

Psychiatrie et Génétique



Université de Paris



GHU PARIS
PSYCHIATRIE &
NEUROSCIENCES

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



ipnp

Dr Boris Chaumette
MCU-PH

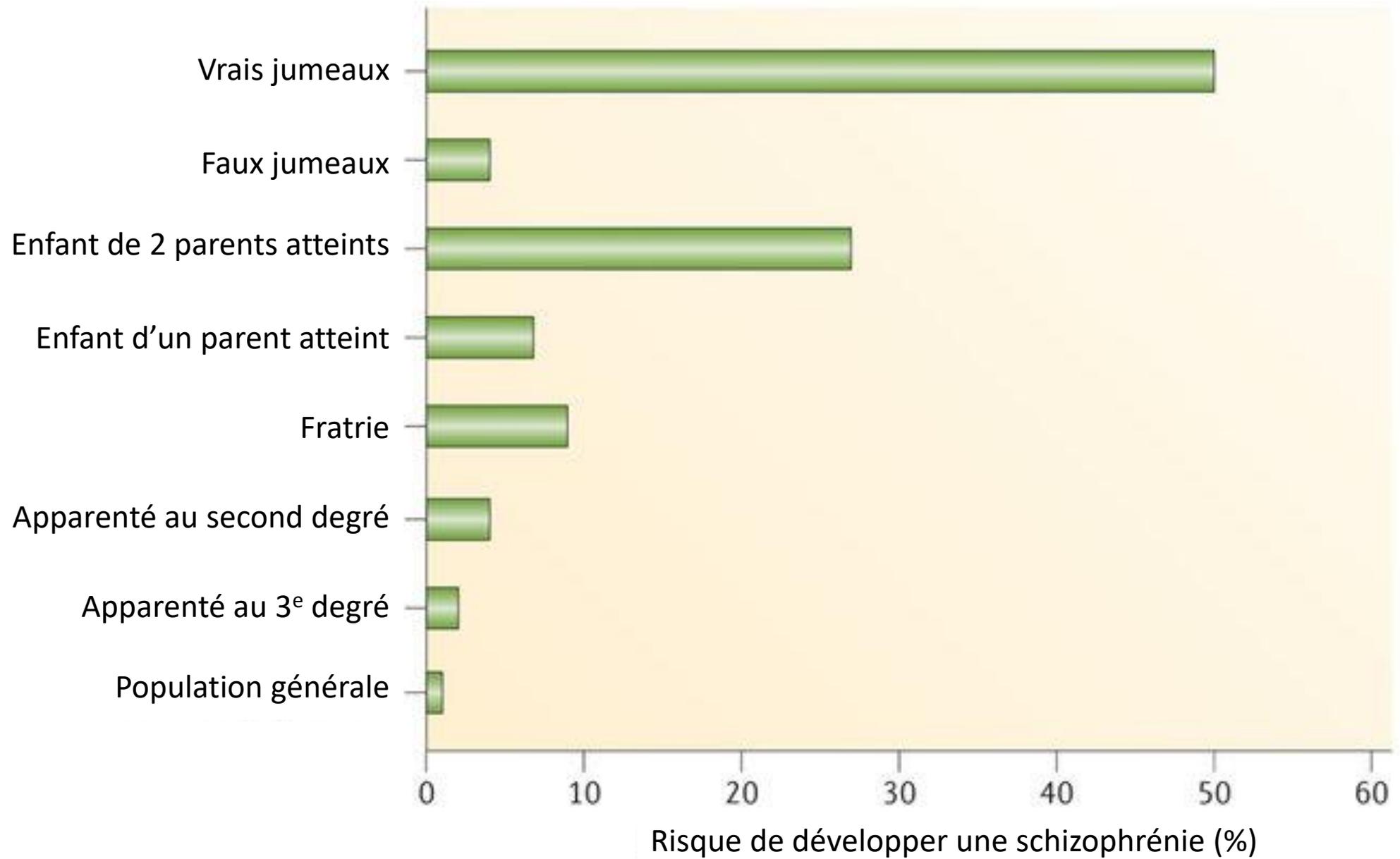
Liens d'intérêts

- Conférences rémunérées pour Janssen-Cilag, Eisai et Lundbeck
- Financement de recherche par la Fondation Bettencourt Schueller



- Rédaction d'articles pour le magazine Cerveau & Psycho

Une héritabilité forte



Taille d'effet
(Odds-Ratio)

60

//

5

1.2

0.01

0.1

5

50

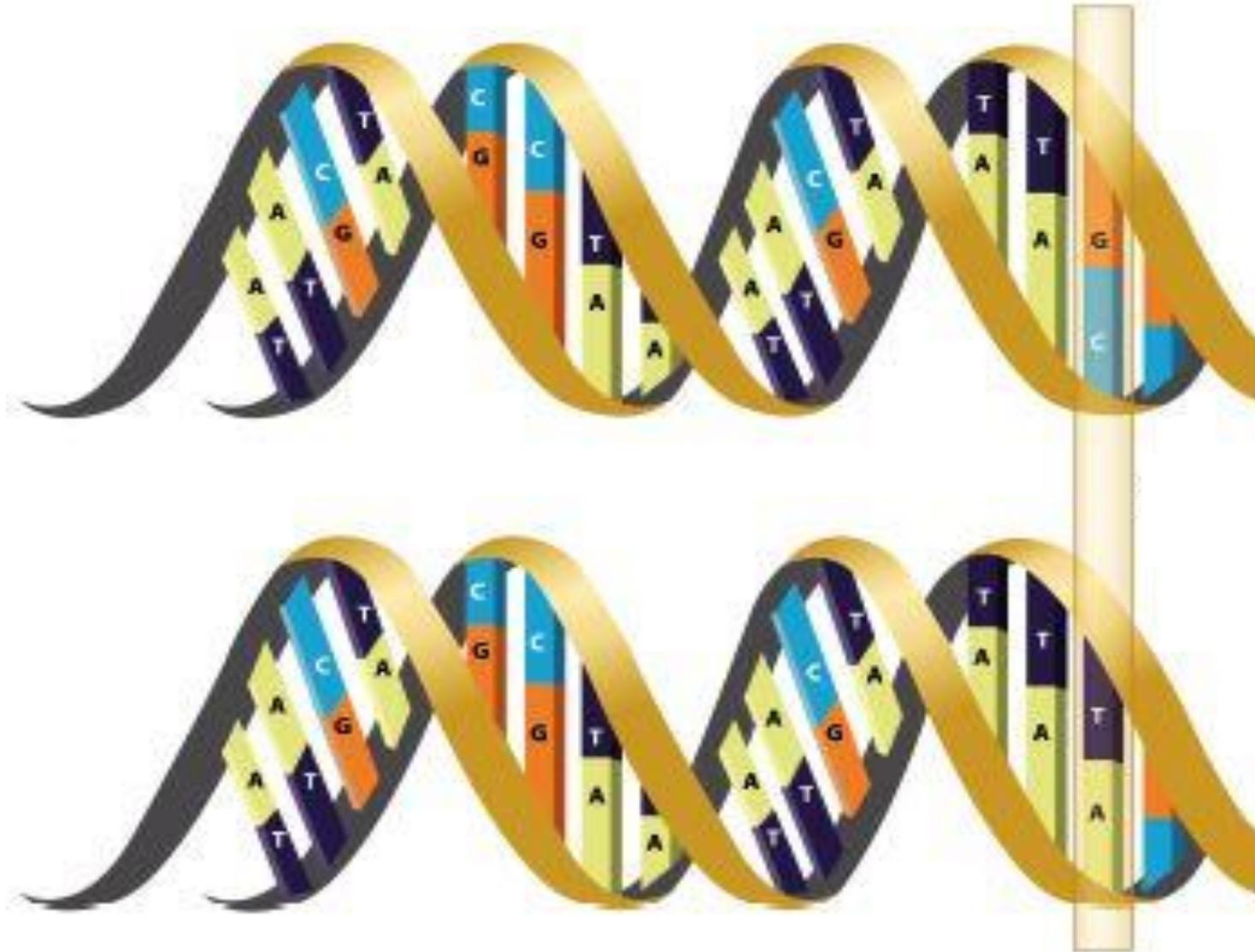
Fréquence dans la
population (%)

Variants rares
avec un effet
important :

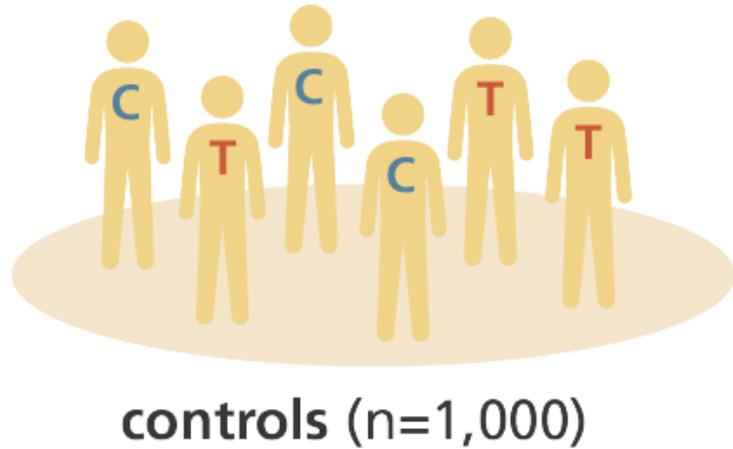
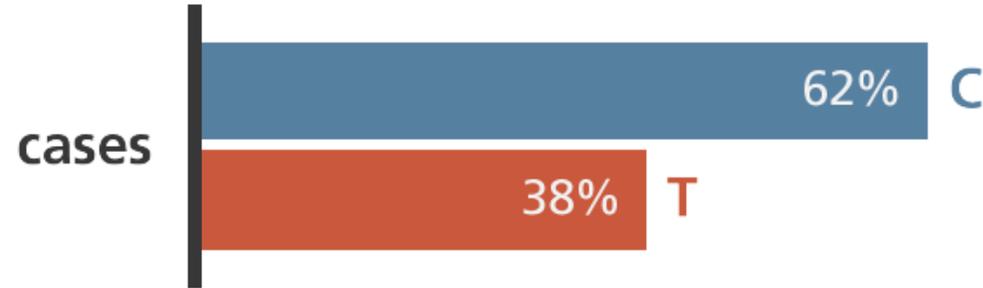
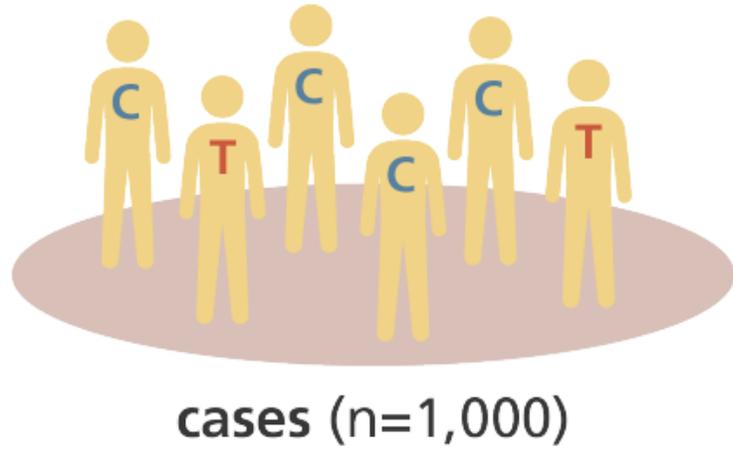
Délétions,
duplications,
mutations
ponctuelles

Variants fréquents
avec effet faible :
Polymorphismes

Polymorphismes

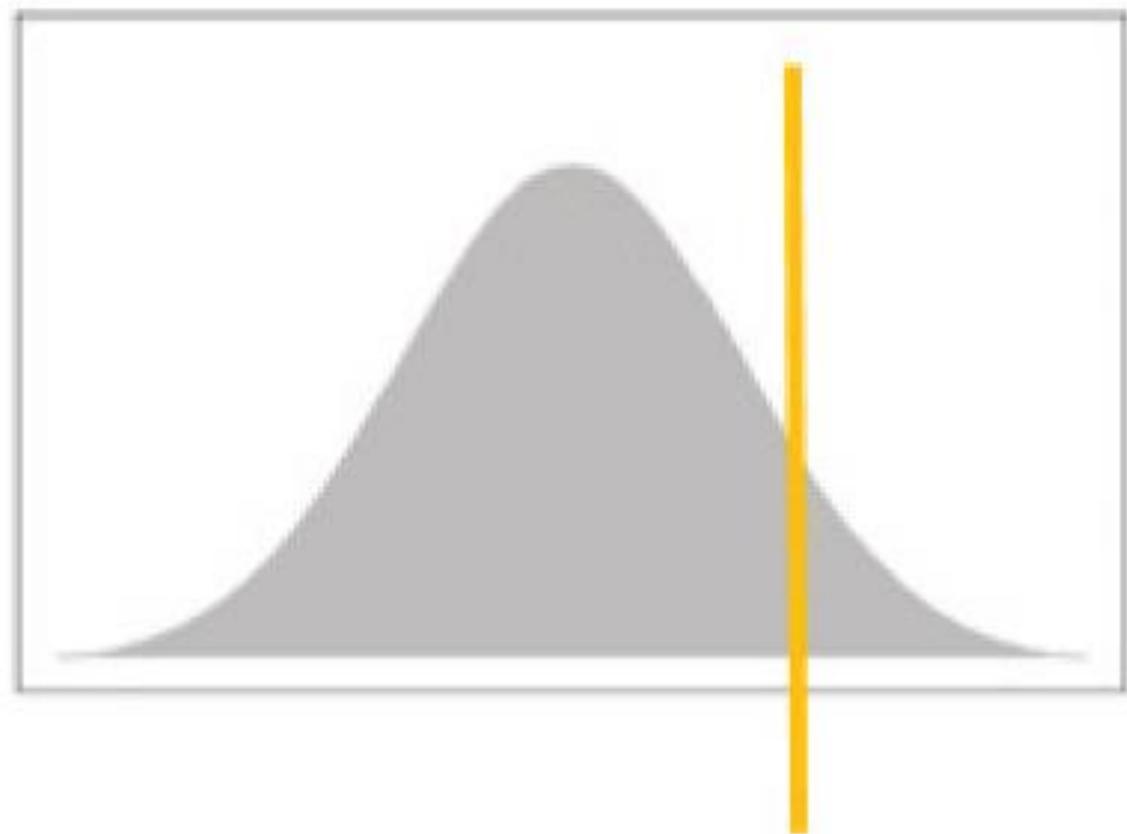


Genome-Wide Association Studies



P-value
odds ratio (OR)

$$\text{Score}_j = \frac{\sum_{i=1}^m \ln(OR_i) \times \text{SNP}_{ij}}{m}$$



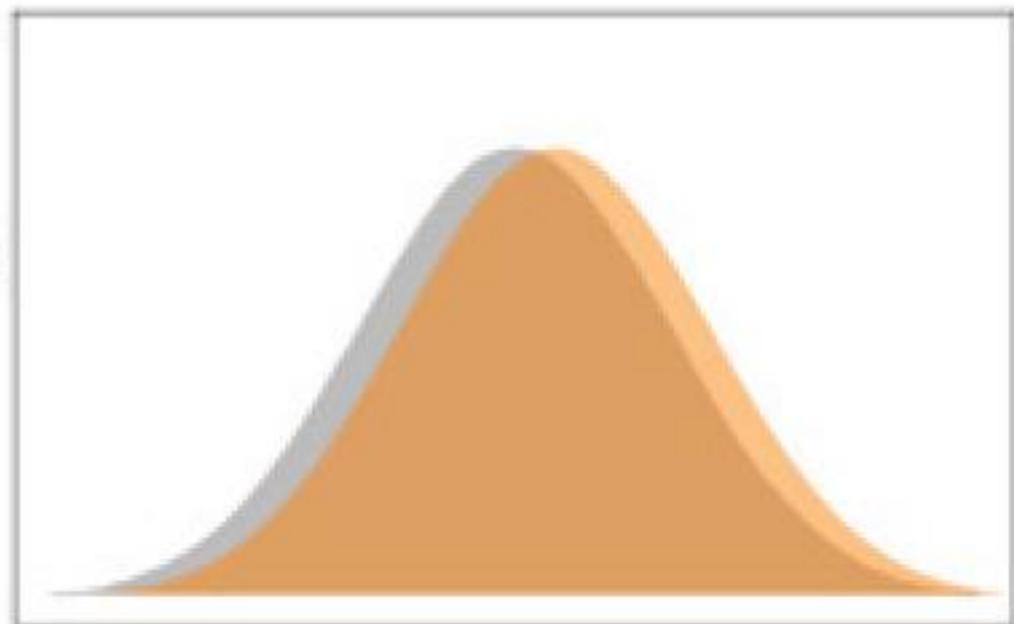
$$\text{Score}_j = \frac{\sum_{i=1}^m \ln(OR_i) \times \text{SNP}_{ij}}{m}$$



Controls



Cases





La société internationale de psychiatrie génétique a édité des recommandations concernant les tests génétiques.

Les scores polygéniques obtenus à partir des études d'association pangénomique sont considérés actuellement comme des analyses de recherche et ne sont pas recommandées pour la pratique clinique. Nous ne recommandons pas l'usage de ce type d'information pour l'identification d'individus à risque ni pour le diagnostic. Cependant cela pourrait évoluer à l'avenir avec les avancées de la recherche.

F5



BRCA1



HFE



CFTR



ARMS2



MEET YOUR GENES

Your genes have a lot to say about your health, traits and ancestry. We'd be glad to introduce you.

[shop now](#)

Ancestry + Traits Service



New! The best DNA kit on the market just got even better - with 30+ traits reports for free, 50+ ancestry reports, and an automatic family tree builder. [learn more](#)

£79

[add to cart](#)

RECOMMENDED

Health + Ancestry Service



Our most comprehensive service includes everything in the Ancestry + Traits Service, plus 60+ additional health reports. Receive 150+ reports on your health, traits, ancestry and more. [learn more](#)

£149

[add to cart](#)[Important Test Info](#)

1500+
Geographic Regions

Complex diseases: The GWAS Calculator

Thousands of genome-wide association studies (GWAS) have been performed. This module allows the calculation of genetic risk score for any of them.

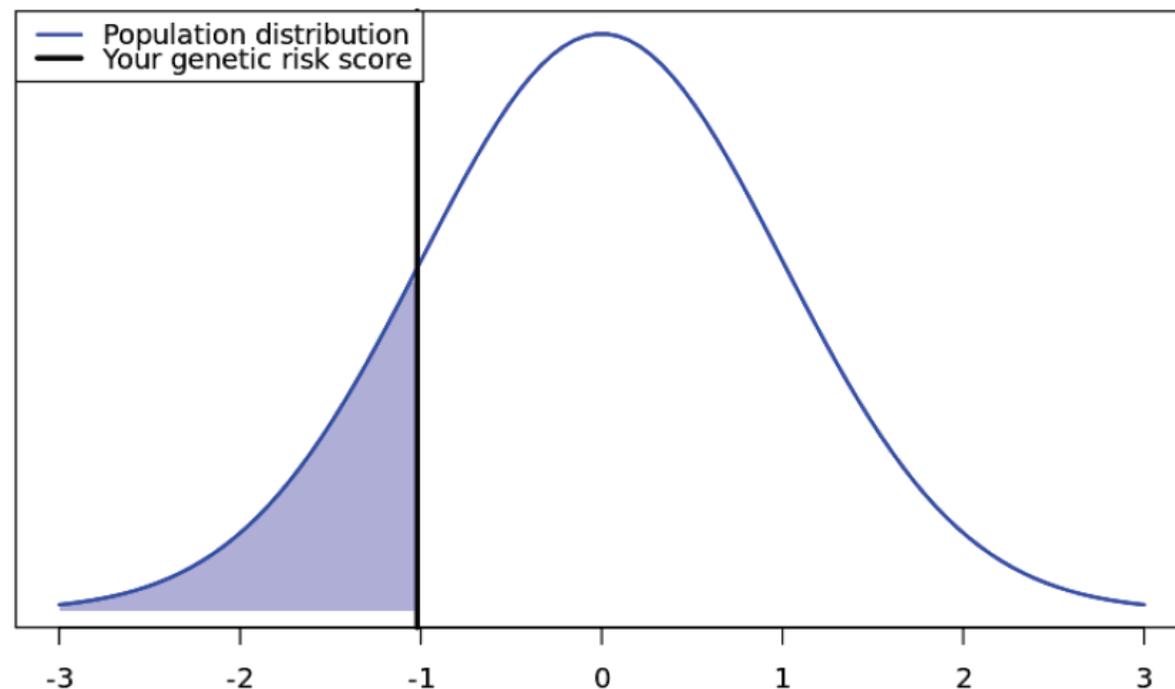
To run analysis input your user-id, or use the test-value of id_613z86871:

Unique ID

Traits:

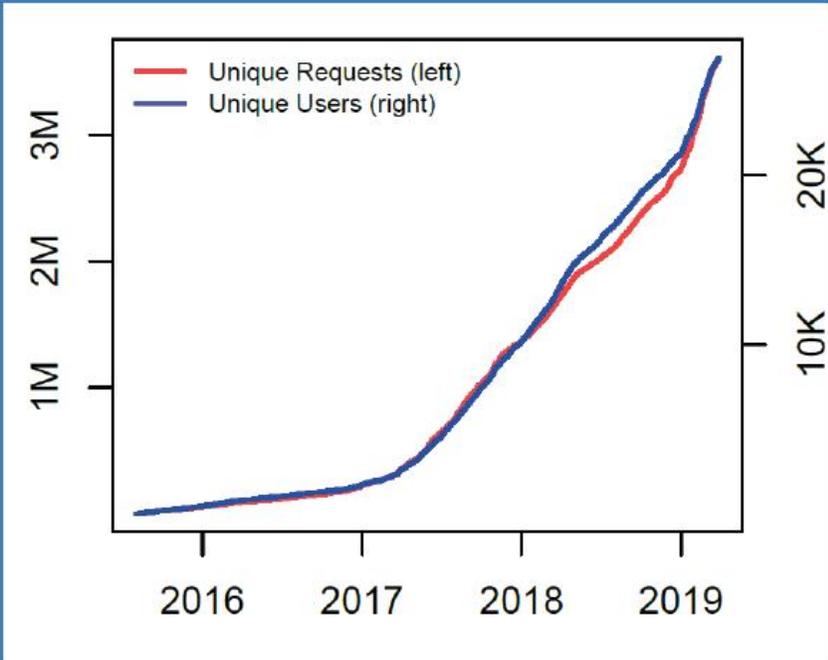
 Advanced options

Number of people with this score

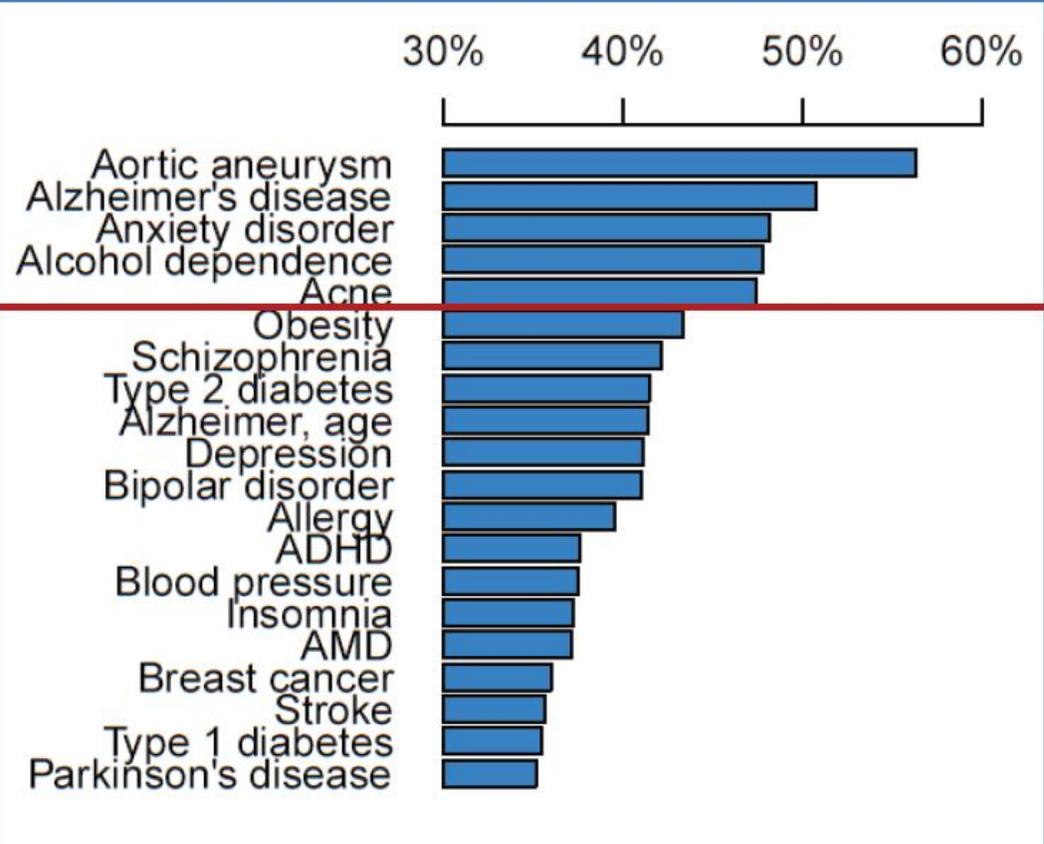


Impute.me metrics

Over 25K Unique users



What polygenic scores do users seek?



Taille d'effet
(Odds-Ratio)

60

//

5

1.2

0.01

0.1

5

50

Fréquence dans la
population (%)

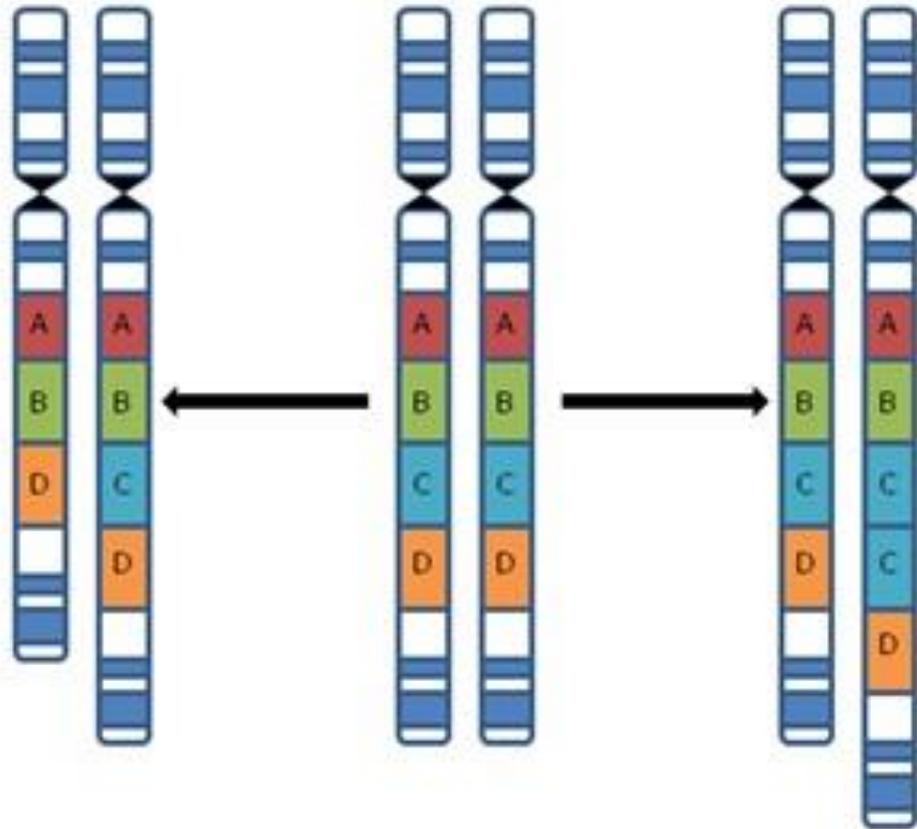
Variants rares
avec un effet
important :

Délétions,
duplications,
mutations
ponctuelles

Variants fréquents
avec effet faible :
Polymorphismes

Copy Number Variation (CNV)

Single Nucleotide Variant (SNV)



1 seule copie
délétion

3 copies
duplication



TTG > TTT
Leucine > Phenylalanine (faux-sens)

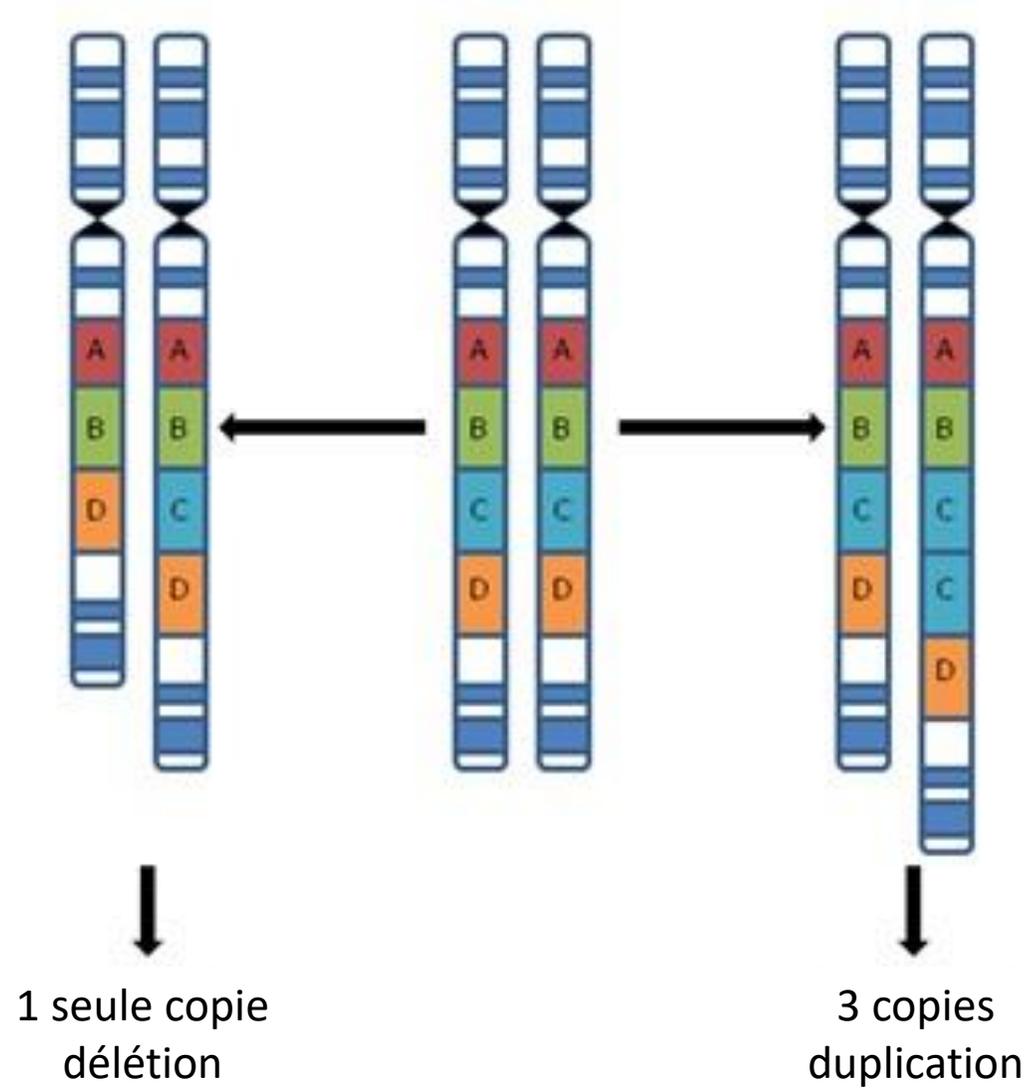


La société internationale de psychiatrie génétique a édité des recommandations concernant les tests génétiques.

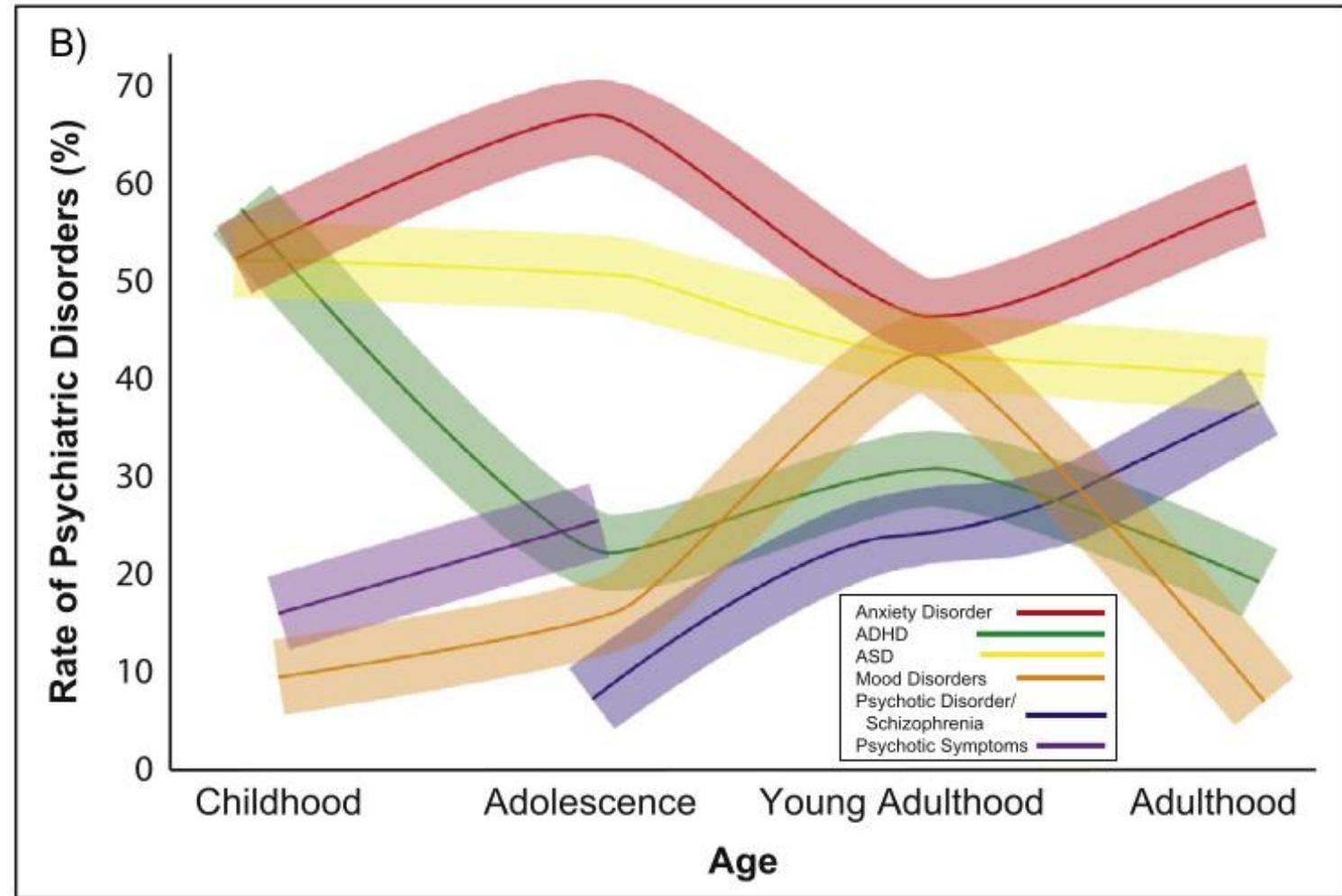
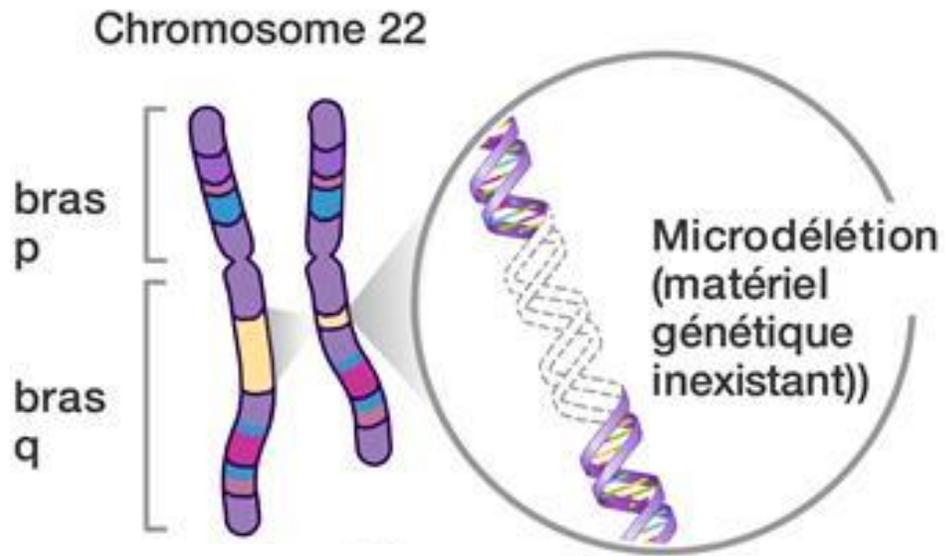
L'identification de CNV pathogènes chez les adultes présentant une pathologie psychiatrique peut aider les patients et leurs familles à mieux comprendre et accepter le diagnostic et peut donner une information utile pour le risque chez les apparentés. L'identification de ces CNV peuvent avoir des implications cliniques pour les soins médicaux généraux.

Peu d'information est disponible sur les variants ponctuels car peu d'études de séquençage d'exome ou de génome entier ont été réalisées avec des larges effectifs. Cependant, quelques études ont contribué à identifier des gènes impliqués dans les troubles neurodéveloppementaux et les maladies psychiatriques de l'adulte. Certains variants pathogènes peuvent contribuer à la schizophrénie en dehors de toute comorbidité.

Copy Number Variation (CNV)

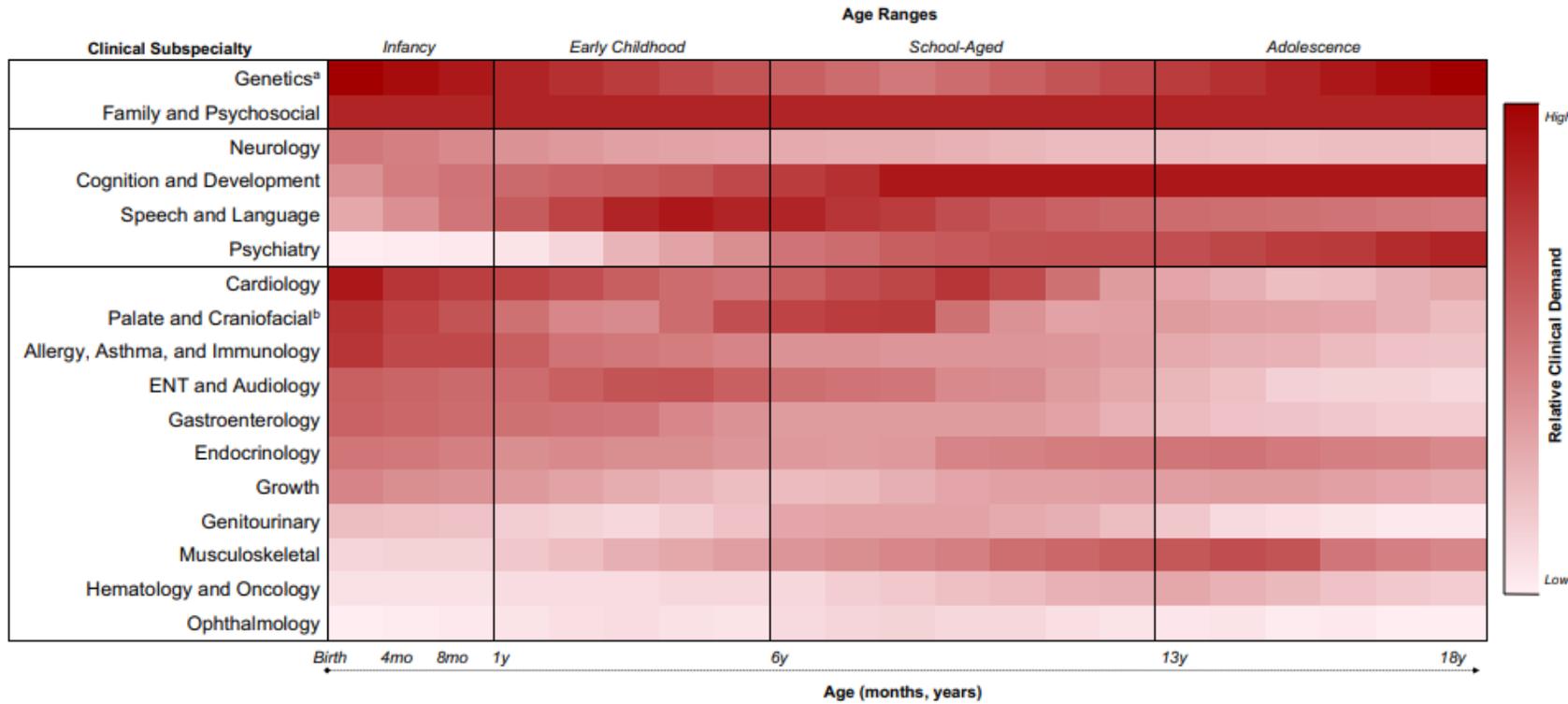


Délétion 22q11 et évolution psychiatrique

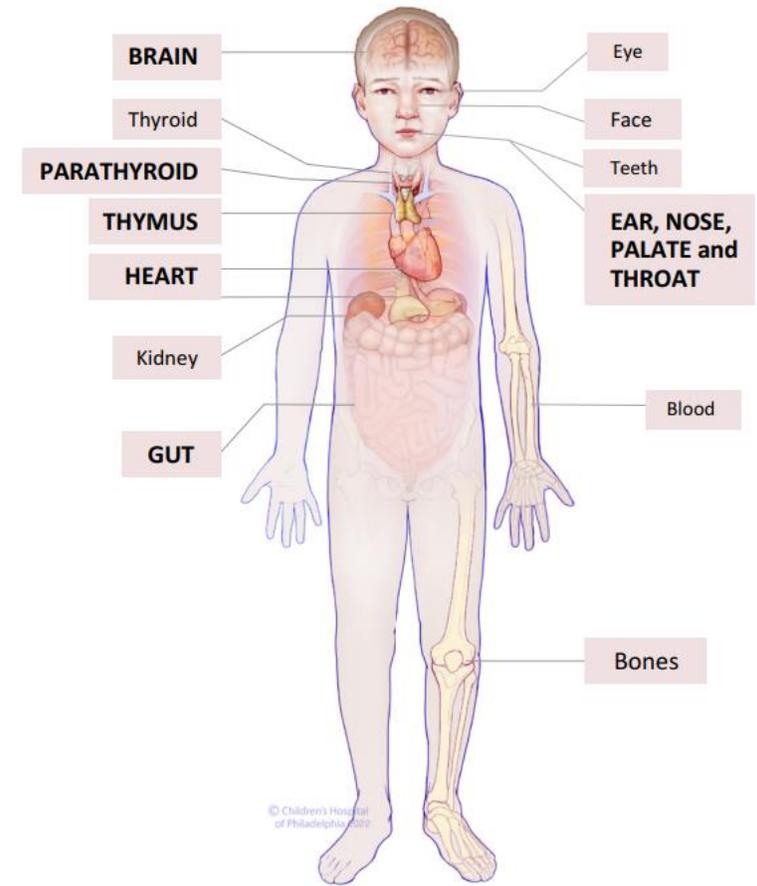


Prise en charge du syndrome 22q11

Multidisciplinary demand over time in the pediatric 22q11.2DS population



Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome
 Sólveig Óskarsdóttir et al Genet Med 2023



Prise en charge psychiatrique dans la délétion 22q11.2

Resistance
Effets secondaires extra-pyramidaux
Risque de Maladie de Parkinson

Clozapine

Risque d'épilepsie

EEG
Taux de calcium
Anti-épileptique

Immunodéficience (aplasie thymique)

Surveillance des globules
blancs voire consultation
spécialisée

Les maladies génétiques rares permettent de renforcer les approches multidisciplinaires entre psychiatrie et autres spécialités médicales

Empowerment



L'identification d'une anomalie génétique pourrait aider les patients et leurs familles à mieux comprendre et accepter le diagnostic.

Psychoéducation



Social functioning	<div style="width: 75%; background-color: #4a7ebb;"></div>
Coping	<div style="width: 85%; background-color: #4a7ebb;"></div>
Anxiety	<div style="width: 75%; background-color: #4a7ebb;"></div>
Depression	<div style="width: 75%; background-color: #4a7ebb;"></div>
Self-reporting	<div style="width: 60%; background-color: #4a7ebb;"></div>

Entraînement aux habiletés sociales

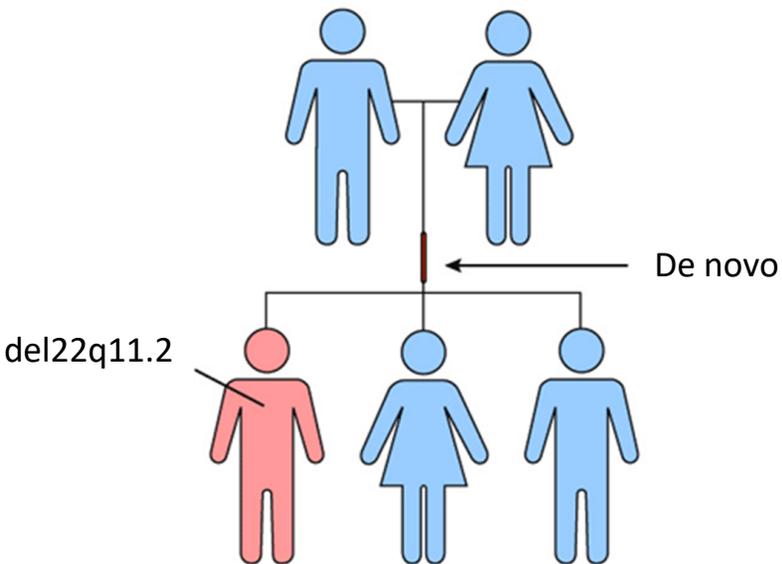


Program for the Education and Enrichment of Relational Skills

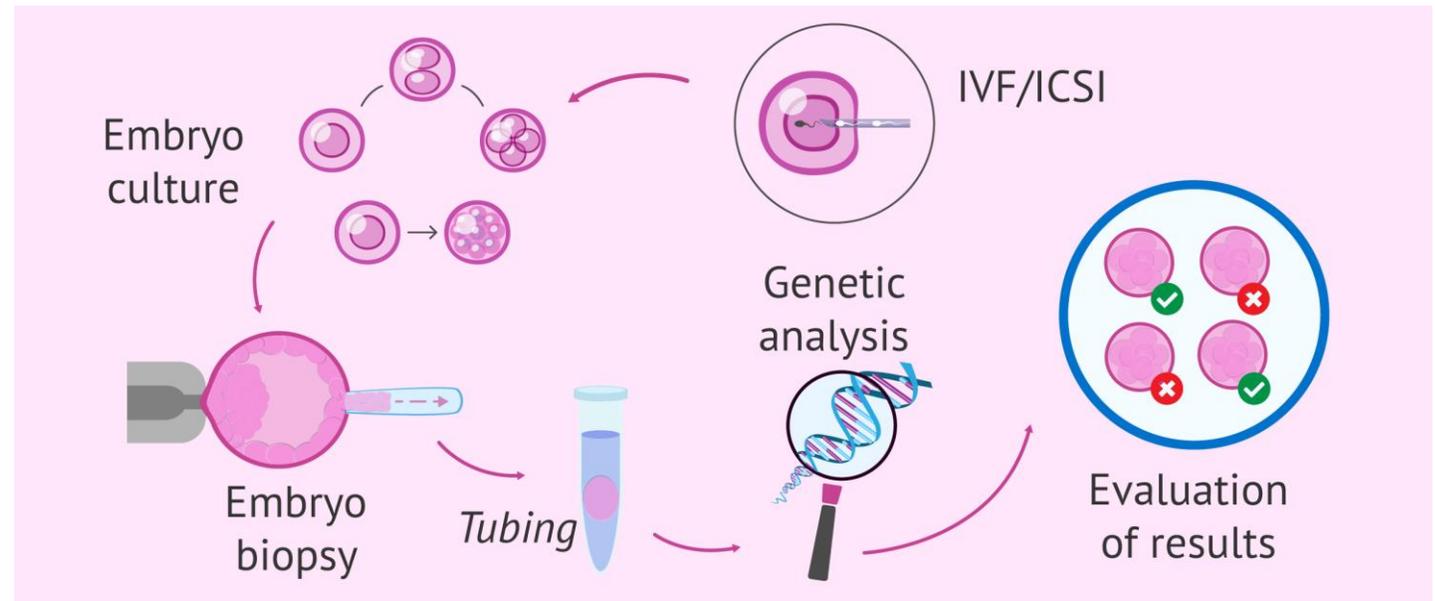
Conseil génétique

L'identification de CNV peut permettre de conseiller la famille et de prévenir les recurrences.

Conseil génétique



Diagnostic prénatal ou pré-implantatoire



Recherche participative



Dissémination des résultats de recherche

Promouvoir et augmenter le recrutement dans les études

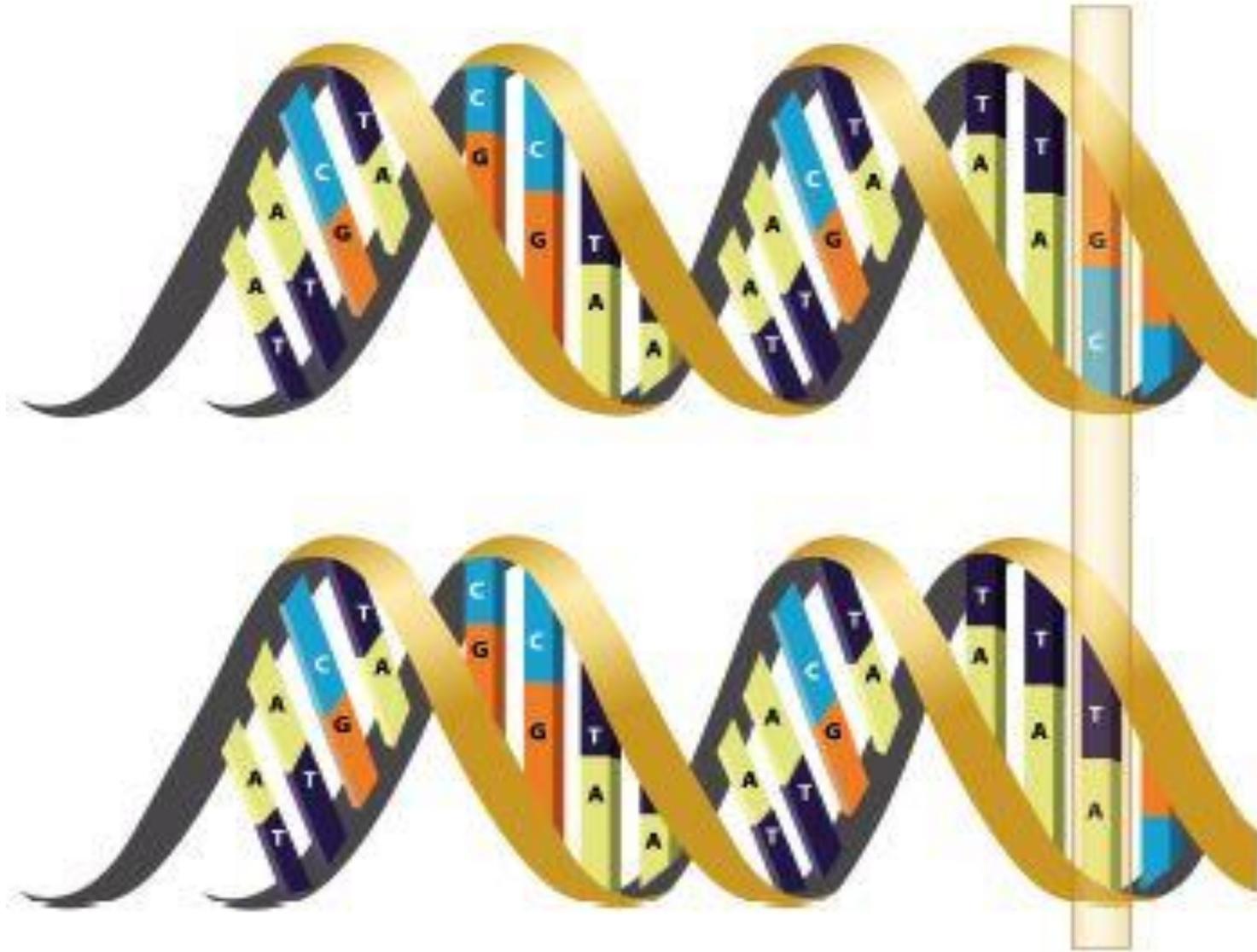


Co-construction

Développement d'une application pour rapporter ses symptômes



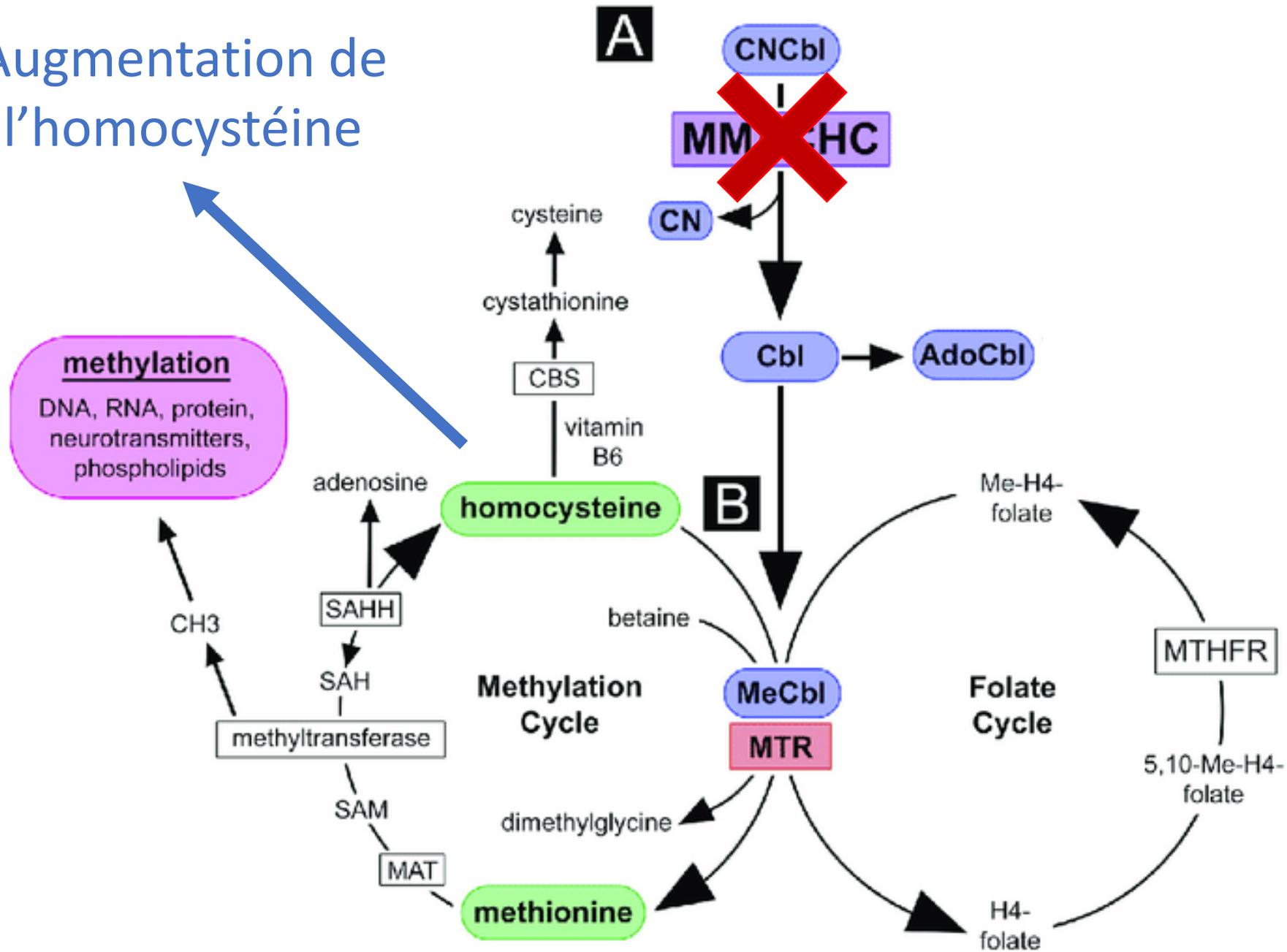
Single Nucleotide Variant (SNV)



Un exemple « parfait »

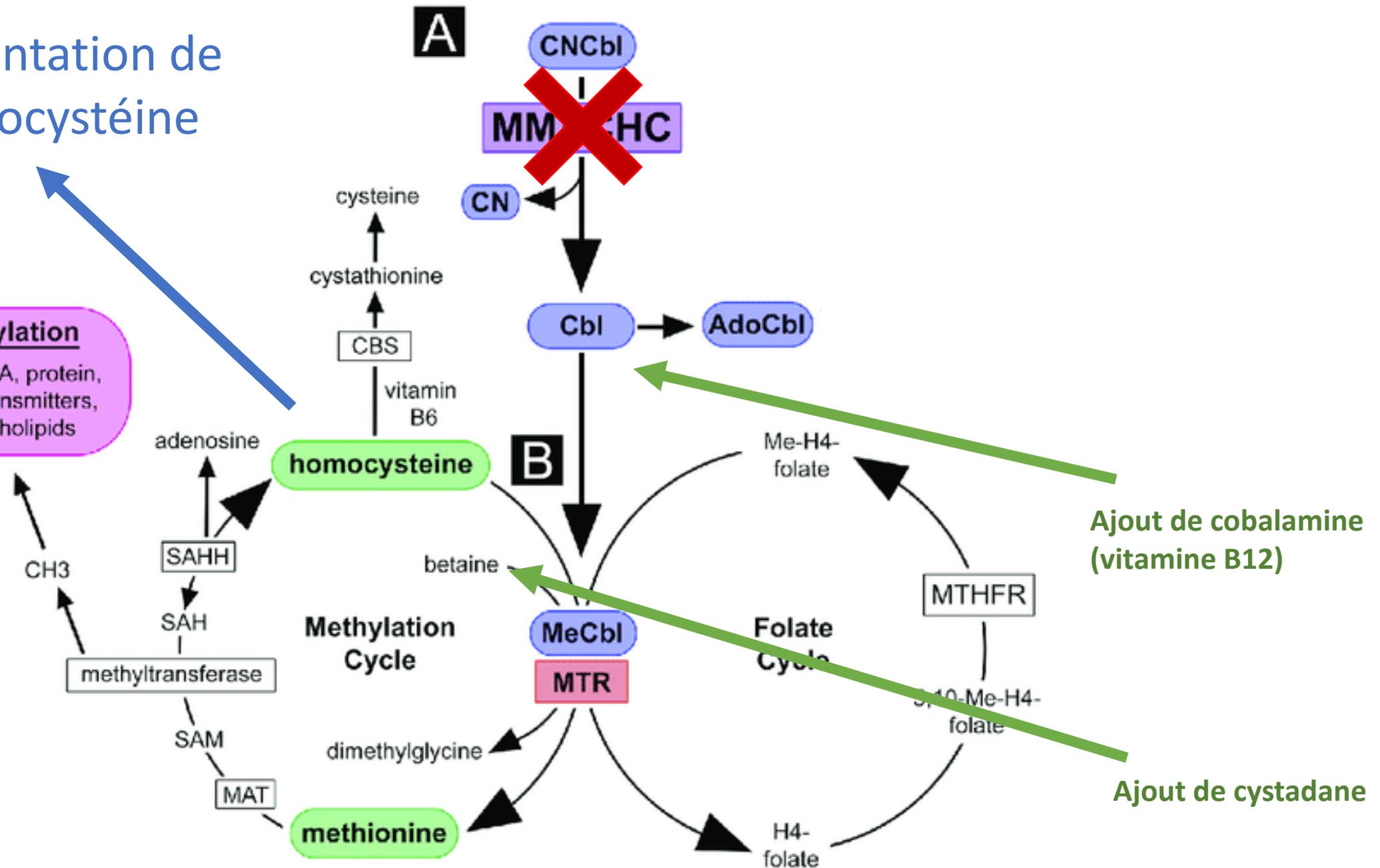
- Cas clinique :
 - Homme, 25 ans
 - retard des acquisitions et difficultés scolaires
 - difficultés dans les interactions sociales depuis l'enfance
 - apparition de symptômes psychotiques et thymiques à l'adolescence
- Bilan génétique :
 - CGH array : pas de microdélétion ni de microduplication
 - séquençage d'exome : identification de 2 variants dans le gène *MMACHC*
 - Diagnostic d'acidurie méthylmalonique avec homocystinurie de type cb1C

Augmentation de l'homocystéine



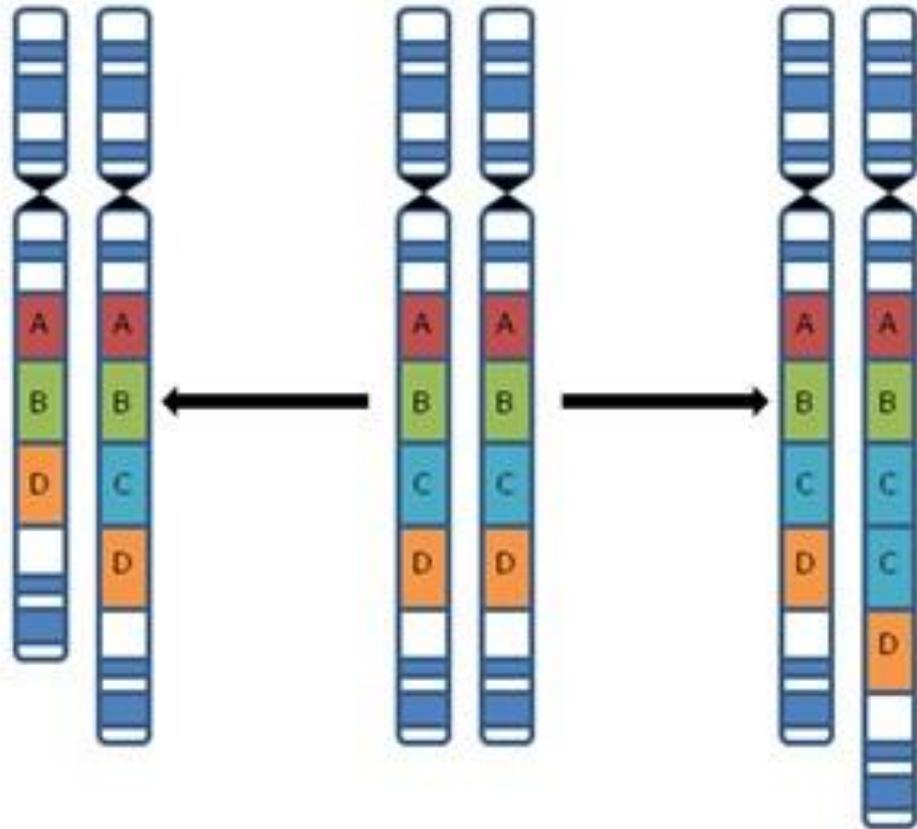
Augmentation de l'homocystéine

methylation
DNA, RNA, protein,
neurotransmitters,
phospholipids



Copy Number Variation (CNV)

Single Nucleotide Variant (SNV)



1 seule copie
délétion

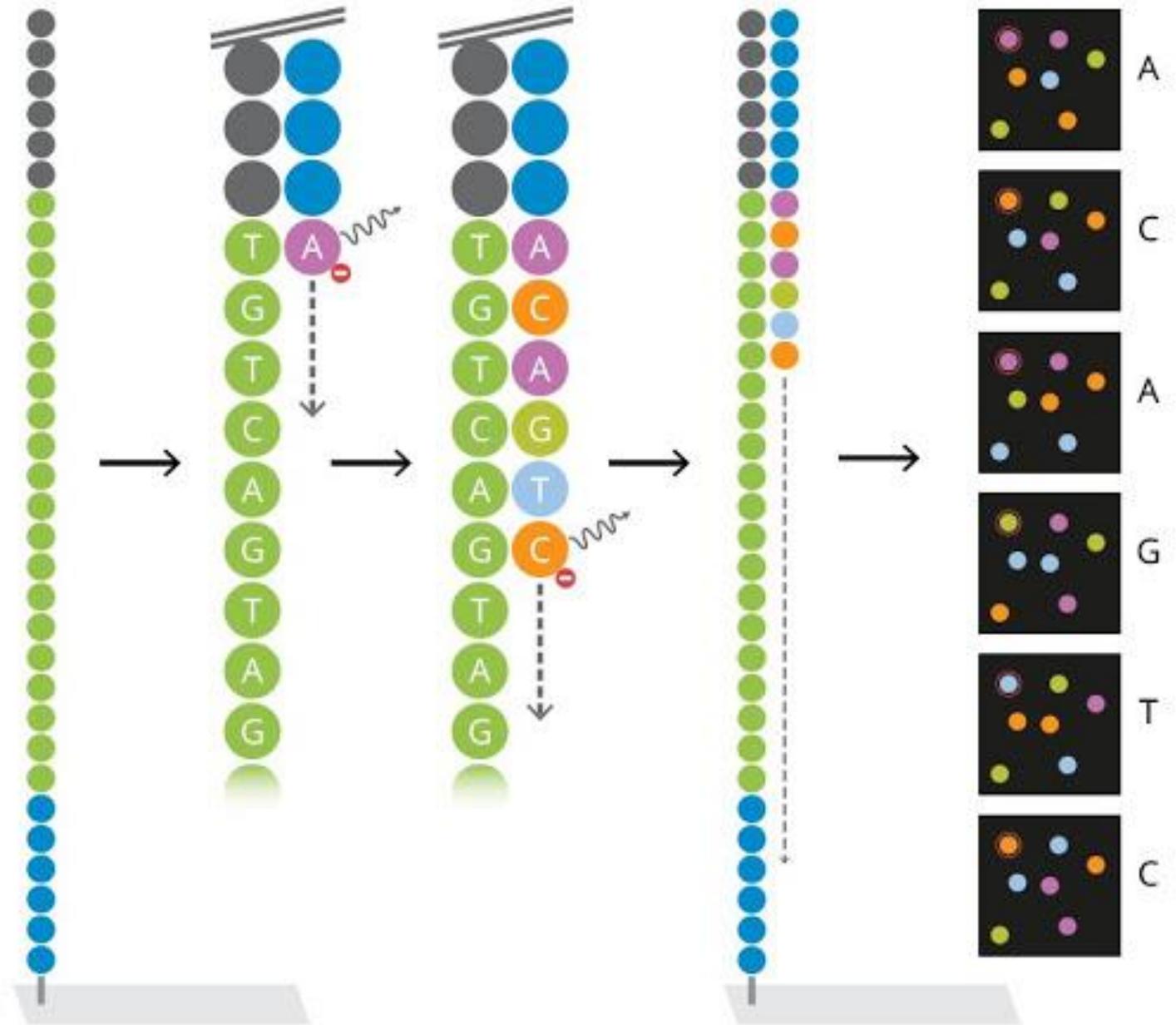
3 copies
duplication

TTG > TTT
Leucine > Phenylalanine (faux-sens)

Séquençage de l'ADN

Séquençage :

- d'une liste de gènes
- de tous les gènes (exome)
- de l'ensemble de l'ADN (génomique)



Le séquençage : un test « tout en un »

Pharmacogénétique

SONOGEN



Rapport SONOGEN XP - Version courte

Titre :

Prénom :

Nom :

Date de naissance :

Sexe :

ID de l'échantillon pour le laboratoire : 2074229562

Date du rapport : 22. novembre 2022

Traitement :

amitriptyline, aripiprazole, carbamazépine, citalopram, clobazam, clomipramine, clozapine, escitalopram oxalate, fluvoxamine, halopéridol, imipramine, nortriptyline, oxcarbazépine, paroxétine, quétiapine fumarate, rispéridone, sertraline, venlafaxine, vortioxétine, zuclopenthixol

Profil pharmacogénétique

Variants de signification clinique

Gène	Génotype	Phénotype prédit	Effet
CYP2C19	*1/*3	IM	métabolisme lent
CYP2D6	*10/*10	IM	métabolisme lent
HLA-B	*46/*58	increased risk (*58:01)	risque accru d'effets indésirables selon le médicament
POR	*1/*28	increased function	métabolisme rapide

Marqueurs testés sans variants de signification clinique

ABCG2, BCHE, CACNA1S, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F2, DPYD, G6PD, HLA-A, NUDT15, RYR1, SLCO1B1, TPMT

Pharmacogénétique

clomipramine CYP2D6 IM, CYP2C19 IM		<ul style="list-style-type: none">• Forte dose (pour la dépression par exemple) : Envisager une diminution de 25% de la dose de départ recommandée. Se servir du Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) pour ajuster le dosage.• Faible dose (en cas de douleurs neuropathiques par exemple) : Débuter le traitement avec la dose initiale recommandée tout en surveillant étroitement la survenue éventuelle d'effets indésirables.	
clozapine CYP2D6 IM	<ul style="list-style-type: none">• Respecter les recommandations posologiques figurant sur l'étiquette du médicament.		
escitalopram oxalate CYP2C19 IM		<ul style="list-style-type: none">• Ne pas dépasser 75% de la dose maximale standard : 15 mg/jour pour les adultes jusqu'à 65 ans et 7,5 mg /jour pour les adultes de 65 ans ou plus.	
fluvoxamine CYP2D6 IM	<ul style="list-style-type: none">• Respecter les recommandations posologiques figurant sur l'étiquette du médicament.		
halopéridol CYP2D6 IM	<ul style="list-style-type: none">• Respecter les recommandations posologiques figurant sur l'étiquette du médicament.		
imipramine CYP2D6 IM, CYP2C19 IM		<ul style="list-style-type: none">• Forte dose (pour la dépression par exemple) : Envisager une diminution de 25% de la dose de départ recommandée. Se servir du Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) pour ajuster le dosage.• Faible dose (en cas de douleurs neuropathiques par exemple) : Débuter le traitement avec la dose initiale recommandée tout en surveillant étroitement la survenue éventuelle d'effets indésirables.	

Réalisation de tests génétiques

Motivation pour la réalisation d'un test génétique

Faire signer un consentement éclairé en impliquant la famille

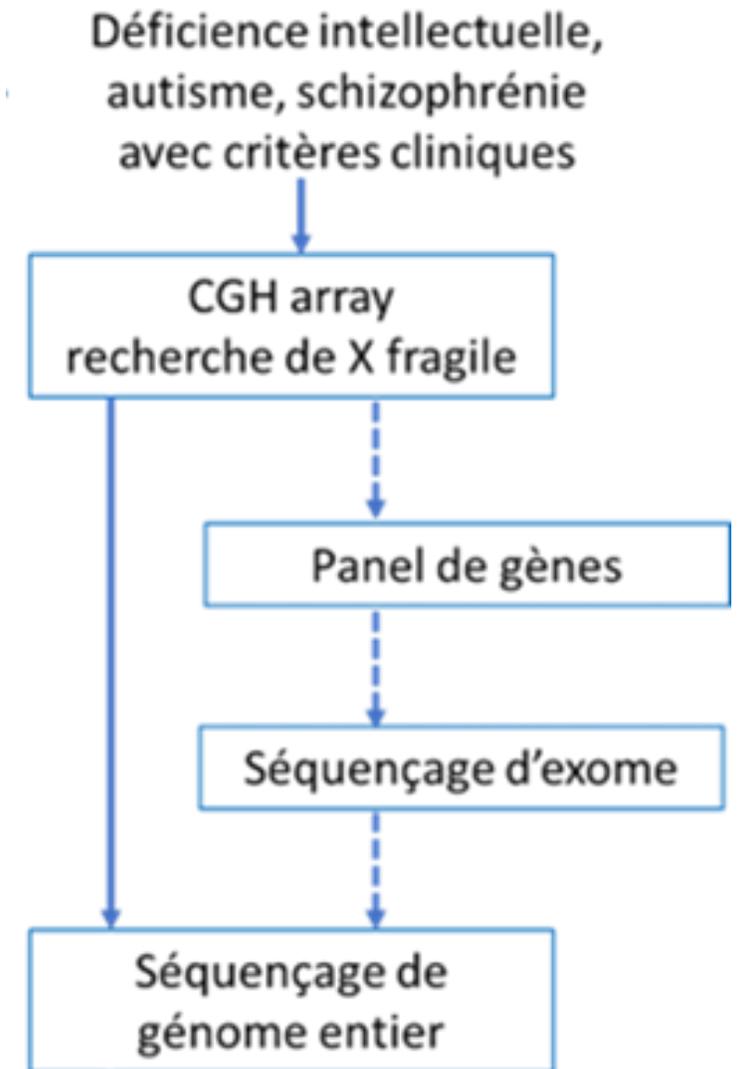
Remise des résultats en consultation

Informez la famille si les résultats sont médicalement importants pour eux

Il est possible de tomber sur des résultats inattendus (données secondaires, variants ininterprétables...)

Un résultat négatif n'élimine pas une étiologie génétique

La plupart des anomalies génétiques ne conduisent pas à une modification thérapeutique donc il faut donc poursuivre le traitement actuel



Le séquençage de génome en trio

- 1) Diagnostic de schizophrénie
- 2) Pas d'anomalies retrouvées par l'analyse par puce à ADN
- 3) Présence d'un des critères psychiatriques suivants
 - âge de début avant 13 ans
 - résistance aux traitements
 - effet indésirable très important des traitements à visée psychiatrique
 - hallucinations visuelles au premier plan
- 4) Présence d'un des critères suivants
 - difficultés neurodéveloppementales
 - troubles cognitifs neurodégénératifs
 - scolarité spécialisée
 - mouvements anormaux non liés au traitement
 - épilepsie difficile à équilibrer
 - malformation
 - antécédents familiaux évocateurs d'une pathologie génétique

FRANCE MÉDECINE
GÉNOMIQUE 2025

aviesan

CARTOGRAPHIE DES RCP



Pour contacter notre équipe : crmopsy@ghu-paris.fr

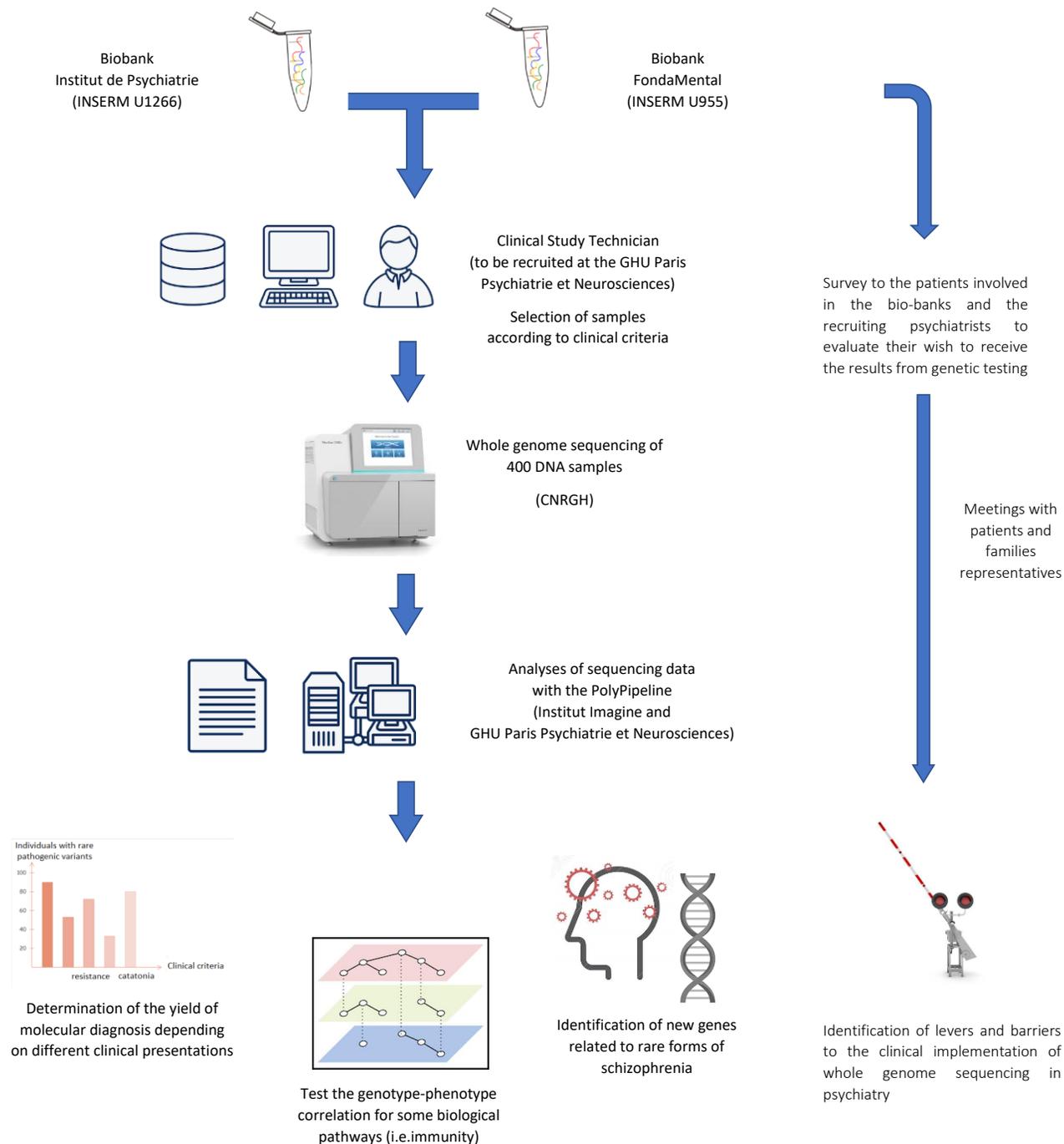
Programme stratégique de recherche collaborative en santé : appel à projet de recherche MESSIDORE 2022

Méthodologie des ESSais cliniques Innovants, Dispositifs, Outils et Recherches Exploitant les données de santé et biobanques

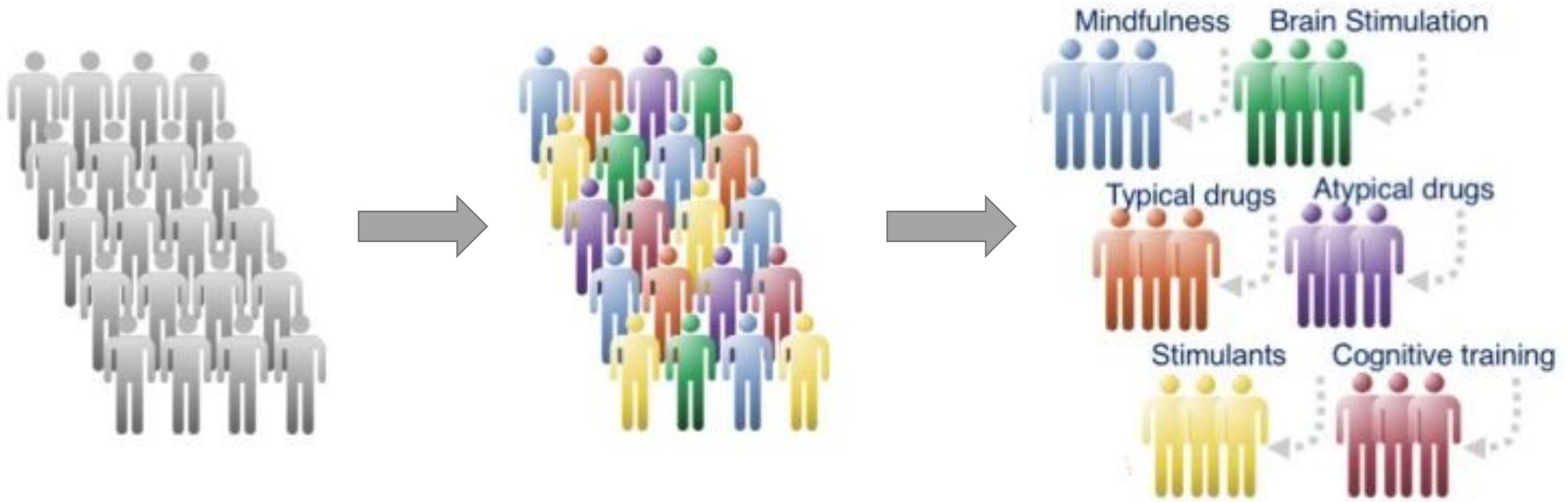
Projet Schiz-ome

Utilisation du séquençage de génome pour détecter des maladies génétiques rares sous-tendant la schizophrénie

LEADER	STRUCTURE
Boris Chaumette	GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences
Marion Leboyer	INSERM U955
Marie-Odile Krebs	INSERM U1266
Patrick Nitschké	IHU Imagine
Pierre-Michel Llorca	CHU Clermont Ferrand
Renaud Jardri	CHU Lille
Jean François Deleuze	CNRGH, CEA



Vers une médecine de précision en psychiatrie ?



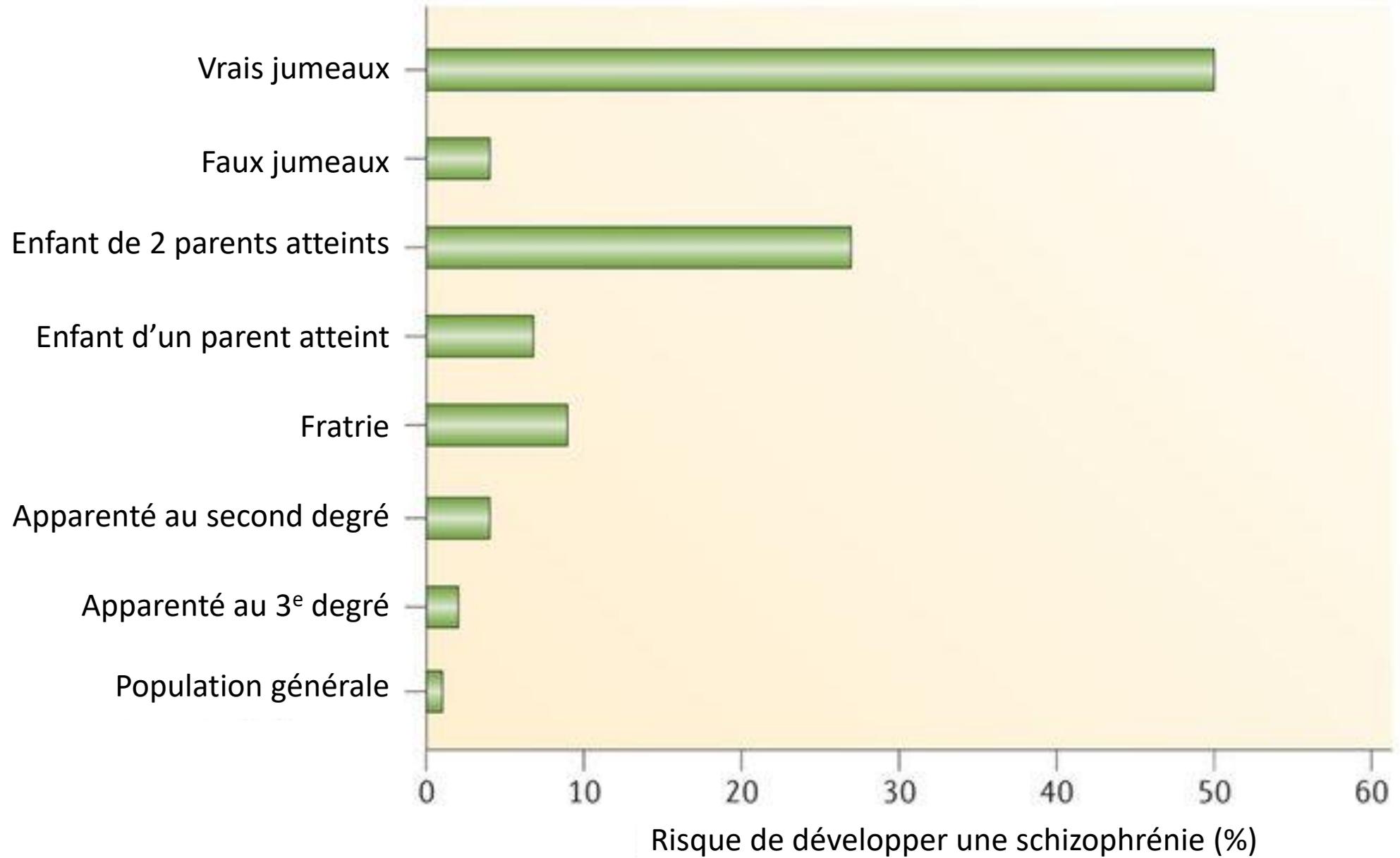
Rendement diagnostique

Déficience
intellectuelle
50-60%

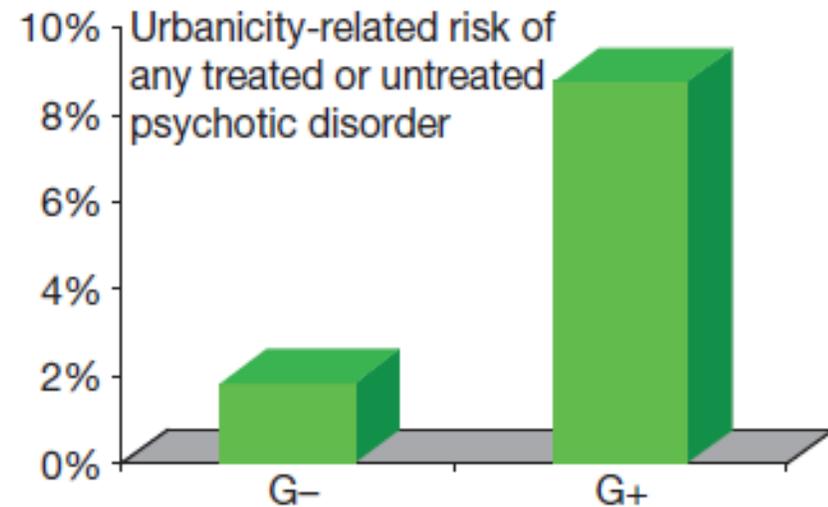
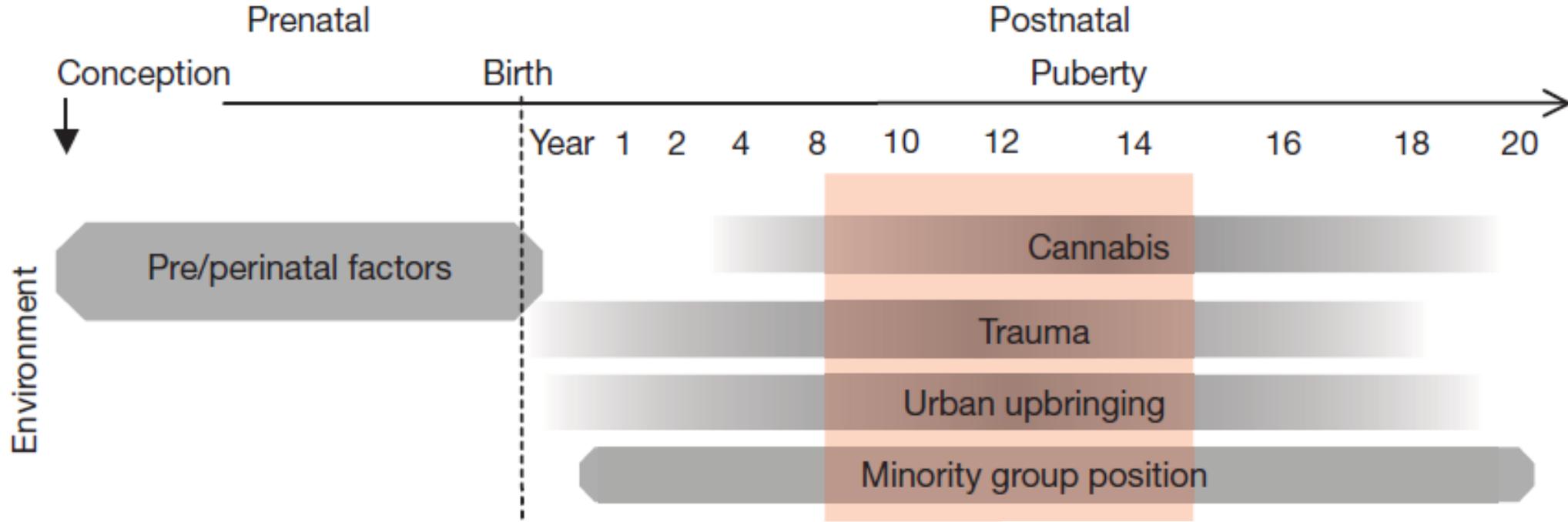
Autisme
1% X-fragile
7-8% de CNV
15-20% de SNV

Schizophrénie
2-10 % de CNV
5-10% de SNV

Une héritabilité forte



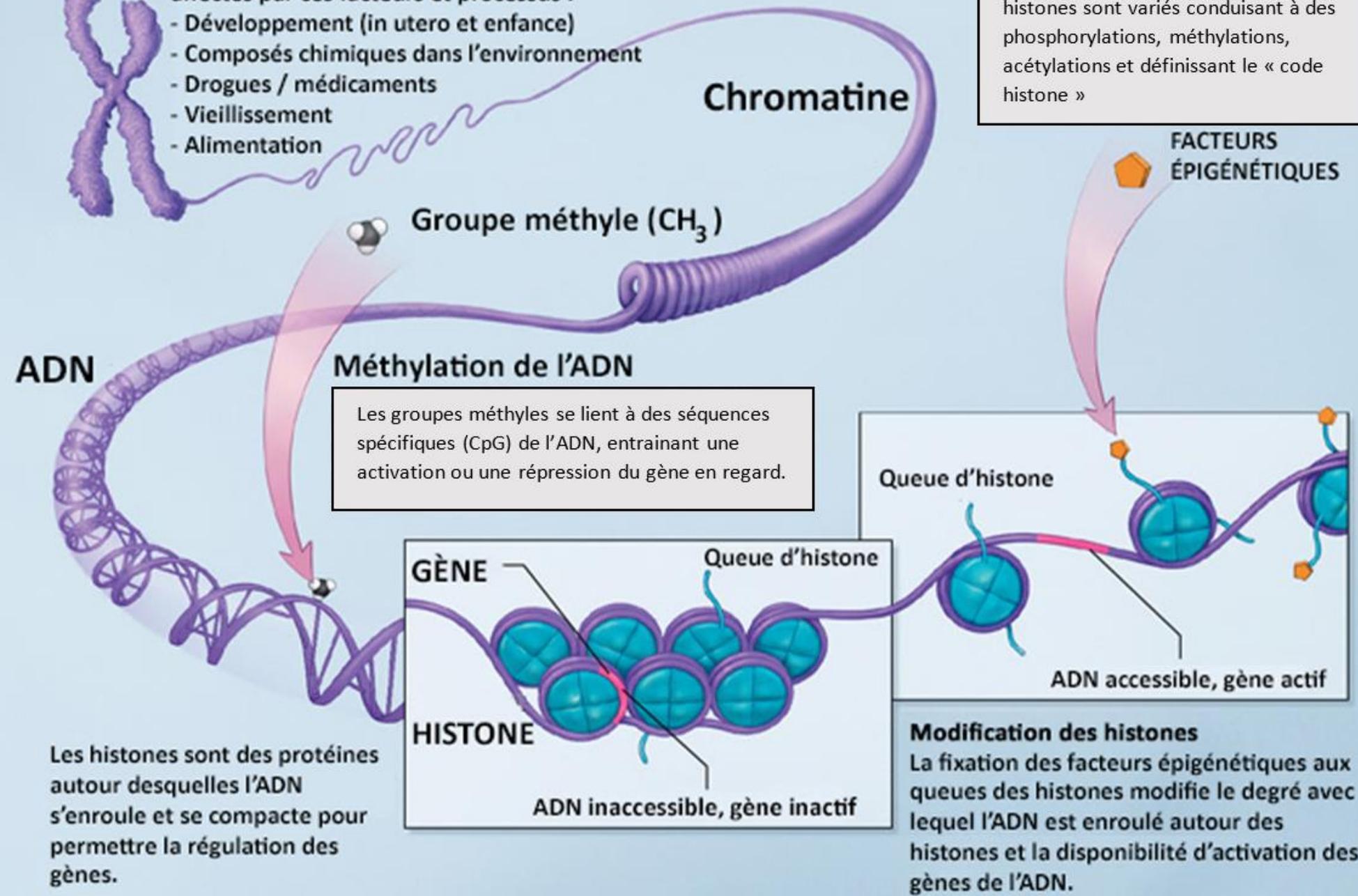
Facteurs de risque environnementaux



MÉCANISMES ÉPIGÉNÉTIQUES

- affectés par ces facteurs et processus :
- Développement (in utero et enfance)
 - Composés chimiques dans l'environnement
 - Drogues / médicaments
 - Vieillesse
 - Alimentation

Les facteurs épigénétiques se lient aux histones sont variés conduisant à des phosphorylations, méthylations, acétylations et définissant le « code histone »



Les groupes méthyles se lient à des séquences spécifiques (CpG) de l'ADN, entraînant une activation ou une répression du gène en regard.

La fixation des facteurs épigénétiques aux queues des histones modifie le degré avec lequel l'ADN est enroulé autour des histones et la disponibilité d'activation des gènes de l'ADN.

Les histones sont des protéines autour desquelles l'ADN s'enroule et se compacte pour permettre la régulation des gènes.

Modification des histones
La fixation des facteurs épigénétiques aux queues des histones modifie le degré avec lequel l'ADN est enroulé autour des histones et la disponibilité d'activation des gènes de l'ADN.

Pour nous contacter

centre de référence



maladies rares



GHU PARIS

PSYCHIATRIE &
NEUROSCIENCES

Tel : 01 45 65 81 79

crmrpsy@ghu-paris.fr

DNA ANALYSIS

©NELEU

