotrophic factor in depression. *Psychiatry Clin. Neurosci.* (2010) 64, 447–459
102. Kaffman A, Meaney MJ. Neurodevelopmental sequelae of postnatal maternal care in rodents: clinical and research implications of molecular insights. *J Child Psychol Psychiatry* (2007) 48:224–244.
103. Fumagalli F, Molteni R, Racagni G, Riva MA. Stress during development: impact on neuroplasticity and relevance to psychopathology. *Prog Neurobiol.* (2007) 81:197–217

104. Branchi I. The mouse communal nest: Investigating the epigenetic influences of the early social environment on brain and behavior development. *Neurosci Biobehav Rev.* (2008) In Press
105. Tsankova N, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve R, Nestler E. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nature Neurosci* (2006) 9:519–525
106. Roth TL, et al. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biol. Psychiatry* (2009) 65, 760–769
107. Roth TL, et al. Epigenetic modification of hippocampal Bdnf DNA in adult rats in an animal model of post-traumatic stress disorder. *J. Psychiatr. Res.* (2011) 45, 919–926
108. [Bueller JA](#) et al. BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. *Biol. Psychiatry.* (2006) 59, 812-5
109. Chen ZY et al. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science* (2006) 314(5796):140-3.
110. [Chen ZY](#) et al. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J. Neurosci.* (2004) 24(18):4401-11.
111. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Grasso D, Lipschitz D, Houshvar S, Krystal JH, Gelertner J. Brain-derived neurotrophic factor–5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol Psychiatry*(2006) 59:673–680
112. [Elzinga BM](#), [Molendijk ML](#), [Oude Voshaar RC](#), [Bus BA](#), [Prickaerts J](#), [Spinhoven P](#), [Penninx BJ](#). The impact of childhood abuse and recent stress on serum brain-derived neurotrophic factor and the moderating role of BDNF Val66Met. *Psychopharmacology* (2011) 214:319–328.
113. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry.* (2000) 48:732–739
114. Kendler KS. “A gene for ...”: the nature of gene action in psychiatric disorders. *Am J Psychiatry.* (2005) 162:1243–1252
115. Spinhoven Ph, Elzinga BM, Hovens JGFM, Roelofs K, Zitman FG, van Oppen P, Penninx BWJH. The specificity of childhood adversities and negative life events across the life span to anxiety and depressive disorders. *J Affect Disord.* (2010) 126 (1):103-12
116. Kendler KS, Karowski L, Prescott CA. Causal relationships between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry.* (1999) 156:837–841.
117. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry.* (2008) 64:527–532.

118. Basterzi AD, Yazici K, Aslan E, Delialioglu N, Tasdelen B, Acar ST, et al. Effects of fluoxetine and venlafaxine on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Prog. Neuro-Psychopharmacol Biol. Psychiatry.* (2009) 33:281–285.
119. Matriciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, Scaccianoce S, Panaccione I, Wang L, et al. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, ecitalopram, or venlafaxine. *J Psychiatr Res.* (2009) 43(3):247–254.
120. Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P, Penninx BW, Kenis G, [Prickaerts J](#), Voshaar RC, Elzinga BM. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol Psychiatry.* (2011) 16(11):1088-95
121. Lee BH, Kim YK. BDNF mRNA expression of peripheral blood mononuclear cells was decreased in depressive patients who had or had not recently attempted suicide. *J. Affect. Disord.* (2010) 125, 369–373
122. Keller S, et al. TrkB gene expression and DNA methylation state in Wernicke area does not associate with suicidal behavior. *J. Affect. Disord.* (2011) 135, 400–404
123. Pruunsild P, et al. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics* (2007) 90, 397–406
124. Aston C, et al. Transcriptional profiling reveals evidence for signaling and oligodendroglial abnormalities in the temporal cortex from patients with major depressive disorder. *Mol. Psychiatry* (2005) 10, 309–322
125. Mercier G, et al. MAP kinase activation by fluoxetine and its relation to gene expression in cultured rat astrocytes. *J. Mol. Neurosci.* (2004) 24, 207–216
126. Rose CR, et al. Truncated TrkB-T1 mediates neurotrophinevoked calcium signalling in glia cells. *Nature* (2003) 426, 74–78
127. Ernst C, et al. Histone methylation and decreased expression of TrkB.T1 in orbital frontal cortex of suicide completers. *Mol. Psychiatry* (2009) 14, 830–832
128. Gutman DA, Nemeroff CB. Neurobiology of early life stress: rodent studies. *Semin. Clin. Neuropsychiatry* (2002) 7, 89–95
129. Suomi SJ. Early stress and adult emotional reactivity in rhesus monkeys. *Ciba Found. Symp.* (1991) 156, 171–183 discussion 183
130. Francis D, et al. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science* (1999) 286, 1155–1158
131. McCrae RR, Costa PT. Personality trait structure as a human universal. *Am. Psychol.* (1997) 52, 509–516

132. Brezo J. et al. Natural history of suicidal behaviors in a population-based sample of young adults. *Psychol. Med.* (2007) 37, 1563–1574
133. Brezo J, et al. Broad and narrow personality traits as markers of one-time and repeated suicide attempts: a population-based study. *BMC Psychiatry* (2008) 8, 15
134. Yen S. et al. (2009) Personality traits as prospective predictors of suicide attempts. *Acta Psychiatr. Scand.* 120, 222–229
135. Van der Vegt EJ. et al. (2009) Early childhood adversities and trajectories of psychiatric problems in adoptees: evidence for long lasting effects. *J. Abnorm. Child Psychol.* 37, 239–249
136. Shenk CE, et al. A prospective examination of the role of childhood sexual abuse and physiological asymmetry in the development of psychopathology. *Child Abuse Negl.* (2010) 34, 752–761
137. Ivy AS, et al. Hippocampal dysfunction and cognitive impairments provoked by chronic early-life stress involve excessive activation of CRH receptors. *J. Neurosci.* (2010) 30, 13005–13015
138. Navalta CP, et al. Effects of childhood sexual abuse on neuropsychological and cognitive function in college women. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* (2006) 18, 45–53
139. McCrory E, et al. Research review: the neurobiology and genetics of maltreatment and adversity. *J. Child Psychol. Psychiatry* (2010) 51, 1079–1095
140. Tomoda A. et al. Reduced prefrontal cortical gray matter volume in young adults exposed to harsh corporal punishment. *Neuroimage* 47 (2009) (Suppl. 2), T66–T71
141. Vythilingam M, et al. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am. J. Psychiatry* (2002) 159, 2072–2080
142. Yang B. Clum GA. Childhood stress leads to later suicidality via its effect on cognitive functioning. *Suicide Life Threat. Behav.* (2000) 30, 183–198
143. Jollant F, et al. Impaired decision making in suicide attempters. *Am. J. Psychiatry* (2005) 162, 304–310
144. Speckens AE, Hawton K. Social problem solving in adolescents with suicidal behavior: a systematic review. *Suicide Life Threat. Behav.* (2005) 35, 365–387
145. Cha C. et al. Attentional bias toward suicide-related stimuli predicts suicidal behavior. *J. Abnorm. Psychol.* (2010) 119, 616–622
146. Van den Bos R, et al. Stress and decision-making in humans: performance is related to cortisol reactivity, albeit differently in men and women. *Psychoneuroendocrinology* (2009) 34, 1449–1458

147. Williams JM, et al. Problem solving deteriorates following mood challenge in formerly depressed patients with a history of suicidal ideation. *J. Abnorm. Psychol.* (2005) 114, 421–431
148. Grover K, et al. Problem solving moderates the effects of life event stress and chronic stress on suicidal behaviors in adolescence. *J. Clin. Psychol.* (2009) 65, 1281–1290
149. Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, Hultman CM. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* (2009) 373:234–239
150. Cardno AG, Rijsdijk FV, Sham PC, Murray RM, McGuffin P. A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms. *Am J Psychiatry* (2002) 159:539–545
151. McGuffin P, Rijsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* (2003) 60:497–502