



**HAL**  
open science

## Des gènes circadiens à la sémiologie psychiatrique

Nicolas A. Bonfils, Pierre A. Geoffroy, Stéphane Jamain

► **To cite this version:**

Nicolas A. Bonfils, Pierre A. Geoffroy, Stéphane Jamain. Des gènes circadiens à la sémiologie psychiatrique. *Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique*, 2021, 179 (4), pp.334-337. 10.1016/j.amp.2021.02.023 . hal-03218467

**HAL Id: hal-03218467**

**<https://hal.science/hal-03218467>**

Submitted on 24 Apr 2023

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## ***4<sup>e</sup> Journée Nationale de Sémiologie Psychiatrique***

### ***Communication***

#### **Des gènes circadiens à la sémiologie psychiatrique**

#### **From circadian genes to psychiatric semiology**

**Nicolas A. Bonfils<sup>1\*</sup> ; Pierre A. Geoffroy, MD, PhD<sup>2</sup> ; Stéphane Jamain, PhD<sup>3</sup>.**

- 1) Dr Nicolas A. Bonfils, MD, MScAP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris Ouest, Department of Psychiatry and Addictology, Paris, France. Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, Paris, France. Inserm, U894, Centre Psychiatrie et Neurosciences, Paris, France; CESP, Univ. Paris-Sud, UVSQ, INSERM, Université Paris-Saclay, Villejuif, France.
- 2) Pierre A. Geoffroy, MD, PhD, Département de psychiatrie et d'addictologie, AP-HP, GHU Paris Nord, DMU Neurosciences, Hopital Bichat - Claude Bernard, F-75018 Paris, France ; GHU Paris - Psychiatry & Neurosciences, 1 rue Cabanis, 75014 Paris, France ; Université de Paris, NeuroDiderot, Inserm, F-75019 Paris, France.
- 3) Dr Stéphane Jamain, PhD, Inserm U955, Psychiatrie Translationnelle, Faculté de Médecine, Université Paris Est, Fondation FondaMental, Créteil, France.

\*Auteur correspondant : Dr N.A. Bonfils, 4 Parvis Corentin Celton 92130 Issy-Les-Moulineaux, France

06 37 29 40 15

[nicolas.bonfils@aphp.fr](mailto:nicolas.bonfils@aphp.fr)

*Lors de la journée nationale de la sémiologie psychiatrique (JNSP), organisée par l'Association pour l'Enseignement de la Sémiologie en Psychiatrie (AESP) du 28 juin 2018 portant sur « La psychiatrie à l'Ère de la sémiologie dimensionnelle », Stéphane JAMAIN, co-directeur de l'équipe de Psychiatrie Translationnelle au sein de l'unité INSERM 955, est intervenu sur le thème « Des gènes circadiens à la sémiologie psychiatrique ». Nous rapportons ici les éléments clés de sa présentation.*

## **Résumé**

Plusieurs troubles psychiatriques, comme le trouble bipolaire et l'autisme, sont hautement héréditaires. De nombreuses études ont décrit l'existence d'une agrégation familiale dans ces troubles, c'est-à-dire que le risque d'être atteint est supérieur à celui de la population générale si l'un des membres de la famille est atteint. L'héritabilité de ces deux troubles est estimée entre 70 % et 90 %. Cependant, l'identification des gènes de vulnérabilité à ces troubles est difficile, ce qui est notamment dû à leur très grande hétérogénéité tant sur le plan clinique qu'étiologique. Une approche via l'analyse d'endophénotypes et de facteurs environnementaux dans les études de génétique a permis plusieurs avancées. Parmi les phénotypes particulièrement intéressants, les troubles du sommeil et des rythmes circadiens ont été associés à la pathogenèse et aux manifestations de ces deux troubles. Les troubles du sommeil et des rythmes circadiens, à travers des polymorphismes des gènes circadiens et des gènes codant pour les enzymes de la voie de synthèse de la mélatonine, semblent être des facteurs de vulnérabilités, voire des endophénotypes du trouble bipolaire. Cette approche peut avoir des implications thérapeutiques dans le trouble bipolaire, à travers l'évaluation du sommeil et des rythmes circadiens, et la proposition de prises en charge personnalisées de ces phénotypes.

*Mots-clés* : Autisme ; Gènes circadiens ; Phénotype ; Rythme circadien ; Sommeil ; Trouble bipolaire

## **Abstract**

Psychiatric disorders, such as bipolar disorder and autism spectrum disorders, are highly inherited. Many studies have reported a higher relative risk of developing these disorders than in general population when there is already an affected individual in the family. The heritability of these disorders varies from 70% to 90%. However, the identification of susceptibility genes to these disorders remains difficult, due to their high clinical and etiological heterogeneity. The combination of endophenotypes and environmental factors in genetic studies shed new lights on the biological pathways that are affected in subjects with psychiatric disorders. In particular, sleep disorders and circadian rhythm abnormalities have been frequently reported in these two disorders. Here, we summarize several associations between sleep disorders or circadian rhythm abnormalities and single nucleotide polymorphisms in circadian genes and in genes encoding enzymes of the melatonin synthesis pathway. In particular, we describe studies reporting that polymorphisms in the circadian

genes *TIMELESS* and *RORA* may increase the risk of developing bipolar disorder by altering circadian rhythms. In addition, we describe studies showing that genetic variations in acetylserotonin methyltransferase (*ASMT*) identified in patients with psychiatric disorders affect its enzymatic activity. This approach may have therapeutic benefits in bipolar disorders, through the assessment of sleep and circadian rhythms, and a personal management of these alterations.

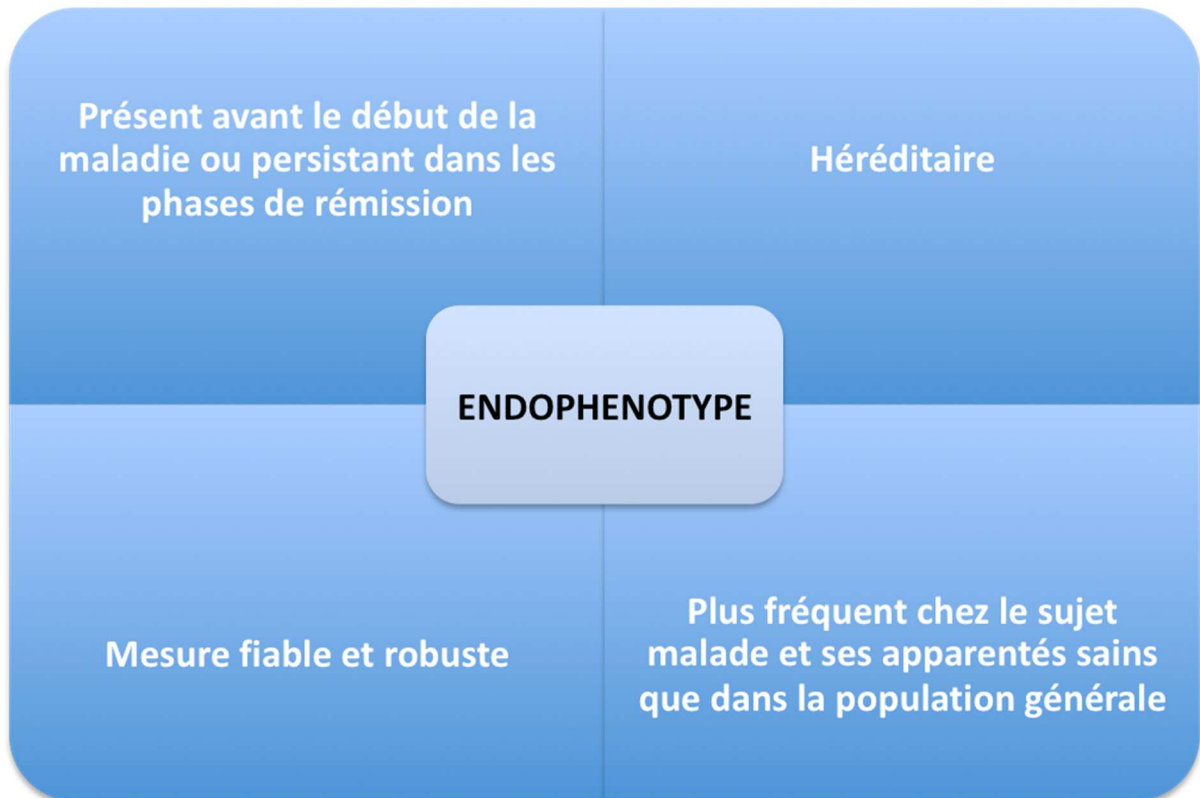
*Key words:* Autism; Bipolar disorder; Circadian genes; Circadian rhythm; Clock genes; Phenotype; Sleep

## **1. Introduction**

Plusieurs troubles psychiatriques, comme le trouble bipolaire, la schizophrénie et l'autisme, sont hautement héréditaires [1,2]. De nombreuses études ont décrit l'existence d'une agrégation familiale dans ces troubles, c'est-à-dire que le risque d'être malade est supérieur à celui de la population générale si l'un des membres de la famille est déjà atteint. L'héritabilité de ces troubles varie de 70 % à 90 % [3]. Cependant, l'identification des gènes responsables de ces troubles reste difficile, ce qui est notamment dû à leur très grande hétérogénéité, tant sur le plan clinique qu'étiologique. Une approche via l'analyse d'endophénotypes, *i.e.* des traits infracliniques marqueurs d'une vulnérabilité génétique [3] (Figure 1), et de facteurs environnementaux dans les études de génétique a permis plusieurs avancées [1]. Dans cette idée et afin de redéfinir la nosographie des troubles psychiatriques, le *National Institute of Mental Health* (NIMH) a proposé le projet *Research Domain Criteria* (RDoC) *initiative* [4]. L'idée de ce projet était d'étudier, non plus des pathologies définies uniquement selon des traits de comportement, mais de proposer une nouvelle classification nosographique selon des critères physiologiques et physiopathologiques à travers une approche intégrative de la génétique, des comportements et d'autres caractéristiques provenant des neurosciences cliniques. Nombre d'associations génétiques individuelles sont partagées entre plusieurs troubles d'une manière qui met en évidence une pléiotropie biologique étendue et remet encore plus en question la validité biologique des approches diagnostiques existantes [5]. Pour l'illustrer, nous pouvons noter que la schizophrénie et les troubles bipolaires partageraient jusqu'à 70 % de leur variance génétique [5]. Parmi les endophénotypes particulièrement intéressants, les troubles du sommeil et des rythmes

circadiens sont retrouvés dans de nombreux troubles psychiatriques, comme les troubles bipolaires, la schizophrénie et les troubles du spectre autistique. Nous nous intéresserons dans cette revue principalement aux liens entre gènes circadiens, gènes impliqués dans la synthèse de la mélatonine et expression phénotypique à travers le trouble bipolaire.

**Figure 1. Critères nécessaires pour parler d'endophénotype**



## 2- Les troubles du sommeil et des rythmes circadiens : un marqueur-trait des troubles bipolaires ?

Pourquoi pouvons-nous parler des troubles du sommeil et des rythmes circadiens comme marqueurs-trait des troubles bipolaires ? Les troubles du rythme veille/sommeil en phase aiguë persistent en phase euthymique. En effet, l'auto-évaluation du sommeil avec l'échelle *Pittsburgh Sleep Quality Index* chez 103 patients avec un trouble bipolaire en rémission a montré qu'une proportion significative de ces patients avait des troubles du sommeil qui semblaient indépendants des symptômes de la dépression [6]. Une revue systématique de la littérature associée à une méta-analyse a montré que les personnes en rémission de trouble bipolaire avaient significativement une plus longue latence d'endormissement, une plus longue durée de sommeil, et de plus longs réveils après l'endormissement par rapport aux témoins non malades, l'efficacité de sommeil étant significativement moindre chez les personnes avec un trouble bipolaire par rapport aux témoins [7]. De plus, les personnes avec un trouble bipolaire ont un chronotype plus vespéral et plus languide que les témoins non malades [8].

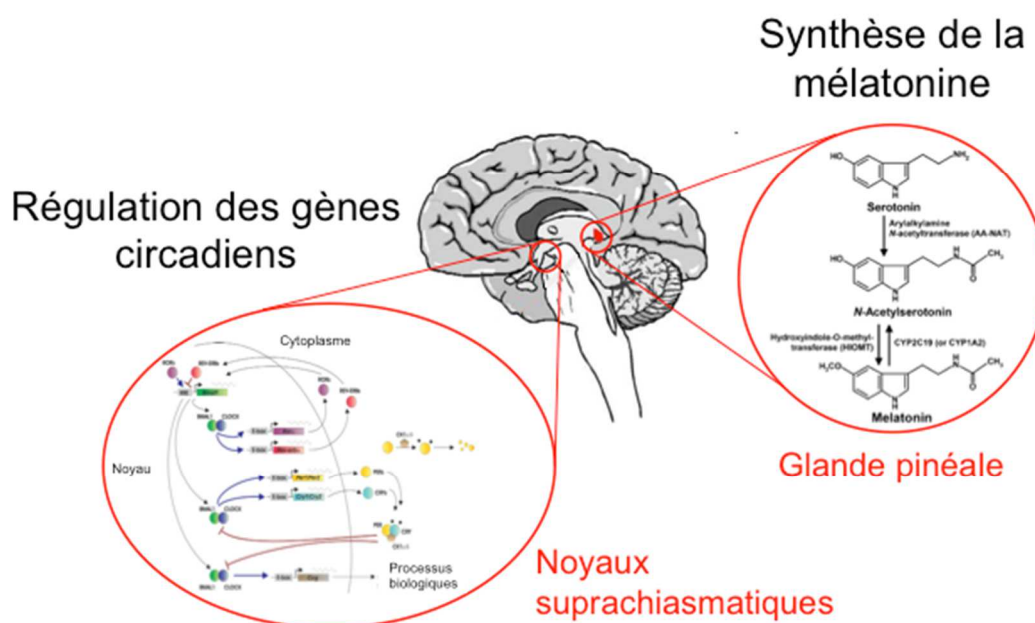
La régulation des rythmes circadiens se fait au sein des noyaux suprachiasmatiques (Figure 2) grâce à plusieurs gènes codant des facteurs de transcription impliqués dans des boucles de régulation permettant les oscillations de notre horloge biologique. Plusieurs études d'association génétique ont suggéré que des variations génétiques situées dans des gènes circadiens pourraient jouer un rôle dans la vulnérabilité à développer des troubles psychiatriques, et notamment les troubles de l'humeur [9]. De telles connexions avec les gènes circadiens tels que *CLOCK*, *ARNTL1*, *NPAS2*, *PER3* et *NR1D1* ont été rapportées à plusieurs reprises pour les troubles bipolaires, et, dans une moindre mesure, pour les troubles dépressifs récurrents et les troubles affectifs saisonniers [10]. Etain *et al.* (2014) ont étudié les relations entre des polymorphismes situés dans plusieurs gènes circadiens et certains chronotypes plus fréquemment observés chez les personnes avec un trouble bipolaire [11]. Ils ont ainsi retrouvé une association significative entre le polymorphisme rs774045 situé dans le gène circadien *TIMELESS* et le polymorphisme rs782931 situé dans le gène circadien *RORA* et le trouble bipolaire. De plus, le polymorphisme rs774045 du gène *TIMELESS* était significativement associé à une plus grande vespéralité et une plus grande languueur, alors que le polymorphisme rs782931 de *RORA* était significativement associé à une plus grande rigidité. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que ces polymorphismes situés dans les

gènes *TIMELESS* et *RORA* pourraient augmenter le risque de développer un trouble bipolaire en modifiant les rythmes circadiens.

On note également que le lithium, traitement de référence dans les troubles bipolaires, peut jouer un rôle sur l'expression des gènes circadiens. Geoffroy *et al.* (2017) ont ainsi montré que le lithium modifiait l'expression de plusieurs gènes circadiens et que cette régulation était différente dans les cellules de personnes excellents répondeurs ou non répondeurs au lithium [12]. Il semblerait ainsi qu'au moins une partie de la réponse au lithium passe par une action sur cette horloge biologique.

## Figure 2. La génétique des rythmes circadiens et de la régulation des rythmes veille/sommeil

Légende : La régulation des rythmes circadiens se fait au sein des noyaux suprachiasmatiques grâce à plusieurs gènes codant des facteurs de transcription impliqués dans des boucles de régulation permettant les oscillations de notre horloge biologique. Les noyaux suprachiasmatiques agissent sur la synthèse de la mélatonine qui se produit au niveau de la glande pinéale.





### **3. Polymorphisme des gènes codant la synthèse de la mélatonine et vulnérabilité aux troubles bipolaires**

Depuis les années 1990, plusieurs anomalies de la voie de synthèse de la mélatonine ont été rapportées chez des personnes avec un trouble bipolaire [13,14]. En particulier, des troubles du sommeil et des anomalies de chronotypes seraient plus fréquents chez les personnes avec un début précoce de la maladie [15,16]. La biosynthèse de la mélatonine se produit essentiellement dans la glande pinéale, suivant un rythme circadien marqué avec une sécrétion maximale au milieu de la nuit. La mélatonine est synthétisée à partir de la sérotonine, qui est successivement convertie en N-acétylsérotonine et en mélatonine par l'arylalkylamine N-acetyltransférase (AA-NAT) et l'acétylsérotonine O-méthyltransférase (ASMT) (Figure 2). ASMT est l'enzyme limitante de la biosynthèse de la mélatonine et a récemment été associée à des troubles psychiatriques comme les troubles du spectre autistique et la dépression [17,18]. Etain *et al.* (2012) ont recherché des variations génétiques dans le gène codant cette enzyme chez des personnes avec un trouble bipolaire [19]. Cette équipe a ainsi identifié plusieurs variations prédites pour changer la séquence de l'enzyme ASMT chez des personnes avec un trouble bipolaire. Les patients porteurs de ces variations génétiques étaient plutôt des hommes, avec une histoire familiale de trouble bipolaire et un début précoce de la maladie. On constate que l'activité enzymatique d'ASMT était réduite voire nulle chez les personnes porteuses de mutations dans ce gène. Par ailleurs, cette équipe a également montré que le polymorphisme rs4446909, situé au niveau du promoteur d'ASMT, était plus fréquent chez les personnes avec un trouble bipolaire en comparaison à des témoins non malades et était associé à une diminution de l'expression du gène ASMT, ainsi qu'à une réduction de son activité enzymatique [19]. Ce polymorphisme était également associé à des perturbations du sommeil et des rythmes circadiens chez des personnes en rémission de trouble bipolaire et chez des témoins [20]. Par ailleurs, ce même polymorphisme ainsi qu'un autre polymorphisme situé dans le promoteur du gène ASMT (rs5989681) ont été rapportés pour être plus fréquents chez des personnes avec un trouble du spectre autistique par rapport à des témoins [18]. Dans ces familles, on constate une diminution de l'activité d'ASMT ainsi qu'une diminution du taux de mélatonine non seulement chez les personnes avec un trouble du spectre autistique, mais également chez leurs parents non malades, le niveau observé chez les parents étant intermédiaire entre celui des enfants malades et celui des témoins non malades.

## 4. Conclusion

Les troubles du sommeil et des rythmes circadiens, à travers des polymorphismes des gènes circadiens et des gènes codant pour les enzymes de la voie de synthèse de la mélatonine, semblent être des facteurs de vulnérabilités voire des endophénotypes des troubles bipolaires [21]. Les résultats présentés peuvent avoir des implications thérapeutiques dans les troubles bipolaires, à travers la prise en compte des rythmes circadiens. La mélatonine ou la luminothérapie ont un rôle dans la régulation des rythmes tout comme la thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux. Le lithium semble également avoir un rôle important dans la régulation des rythmes circadiens. Ces prises en charge ciblées pourraient utilement participer aux soins dans les troubles bipolaires.

**Conflit d'intérêt :** Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

1. Burmeister M, McInnis MG, Zöllner S. Psychiatric genetics: progress amid controversy. *Nat Rev Genet* 2008;9: 527–40. doi:10.1038/nrg2381
2. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet* 2012;13:537–51. doi:10.1038/nrg3240
3. Geoffroy PA, Guetta M, Étain B. La génétique en psychiatrie : aspects fondamentaux. *L'information psychiatrique* 2016;me 92:305–15.
4. NIMH » Research Domain Criteria (RDoC) [Internet]. [cited 5 Nov 2018]. Available: <https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml>
5. O'Donovan MC, Owen MJ. The implications of the shared genetics of psychiatric disorders. *Nat Med* 2016;22:1214–19. doi:10.1038/nm.4196
6. Karthick S, Kattimani S, Sarkar S, Bharadwaj B, Rajkumar RP. Quality of Sleep in Patients With Bipolar I Disorder During Remission. *J Psychiatr Pract* 2015;21:419–26. doi:10.1097/PRA.0000000000000116
7. Geoffroy PA, Scott J, Boudebessé C, Lajnef M, Henry C, Leboyer M, et al. Sleep in patients with remitted bipolar disorders: a meta-analysis of actigraphy studies. *Acta Psychiatr Scand* 2015;131:89–99. doi:10.1111/acps.12367
8. Boudebessé C, Lajnef M, Geoffroy PA, Bellivier F, Nieto I, Gard S, et al. Chronotypes of bipolar patients in remission: validation of the French version of the circadian

type inventory in the FACE-BD sample. *Chronobiol Int* 2013;30:1042–49.

doi:10.3109/07420528.2013.798330

9. Geoffroy PA. Clock Genes and Light Signaling Alterations in Bipolar Disorder: When the Biological Clock Is Off. *Biological Psychiatry* 2018;84:775–77.

doi:10.1016/j.biopsych.2018.09.006

10. Etain B, Milhiet V, Bellivier F, Leboyer M. Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21 Suppl 4: S676-682.

doi:10.1016/j.euroneuro.2011.07.007

11. Etain B, Jamain S, Milhiet V, Lajnef M, Boudebessé C, Dumaine A, et al. Association between circadian genes, bipolar disorders and chronotypes. *Chronobiol Int* 2014;31:807–14.

doi:10.3109/07420528.2014.906445

12. Geoffroy PA, Curis E, Courtin C, Moreira J, Morvillers T, Etain B, et al. Lithium response in bipolar disorders and core clock genes expression. *World J Biol Psychiatry* 2017;1–14. doi:10.1080/15622975.2017.1282174

doi:10.1080/15622975.2017.1282174

13. Kennedy SH, Kutcher SP, Ralevski E, Brown GM. Nocturnal melatonin and 24-hour 6-sulphatoxymelatonin levels in various phases of bipolar affective disorder. *Psychiatry Res* 1996;63:219–22.

14. Nurnberger JI, Adkins S, Lahiri DK, Mayeda A, Hu K, Lewy A, et al. Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:572–79.

15. Dilsaver SC, Akiskal HS. “Mixed hypomania” in children and adolescents: is it a pediatric bipolar phenotype with extreme diurnal variation between depression and hypomania? *J Affect Disord* 2009;116:12–7. doi:10.1016/j.jad.2008.10.016

16. Lofthouse N, Fristad M, Splaingard M, Kelleher K, Hayes J, Resko S. Web survey of sleep problems associated with early-onset bipolar spectrum disorders. *J Pediatr Psychol* 2008;33:349–57. doi:10.1093/jpepsy/jsm126

17. Gałeczki P, Szemraj J, Bartosz G, Bieńkiewicz M, Gałeczka E, Florkowski A, et al. Single-nucleotide polymorphisms and mRNA expression for melatonin synthesis rate-limiting enzyme in recurrent depressive disorder. *Journal of Pineal Research* 2010;48:311–17.

doi:10.1111/j.1600-079X.2010.00754.x

18. Melke J, Goubran Botros H, Chaste P, Betancur C, Nygren G, Anckarsäter H, et al. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry* 2008;13:90–8.

doi:10.1038/sj.mp.4002016

19. Etain B, Dumaine A, Bellivier F, Pagan C, Francelle L, Goubran-Botros H, et al.

Genetic and functional abnormalities of the melatonin biosynthesis pathway in patients with bipolar disorder. *Hum Mol Genet* 2012;21: 4030–37. doi:10.1093/hmg/dds227

20. Geoffroy PA, Boudebessé C, Henrion A, Jamain S, Henry C, Leboyer M, et al. An ASMT variant associated with bipolar disorder influences sleep and circadian rhythms: a pilot study. *Genes Brain Behav* 2014;13:299–304. doi:10.1111/gbb.12103

21. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry* 2008;165: 820–9. doi:10.1176/appi.ajp.2008.08010098