



HAL
open science

Facteurs de vulnérabilité génétique des troubles bipolaires

F. Bellivier

► **To cite this version:**

F. Bellivier. Facteurs de vulnérabilité génétique des troubles bipolaires. Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique, 2009, 167 (10), pp.796. 10.1016/j.amp.2009.09.007. hal-00595513

HAL Id: hal-00595513

<https://hal.science/hal-00595513>

Submitted on 25 May 2011

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.

Accepted Manuscript

Title: Facteurs de vulnérabilité génétique des troubles bipolaires

Author: F. Bellivier

PII: S0003-4487(09)00304-7
DOI: doi:10.1016/j.amp.2009.09.007
Reference: AMEPSY 1087

To appear in: *Annales Médico-Psychologiques*



Please cite this article as: Bellivier F, Facteurs de vulnérabilité génétique des troubles bipolaires, *Annales medio-psychologiques* (2008), doi:10.1016/j.amp.2009.09.007

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

*Communication***Facteurs de vulnérabilité génétique des troubles bipolaires****Vulnerability genetic factors in bipolar disorders****F. Bellivier**

Pr Frank Bellivier, Pôle de psychiatrie, hôpital Albert Chenevier et Henri Mondor, CHU Créteil, AP-HP, INSERM U 955, Équipe 15 (Psychiatrie génétique), faculté Henri Mondor, Créteil, France

Tel : 01 49 81 23 13

Fax : 01 49 81 43 10

Adresse email : Frank.bellivier@inserm.fr

Résumé

Le trouble bipolaire est une pathologie multifactorielle complexe qui reconnaît des facteurs de risque génétiques, environnementaux et liés au développement. Bien que les études familiales, de jumeaux et d'adoption aient clairement démontré le rôle important que jouaient les facteurs génétiques dans la vulnérabilité au trouble bipolaire, les études visant à l'identification de ces facteurs ont produit des résultats contradictoires. Nous présentons une synthèse d'une importante littérature faite d'études de liaison, d'association et de criblage du génome réalisées dans le trouble bipolaire ces trente dernières années. Les régions chromosomiques les plus susceptibles d'être porteuses de facteurs de vulnérabilités génétiques sont discutées et synthétisées. Celles-ci comprennent les régions 1q, 4q, 5p, 7q, 8q, 10p, 11p, 12q, 13q, 16p, 17q, 18p, 18q, 21q, 22q and Xq, pour lesquelles il existe des données convergentes issues d'études d'association et de liaison.

Mots clés : Génétique ; Troubles bipolaires ; Vulnérabilité

Abstract

Bipolar disorder is an often devastating illness characterized by the implication of genetic, environmental and developmental factors. Although family, twin and adoption studies consistently indicate a strong genetic component, studies aiming at identifying genetic vulnerability factors produced conflicting results. This chapter gives an overview of linkage, case/control and Whole Genome Association studies in bipolar disorder. Chromosomal

regions with the best evidence for the presence of vulnerability factors are presented and synthesized. These include areas on chromosome 1q, 4q, 5p, 7q, 8q, 10p, 11p, 12q, 13q, 16p, 17q, 18p, 18q, 21q, 22q and Xq, with consistent independent linkage and association results with candidate genes.

Keywords: Bipolar disorder; Genetic; Vulnerability

Depuis la démonstration de l'intervention de facteurs de vulnérabilité génétique dans les troubles bipolaires de l'humeur dans les années 1960 [7], les recherches en psychiatrie génétique ont connu un essor considérable durant ces trente dernières années. Pourtant, les difficultés à répliquer les résultats obtenus ont fait naître une double réflexion méthodologique. La première concerne le choix des méthodes d'épidémiologie génétique qu'il convient d'appliquer pour identifier les facteurs de vulnérabilité génétique de pathologies multifactorielles complexes, dont on ne connaît pas le modèle génétique, telles que les troubles bipolaires de l'humeur. La seconde s'est intéressée à démembrer l'hétérogénéité de ces troubles cycliques de l'humeur pour identifier les sous-types les « plus génétiques » afin de faciliter l'identification des facteurs de vulnérabilité génétique.

Nous présenterons dans une première partie une synthèse des résultats obtenus après bientôt quarante ans de recherche qui ont produit un nombre important de résultats au travers d'études de liaison et d'association.

Dans une seconde partie, nous présentons les données issues d'une réflexion méthodologique qui a conduit à développer de nouvelles approches phénotypiques. L'objectif de ces stratégies est de démembrer l'hétérogénéité des troubles bipolaires pour identifier des sous-groupes phénotypiques ayant une meilleure validité génétique. Ainsi, nous présenterons quelques exemples de ces stratégies qui illustrent leur pertinence pour l'analyse de la composante génétique.

1. Synthèse des résultats obtenus dans les études de liaison et d'association génétiques dans le trouble bipolaire

Une synthèse des études génétiques publiées dans le trouble bipolaire est impossible. Ainsi, sont présentées dans le tableau 1 les localisations chromosomiques rapportées soit par plusieurs études de liaisons indépendantes, soit par au moins une étude de liaison et confirmée par l'étude d'un gène candidat de la région suggérée et/ou le résultat d'une étude d'association du génome entier.

Tableau 1 : Synthèse des études de liaison dans le trouble bipolaire

ICI

2. Synthèse des résultats obtenus dans les études d'association du génome entier (WGA)

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis la mise au point de techniques de génotypage extensives (puces à ADN) capables de génotyper plusieurs centaines de milliers de SNPs (Single Nucleotide Polymorphism). Ces techniques ont récemment été appliquées à des études d'association sur des échantillons de plusieurs milliers de sujets malades et témoins. Ainsi [3] ont été génotypés plus 550 000 marqueurs sur deux populations d'origine européenne (NIMH : 461 BP et 563 témoins ; Allemands : 772 BP1 et 876 témoins). Sur les deux échantillons indépendants ainsi que sur l'échantillon total, ils ont mis en évidence une association avec des SNPs du gène DGKH (diacyl glycerol kinase eta) qui code pour une protéine clé du métabolisme du phosphatidyl inositol. Ce gène est localisé en 13q14.11, qui une localisation qui a été suggérée par plusieurs études de liaison [1,34]. Cette étude a également rapporté une association avec le gène VGCNL1 qui code pour un canal ionique voltage-dépendant très exprimé dans le cerveau et localisé dans une autre région du chromosome 13 (13q33.1) suggérée par plusieurs études de liaison indépendantes [11,25,27,34,]. Deux autres gènes intéressants de par leur fonction sont associés au trouble bipolaire dans cette étude : DFNB31 en 9q32, région liée au trouble bipolaire [36] et SORCS2 en 4p16.1 qui est une des régions qui a été suggérée dans le trouble bipolaire [8,12].

Le Wellcome Trust Case Control Consortium a publié récemment une large étude comprenant 500 000 marqueurs sur plus de 2 000 bipolaires et 3 000 témoins (WTCCC *Nature* 2007). L'association la plus significative est avec un marqueur de la région 16p12 (rs420259, $p=6.3.10^{-8}$). Bien que cette région n'ait jamais été suggérée par des études de liaison, elle contient plusieurs gènes de premier intérêt pour le trouble bipolaire : PALB2 (partenaire de la protéine BRCA2), NDUFAB1 (chaîne respiratoire mitochondriale) et

DCNT5 (partenaire de DISC1). De nombreux autres gènes de premier intérêt sont associés au trouble bipolaire dans cette étude. Par ordre décroissant de significativité on trouve les gènes : KCNC2 (en 12q21.1, région suggérée par une autre étude WGA [31] codant pour un canal potassique), GABRB1 (4p12, transmission GABAergique), GRM7 (3p26.1, transmission glutamatergique) et SYN3 (22q12.3, fonction synaptique). Des SNPs de nombreux gènes candidats déjà rapportés dans le trouble bipolaire ont également été mis en évidence dans cette large étude ; il s'agit des gènes BDNF(11p14), DAOA(13q33), DTNBP(6p22), DISC1(1q42) et NRG1(8p12). Enfin, de nombreux polymorphismes du gène CACNA1C (12p13.33) sont associés au trouble bipolaire comme cela est observé dans une autre étude d'association WGA plus récente [31].

Les associations les plus significatives de la dernière étude publiée [31], (plus de 350 000 SNPs sur 1461 patients et 2008 témoins)) concernent des SNPs des gènes MYOB5 (18q21.1), TSPAN8 (12q21.8) et EGFR (7p11.2). L'intérêt majeur de ces résultats est lié aux liens fonctionnels qui unissent MYOB5 et EGFR et dont l'interaction intervient dans le déplacement des vésicules au niveau synaptique. Par ailleurs EGFR est impliqué chez l'homme et dans plusieurs modèles animaux dans la physiologie des rythmes circadiens [16,20,26,]. D'autres résultats significatifs concernent des SNPs des gènes CDH7 (18q22, codant pour une protéine d'adhésion Ca-dépendante très exprimée dans le cerveau), MBP (18q23, Myelin Basic Protein), TMEM132E (17q12, protéine transmembranaire), GRM3 (7q21.12, dont l'expression subit l'influence du lithium). Plusieurs résultats de [31] sont en accord avec les résultats de l'un et/ou l'autre des WGA publiés à ce jour [WTCCC,3], (Tableau 1). De manière intéressante, deux méta-analyses de ces études WGA confirment l'implication de certains gènes, en particulier CACNA1C, ANK3 et DGKH [4,15].

3. Microdélétions comme facteurs de risque du trouble bipolaire : étude des CNV de novo (Copy Number Variations)

Le recherche des facteurs de vulnérabilité génétique du trouble bipolaire a récemment bénéficié de l'étude de microdélétions acquises *de novo*. Il s'agit de variations rares mais avec une pénétrance plus importante que les polymorphismes fréquents, de sortes que ces CNV pourraient avoir un risque attribuable important et contribuer significativement au risque génétique. Le rôle de ces microdélétions dans le trouble bipolaire a été suggéré de longue date dans l'étude de certains gènes candidats tels que les gènes GSK3beta [22], celui de la

protocadherine alpha [21] ainsi que dans certains gènes glutamatergiques [39]. Ce n'est que récemment que des études systématiques du génome ont testé de manière globale leur implication dans la vulnérabilité au trouble bipolaire. Ainsi, l'implication de trois microdélétions *de novo* en 1q21.1, 15q11.2 et 15q13.3 a été mise en évidence dans un large échantillon de patients bipolaires [33]. Il pourrait s'agir d'un facteur de risque commun avec la schizophrénie puisque ces mêmes microdélétions ont été mises en évidence dans une étude systématique du génome dans la schizophrénie [35].

Au total, les efforts de recherche qui ont appliqué aux troubles bipolaires les immenses progrès de la génétique épidémiologique et de la génétique moléculaire ont donc réussi à produire des résultats extrêmement encourageants. En effet, la mise en évidence de localisations chromosomiques par plusieurs études indépendantes, éventuellement corroborées par les résultats d'études d'association avec des polymorphismes de gène de ces régions, constitue indéniablement des avancées pour identifier les gènes de vulnérabilité au trouble bipolaire. Cependant, à moins de faire l'hypothèse d'une hétérogénéité génétique considérable, la synthèse de ces résultats hétérogènes reste difficile. Plusieurs facteurs permettent de rendre compte de cette situation confuse et de cette architecture complexe. Les études de liaison génétique appliquées à une pathologie dont on ne connaît pas le modèle génétique sont susceptibles de produire des faux positifs. Les différents types de mutations susceptibles d'être impliqués (variants rares de forte pénétrance ou variants fréquents de faible effet) peuvent également contribuer à l'hétérogénéité de résultat d'une étude à l'autre. De plus, la validité génétique du cadre diagnostique « trouble bipolaire » est inconnue. Enfin, de nombreux arguments plaident en faveur d'une co-variation d'effet des facteurs de vulnérabilité génétique avec des facteurs d'environnement, de sorte que des variations d'exposition à des facteurs de risque environnementaux ou liés au développement, d'un échantillon à l'autre, permettent de rendre compte à la fois du nombre potentiellement important de facteurs de risque génétiques et des résultats contradictoires obtenus d'une étude à l'autre. De ces hypothèses sont nés plusieurs axes de recherche. L'un vise à identifier des sous-types plus homogènes de la pathologie bipolaire afin de tenter de réduire l'hétérogénéité génétique sous-jacente. L'autre se propose de tenir compte de certains facteurs de vulnérabilité environnementaux dans l'analyse des effets de certains variants génétiques de susceptibilité.

4. Étude de sous-types du trouble pour faciliter l'analyse de la composante génétique des troubles bipolaires : exemple des formes à début précoce

Dans le cas des troubles bipolaires, l'intérêt potentiel de l'âge de début pour l'analyse de la composante génétique s'appuie sur différents arguments. Premièrement, en d'autres termes, les apparentés atteints d'une même famille se ressemblent plus que ne le voudrait le hasard pour l'âge de début, ce qui démontre que cette caractéristique est sous la dépendance de facteurs familiaux [23]. Deuxièmement, les formes à début précoce sont caractérisées par une augmentation du risque de trouble de l'humeur chez les apparentés de premier degré du sujet atteint [29]. Ainsi, alors que le risque de présenter un trouble bipolaire est de 2 à 4 % pour les apparentés de patients bipolaires à début tardif [37], il est de 30 % chez les apparentés de patients bipolaires à début précoce.

Une modélisation de l'âge de début du trouble bipolaire a par ailleurs suggéré l'existence de trois sous-groupes distincts du trouble bipolaire en fonction de l'âge de début et démontré que ces trois sous-groupes avaient des profils cliniques et des risques familiaux distincts [6]. Cette étude a également permis de démontrer une corrélation intra-familiale pour l'appartenance à ces sous-groupes théoriques d'âge de début.

L'intérêt de l'âge de début pour l'analyse de la composante génétique a également été suggéré dans plusieurs analyses exploratoires mettant en évidence une association entre le trouble bipolaire à début précoce et le gène du transporteur de la sérotonine [5]. La pertinence de cette approche tenant compte de l'âge de début est également illustrée par les résultats d'un criblage systématique du génome réalisé dans une population de paires de germains atteints de trouble bipolaire à début précoce qui a permis de mettre en évidence plusieurs régions de susceptibilité (2q, 3p, 5q, 7q, 10q, 16q et 20p) [13].

Le gène codant pour la protéine SNAP25, situé dans le pic de liaison en 20p12, est un gène candidat de premier ordre dans le trouble bipolaire. En effet, il code pour une protéine appartenant à un complexe protéique permettant l'adhésion des vésicules à la membrane synaptique et permettant la libération des neurotransmetteurs mono-aminergiques dans la fente synaptique [32]. Plusieurs études indiquent des modifications du taux d'expression de cette protéine dans certaines régions cérébrales chez les patients bipolaires [28]. De plus, certains polymorphismes du gène SNAP25 ont été associés de manière répétée au Déficit de l'Attention avec Hyperactivité (ADHD), une entité hautement comorbide avec le trouble bipolaire à début précoce et avec laquelle le trouble bipolaire partagerait une vulnérabilité

généétique [2,14]. Dans les suites du criblage systématique du génome sur le trouble bipolaire à début précoce, nous avons réalisé une étude extensive du gène SNAP25 dans une population de patients bipolaires et témoins et montré l'existence d'une association spécifique entre des variants de ce gène et le trouble BP à début précoce. Ces mêmes variants ne montrent aucune association avec le trouble BP à début tardif. De manière intéressante, les polymorphismes associés au trouble BP à début précoce ne sont pas les mêmes que ceux rapportés dans l'ADHD, suggérant que ce gène pourrait être un gène commun de vulnérabilité, mais que les variants de vulnérabilité pour l'ADHD et le trouble BP à début précoce pourraient être différents [13]. Cette hypothèse permettrait de rendre compte de la fréquence de la comorbidité et de la superposition symptomatique entre les deux troubles. Un important travail de caractérisation des régions liées au trouble BP à début précoce reste à réaliser

L'ensemble de ces données montre donc clairement l'intérêt de travailler sur des sous-groupes plus homogènes du trouble bipolaire en vue de l'analyse de la composante génétique. Ainsi, l'étude du trouble BP à début précoce a permis de suggérer plusieurs localisations chromosomiques, et l'étude de gènes candidats de ces régions, bien que en cours, a d'ores et déjà confirmé la pertinence de cette approche.

D'autres indices phénotypiques sont à l'étude et permettront probablement de définir des sous-groupes plus homogènes pertinents pour l'analyse de la composante génétique. Il s'agit par exemple des conduites suicidaires, des anomalies des rythmes circadiens, des comorbidités anxieuses ou addictives.

5. Étude des facteurs environnementaux pour faciliter l'analyse de la composante génétique des troubles bipolaires : exemple des traumatismes dans l'enfance

L'intervention de facteurs traumatiques de l'enfance dans la vulnérabilité aux troubles bipolaires est bien documentée [17]. En outre, plusieurs études suggèrent que l'existence de trauma dans l'enfance pourrait influencer l'expression de la maladie, contribuant à l'hétérogénéité de présentation du trouble (plus grande fréquence des symptômes psychotiques, des cycles rapides, des conduites suicidaires) [17,18,24]. Plus récemment, des études sont venues démontrer que l'effet de ces facteurs de risque développementaux pouvait être influencé par des polymorphismes génétiques. Ainsi, en présence de maltraitance dans

l'enfance, seuls les sujets porteurs d'au moins un allèle « s » du 5HTTLPR ont un risque augmenté de trouble dépressif ou de suicide à l'âge adulte [9].

Une étude récente a permis de confirmer que les traumatismes dans l'enfance étaient beaucoup plus fréquents et sévères chez les patients bipolaires par rapport à une population témoin [13]. Plus précisément, cette étude a permis de confirmer que les abus émotionnels pourraient jouer un rôle prépondérant dans la vulnérabilité aux troubles bipolaires, ce qui avait été suggéré précédemment [17]. En outre, l'existence d'antécédents d'abus émotionnels est associée dans cet échantillon à un risque accru de trouble à cycles rapides, à des conduites suicidaires plus fréquentes et à un âge de début plus précoce. Une analyse préliminaire suggère en outre que cette corrélation négative entre l'importance des traumatismes vécus dans l'enfance et l'âge de début covarie avec le génotype du 5HTTLPR, seuls les sujets porteurs de l'allèle court (« s ») seraient concernés par cette corrélation.

Avec ces résultats préliminaires s'ouvre une voie de recherche nouvelle dans les troubles bipolaires qui s'appuie sur des modélisations complexes d'interaction entre des facteurs génétiques, environnementaux et liés au développement. L'analyse phénotypique fine est également un enjeu capital puisque l'effet de certaines interactions gène X environnement ne semble pas s'effectuer sur le risque de la maladie elle-même, mais sur l'expression de la pathologie elle-même.

6. Conclusion

Après quarante ans de recherche en psychiatrie génétique, le bilan est mitigé. La réplication de nombreux résultats est une source importante d'espoir, mais la multiplicité de ces résultats laisse supposer l'existence de nombreux faux positifs. Ainsi, il semble licite de dire que la compréhension des bases génétiques des troubles bipolaires nécessite que des efforts se poursuivent pour identifier plus finement certains sous-groupes phénotypiques et pour prendre en compte dans les analyses génétiques certains facteurs de risque environnementaux.

Les différents exemples que nous venons de décrire ici illustrent de nouvelles approches de recherche qui pourraient contribuer à la conceptualisation d'un modèle différent pour l'étude des maladies psychiatriques. Il est en effet tentant de considérer les entités psychiatriques classiques comme des entités multidimensionnelles au sein desquelles interagissent des entités étroites, sous-tendue chacune par un mécanisme génétique plus

simple. On peut également penser que certaines de ces entités phénotypiques sont communes à différentes entités nosographiques. L'interaction transnosographique de ces différents composants pourraient avoir pour conséquence la notion de spectre réunissant des pathologies diverses chez les apparentés de premier degré d'un sujet malade. Enfin, l'approche décrite ici pourrait conduire à une redéfinition de nos critères de validité en psychiatrie. Si l'on fait l'hypothèse que les diagnostics psychiatriques traditionnels ne sont pas des entités unitaires, mais sont la conséquence de l'interaction de plusieurs traits, il est important d'examiner la validité de chacun de ces traits dans son contexte spécifique. Enfin, les recherches à venir dans les troubles bipolaires s'intéressent aux facteurs environnementaux et tentent de modéliser les interactions gène-environnement.

Remerciements à NARSAD (2004 Independent Investigator Award), l'Agence Nationale de la Recherche et la Fondation FondaMental®.

Conflit d'intérêt : aucun

Références

- [1] Badner JA, Gershon ES. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002;7:405-11.
- [2] Barr CL, Feng Y, Wigg K, Bloom S, Roberts W, Malone M et al. Identification of DNA variants in the SNAP-25 gene and linkage study of these polymorphisms and attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2000;5:405-9.
- [3] Baum AE, Akula N, Cabanero M, Cardona I, Corona W, Klemens B et al. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008;13:197-207.
- [4] Baum AE, Hamshere M, Green E, Cichon S, Rietschel M, Noethen MM, et al. Meta-analysis of two genome-wide association studies of bipolar disorder reveals important points of agreement. *Mol Psychiatry* 2008;13:466-7.
- [5] Bellivier F, Leroux M, Henry C, Rayah F, Rouillon F, Laplanche JL, Leboyer M. Serotonin transporter gene polymorphism influences age at onset in patients with bipolar affective disorder. *Neuroscience Letters* 2002;334:17-20.

- [6] Bellivier F, Golmard JL, Rietschel M, Schulze T, Malafosse A, Priesig M et al. Age at onset in bipolar I affective disorder: Further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry* 2003;160:999-1001.
- [7] Bertelsen A, Harvald B, Hauge M. A Danish twin study of manic-depressive disorders. *Br J Psychiatry* 1977;130:330-51.
- [8] Blackwood DH, He L, Morris SW, McLean A, Whitton C, Thomson M, et al. A locus for bipolar disorder on chromosome 4p. *Nat Genet* 1996;12:427-30.
- [9] Caspi A, Moffitt TE. Gene-environment interactions in psychiatry: Joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:583-90.
- [10] Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Genome-wide association studies in psychiatry: Lessons from early studies of non-psychiatric and psychiatric phenotypes. *Mol Psychiatry* 2008;13:649-53.
- [11] Detera-Wadleigh SD, Badner JA, Berrettini WH, Yoshikawa T, Goldin LR, Turner G et al. A high-density genome scan detects evidence for a bipolar-disorder susceptibility locus on 13q32 and other potential loci on 1q32 and 18p11.2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;11;96:5604-9.
- [12] Detera-Wadleigh SD, Badner JA, Yoshikawa T, Sanders AR, Goldin LR, Turner G et al. Initial genome scan of the NIMH genetics initiative bipolar pedigrees: Chromosomes 4, 7, 9, 18, 19, 20, and 21q. *Am J Med Genet.* 1997;31;74:254-62.
- [13] Etain B, Mathieu F, Rietschel M, Maier W, Albus M, McKeon P et al. Genome-wide scan for genes involved in bipolar affective disorder in 70 European families ascertained through a bipolar type I early onset proband: Supportive evidence for linkage at 3p14. *Molecular Psychiatry* 2006;11:685-94.
- [14] Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1313-23.
- [15] Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones Let al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet* 2008;17. Epub ahead of print.
- [16] Foltényi K, Greenspan RJ, Newport JW. Activation of EGFR and ERK by rhomboid signaling regulates the consolidation and maintenance of sleep in *Drosophila*. *Nat Neurosci.* 2007;10:1160-7.

- [17] Garno JL, et al. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2005;186:121-5.
- [18] Hammersley P, et al., Childhood trauma and hallucinations in bipolar affective disorder: preliminary investigation. *Br J Psychiatry* 2003;182:543-7.
- [19] Hayden EP, Nurnberger JI Jr. Molecular genetics of bipolar disorder. *Genes Brain Behav* 2006;5:85-95. Review.
- [20] Kramer A, Yang FC, Snodgrass P, Li X, Scammell TE, Davis FC, Weitz CJ. Regulation of daily locomotor activity and sleep by hypothalamic EGF receptor signaling. *Science* 2001;294:2511-5.
- [21] Lachman HM, Petruolo OA, Pedrosa E, Novak T, Nolan K, Stopkova P. Analysis of protocadherin alpha gene deletion variant in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2008;18:110-5.
- [22] Lachman HM, Pedrosa E, Petruolo OA, Cockerham M, Papolos A, Novak T, et al. Increase in GSK3beta gene copy number variation in bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144B:259-65.
- [23] Leboyer M, Bellivier F, Mckeon P, Albus M, Borman M, Perez-Diaz F, et al. Age at onset and gender resemblance in bipolar siblings. *Psychiatry Res* 1998a;81:125-31.
- [24] Leverich GS, Post RM. Course of bipolar illness after history of childhood trauma. *Lancet* 2006;367:1040-2.
- [25] Liu J, Juo SH, Dewan A, Grunn A, Tong X, Brito M. et al. Evidence for a putative bipolar disorder locus on 2p13-16 and other potential loci on 4q31, 7q34, 8q13, 9q31, 10q21-24, 13q32, 14q21 and 17q11-12. *Mol Psychiatry* 2003;8:333-42.
- [26] Luetke NC, Phillips HK, Qiu TH, Copeland NG, Earp HS, Jenkins NA, Lee DC. The mouse waved-2 phenotype results from a point mutation in the EGF receptor tyrosine kinase. *Genes Dev* 1994;8:399-413.
- [27] Potash JB, Zandi PP, Willour VL, Lan T, Huo Y, Avramopoulos D, et al. Suggestive linkage to chromosomal regions 13q31 and 22q12 in families with psychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160:680-6.
- [28] Scarr E, Gray L, Keriakous D, Robinson PJ, Dean B. Increased levels of SNAP-25 and synaptophysin in the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2006;8:133-43.

- [29] Schürhoff F, Bellivier F, Jouvent R, Mouren-Simeoni MC, Bouvard M, Allilaire JF, Leboyer M. Early and late onset bipolar disorders: Two different forms of manic depressive illness? *Journal Aff Dis* 2000;58:215-21.
- [30] Segurado R, Detera-Wadleigh SD, Levinson DF, et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part III: bipolar disorder. *Am J Hum Genet* 73:49-62.
- [31] Sklar P, Smoller JW, Fan J, Ferreira MA, Perlis RH, Chambert K et al. Whole-genome association study of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008;13:558-69.
- [32] Sorensen JB, Nagy G, Varoqueaux F, Nehring RB, Brose N, Wilson MC, Neher E. Differential control of the releasable vesicle pools by SNAP-25 splice variants and SNAP-23. *Cell* 2003;114:75-86.
- [33] Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietiläinen OP, Ingason A, Steinberg S, et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 2008 Jul 30.
- [34] Stine OC, McMahon FJ, Chen L, Xu J, Meyers DA, MacKinnon DF et al. Initial genome screen for bipolar disorder in the NIMH genetics initiative pedigrees: Chromosomes 2, 11, 13, 14, and X. *Am J Med Genet* 1997;74:263-9.
- [35] The International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* 2008 Jul 30.
- [36] Venken T, Claes S, Sluijs S, Paterson AD, van Duijn C, Adolfsson R et al. Genomewide scan for affective disorder susceptibility Loci in families of a northern Swedish isolated population. *Am J Hum Genet* 2005;76:237-48. Epub 2004 Dec 21.
- [37] Weissman MM, Wickramaratne P, Merikangas KR, Leckman JF, Prusoff BA, Caruso KA et al. Onset of major depression in early adulthood. Increased familial loading and specificity. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:1136-43.
- [38] Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447(7145):661-78.
- [39] Wilson GM, Flibotte S, Chopra V, Melnyk BL, Honer WG, Holt RA. DNA copy-number analysis in bipolar disorder and schizophrenia reveals aberrations in genes involved in glutamate signaling. *Hum Mol Genet* 2006;15:743-9.

Discussion

Pr Ph. Fossati – Comment avez-vous localisé dans le cortex préfrontal dorsolatéral l'expression des isotopes du SNAP25 ?

Réponse du Rapporteur – Il s'agit d'études post-mortem. Les analyses ont été réalisées sur des coupes de cerveau de patients et de témoins. Nous avons obtenu ces résultats dans l'étude de tissus du cortex préfrontal.

Tableau 1 : Synthèse des études de liaison, d'association et WGA dans le trouble bipolaire.

Loc	Référence de l'étude de liaison	Gène candidat de la région
1q31-32 1q42	Detera-Wadleigh et al. 1999 Millar et al. 2004 ; Ekelund et al. 2001, 2004; Hwu et al. 2004	DISC1 :Curtis et al. 2003; McGregor et al. 2005
4p16-p14 4q31 4q35	Blackwood et al. 1996; Detera-Wadleigh et al. 1997 1999 Liu et al. 2003 Adams et al. 1998; Badenhop et al. 2003	DRD5 : Holmes et al. 2001 (modèle anim
5p15.3 7q34	Dick et al. 2002 ; Greenwood et al. 2001; Liu et al. 2003 ; Detera-Wadleigh et al. 1997, 1999	DAT: Greenwood et al. 2001 5HTR4: Oh
8q24.21-qter 8p12	Segurado et al. 2003 (meta-analysis) ; Dick et al. (2003) ; McInnis et al.2003a Stefansson et al. 2002, 2003; Williams et al. 2003	NRG1: Green et al. 2005
9q34.3 9q32	Segurado et al. 2003 Venken et al. 2005	GRIN1: Mundo et al.2003
10p12 10q24 10q11.21-q22.1	McInnis et al. 2003b; Foroud et al. 2000; Ewald et al. 1999 ; Cichon et al. 2001; Liu et al. (2003) Segurado et al. (2003)	
11p13-15 11q22.2-22.3 11q23	Egeland et al. 1987, Zandi et al. 2003	DRD4 (11p15.5): Muglia et al. 2002 TPH1(11p15.1) : Bellivier et al. 1998 BDNF (11p14.1) : Sklar et al. 2002 ; Ne DRD2 (11q23.1): Massat et al. 2002a NCAM1(11q23.1) : Arai et al. 2004
12q24	Craddock et al. 1999 (Maladie de Darier); Morissette et al. 1999; Barden et al. 2004	P2RX7 (12q24.31): Barden et al. 2004
13q31-32	Stine et al. 1997; Detera-Wadleigh et al. 1999 et 2006; Liu et al. 1999; Kelsoe et al. 2001; Potash et al. 2003; Badner and Gershon 2002(meta-analysis) ; Liu et al. 2003.	Complexe G72/G30 (13q33.2): Hattori et al. 2004 ; Chen et al. 2004; Schumacher et al. 2003 HTR2A(13q14-q21): Ranade et al. 2003
16p13.3	Dick et al. 2002	GRIN2A: Itokawa et al. 2003 ADCY9 : Toyota et al. 2002a, 2002b
17q	Dick et al. 2003 ; Liu et al. 2003	5-HTT: Collier et al. 1996 ; Bellivier et al. 2002 ; Anguelova et al. 2003(meta-a
18p11.2 18q21 18q22-23 20q12	Berrettini et al. 1994; Detera-Wadleigh et al. 1999; Garner et al. 2001). Segurado et al. 2003; 18p11-q12.3. 18q21.1 : Stine et al 2005 et de Bruyn et al. 2006 Willour et al. 2003; Etain et al. 2006	CHMP1.5 (C18-ORF2): Berrettini 2003 G-olfa (18p11.21): Berrettini 2003
21q21-22 22q11-12	Straub et al. 1994; Detera-Wadleigh et al. 1996; Liu et al. 2001 Kelsoe et al. 2001; Badner and Gershon's 2002 (meta-analysis); Potash et al. 2003	COMT: Lachman et al. 1996 ; Rotondo et al. 2003 GRK3: Barrett et al. 2003
Xq22.1 Xq24-q27.1 Xq26 Xq28	McInnis et al. 1999; Ekholm et al. 2002; Pekkarinen et al. 1995	GABRA3: Massat et al. 2002b MAOA: Preisig et al. 2000

Les références sont citées dans Badner et Gershon 2002[1], Segurado et al. 2003[30], Hayden et Nurnberger 2006[19], Baum et al.

2008a&2008b[3, 4], WTCCC 2007[38], Sklar et al. 2008[31] Craddock et al. 2008[10], Ferreira et al. 2008[15]

Accepted Manuscript