

Ce Flash Info a pour objet de souligner les faits marquants en lien avec les sciences biomédicales et les sciences humaines et sociales qui ont été relevés par les membres de son Comité Scientifique au cours des derniers mois.

Les formes syndromiques de schizophrénies peuvent maintenant bénéficier du séquençage génomique à très haut débit.

Alice Poisson MD, PhD - Neurogénétique - Centre Hospitalier Le Vinatier (Lyon)

Les personnes porteuses d'une schizophrénie représentent 1% de la population générale. Les formes isolées de schizophrénie, qui sont les plus fréquentes, sont généralement liées à l'accumulation de plusieurs petits facteurs de risque génétique, qui individuellement ont peu de poids mais qui, ensemble, majorent le risque de développer la pathologie, en lien avec l'environnement. En revanche, **certaines formes de schizophrénie sont syndromiques, c'est-à-dire qu'elles sont liées à une pathologie génétique rare sous-jacente.** Elles se présentent souvent avec des signes associés tels qu'un début des symptômes avant 13 ans, des difficultés cognitives avec un retentissement précoce sur la scolarité, une épilepsie résistante, des hallucinations visuelles importantes, des éléments morphologiques ou malformatifs associés (cardiopathie, fente palatine, aspect particulier du visage...). Ces formes peuvent bénéficier d'un dépistage génétique.

Dans un premier temps, on propose généralement la réalisation d'un **caryotype moléculaire** qui permet par exemple d'identifier la présence d'un syndrome de délétion 22q11.2 (présent chez environ 1% des sujets porteurs d'une schizophrénie). Toutefois,

cette technique ne permet pas d'identifier toutes les anomalies génétiques.

Depuis quelques mois, il est possible, dans le cadre du dépistage des formes syndromiques de schizophrénie, de réaliser une analyse génomique à très haut débit. Afin de faciliter l'interprétation du séquençage le laboratoire a généralement besoin du prélèvement des deux parents en plus de celui du sujet. Pour bénéficier de cette analyse il faut que le caryotype moléculaire ait été fait et que votre médecin (psychiatre ou généticien) présente la demande à la réunion de concertation pluridisciplinaire nationale dédiée qui confirmera ou non l'indication du test (<http://www.ch-le-vinatier.fr/offre-de-soins/la-recherche/genopsy/rcp-sthd-2689.html>).

Poser un diagnostic génétique dans les formes de schizophrénies liées à une maladie rare permet de nommer la cause des troubles, de proposer un conseil génétique adapté à la personne et à sa fratrie et de déterminer si des soins spécifiques doivent être proposés. N'hésitez pas à en parler à votre psychiatre et /ou à un généticien. ■

L'Architecture génétique du cortex cérébral humain**

Note de Florence THIBAUT, PU-PH, CHU Cochin, Université de Paris, INSERM U1266 IPNP, Paris

Le cortex cérébral humain est la couche externe de matière grise du cerveau. Il est impliqué dans les fonctions cognitives complexes. Il est replié sur lui-même, ce qui permet d'augmenter sa surface. Pendant le développement foetal, les neurones excitateurs qui prédominent dans le cerveau - comme les neurones glutamatergiques - sont générés à partir de cellules progénitrices situées dans la zone germinale en développement. L'expansion de la surface corticale (SC) serait due à la prolifération de ces cellules progénitrices neurales (associées au nombre de neurones), tandis que l'épaisseur du cortex (EC) serait déterminée par le nombre de divisions de ces neurones. Des variations de la surface et de l'épaisseur corticales sont associées aux troubles neuropsychiatriques et aux traits psychologiques. Les études d'imagerie cérébrale réalisées dans des familles et chez des jumeaux indiquent que les mesures de SC et d'EC sont hautement héréditaires et sont influencées par des facteurs génétiques différents. Jusqu'alors les études génétiques portant sur la surface et l'épaisseur du cortex chez l'Homme étaient limitées à l'étude de variants génétiques rares avec un fort impact sur le développement cortical, entraînant des modifications de la structure corticale associées à des pathologies neurologiques rares. On sait peu de choses sur la façon dont les variants (ou variations) génétiques fréquents en population générale influencent la surface

et l'épaisseur corticales humaines.

Grasby et coll. ont étudié 51 665 individus. Ils ont mesuré la surface et l'épaisseur du cortex dans 34 régions différentes. Lors d'une analyse réalisée sur le génome entier, des variants génétiques communes ont permis d'expliquer respectivement 34% de la surface et 26% de l'épaisseur du cortex. La surface totale du cortex est ainsi surtout influencée par des variants génétiques qui modifient la régulation des gènes dans les cellules progénitrices neurales au cours du développement foetal. En revanche, l'épaisseur du cortex est influencée par des éléments régulateurs qui seraient plutôt actifs dans le cerveau après la naissance, et refléteraient des processus qui se produiraient après le développement foetal, tels que la myélinisation, le développement des connexions entre les neurones ou la taille de neurones. Ainsi sur l'ensemble des analyses génomiques, 175 régions génétiques seraient impliquées dans la surface et une dizaine dans l'épaisseur du cortex. Les auteurs ont également mis en évidence une corrélation entre les facteurs génétiques, la surface corticale et le fonctionnement cognitif. ■

****Grasby KL, et coll. Enhancing Neuroimaging Genetics through Meta-Analysis Consortium (ENIGMA)-Genetics working group. The genetic architecture of the human cerebral cortex. *Science*. 2020 Mar 20;367(6484):eaay6690. doi: 10.1126/science.aay6690.**

Analyse des anomalies structurelles cérébrales dans six troubles psychiatriques majeurs*

Note de Florence THIBAUT, PU-PH, CHU Cochin, Université de Paris, INSERM U1266 IPNP, Paris

Plusieurs études avaient suggéré un chevauchement des anomalies décrites dans la substance grise (cortex) entre les troubles bipolaires, la schizophrénie et le trouble obsessionnel-compulsif.

Opel et coll. ont analysé les anomalies de structure cérébrale dans six troubles psychiatriques (épaisseur corticale et différences de volume sous-cortical) entre des sujets témoins sains et des patients psychiatriques à partir de 11 études réalisées par le groupe européen ENIGMA (Enhancing Neuro Consortium Imaging Genetics Through Meta Analysis). Les anomalies de structure cérébrale identifiées dans le trouble dépressif majeur, le trouble bipolaire, la schizophrénie et le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) étaient fortement corrélées (surtout celles observées dans le volume de l'hippocampe et dans l'épaisseur du gyrus fusiforme). L'hippocampe joue un rôle central dans la mémoire et dans la reconnaissance spatiale ; le gyrus fusiforme joue un rôle important dans la reconnaissance des visages. Ces anomalies n'étaient pas expliquées par le vieillissement physiologique du cerveau chez ces patients. Des anomalies de structure cérébrale indépendantes

de celles décrites dans les troubles bipolaires, la schizophrénie et le TOC ont été observées à la fois dans le trouble de déficit de l'attention/hyperactivité et dans le trouble du spectre autistique. Ces résultats offrent de nouvelles perspectives trans-diagnostiques sur des anomalies de structure du cerveau qui seraient communes au trouble bipolaire, à la dépression, à la schizophrénie et au TOC mais différeraient de celles observées dans l'autisme et l'hyperactivité dont les signes cliniques apparaissent dès l'enfance. Outre les facteurs génétiques, des facteurs environnementaux comme les expositions précoces à des traumatismes, l'inflammation souvent décrite dans ces pathologies, ou encore les comorbidités associées pourraient également contribuer à ces anomalies de structure du cortex. ■

**Opel et coll. Cross-Disorder Analysis of Brain Structural Abnormalities in Six Major Psychiatric Disorders: A Secondary Analysis of Mega- and Meta-analytical Findings From the ENIGMA Consortium. Biological psychiatry 2020. Volume : 88 Issue 9 ISSN: 0006-3223 Online ISSN: 1873-2402*

Modéliser la schizophrénie chez la souris en combinant les facteurs

Note de Valentine Bouet, MCU, Université de Caen Normandie, INSERM, COMETE U1075

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique très complexe pour laquelle il n'existe pas de traitement qui soit efficace sur l'ensemble des symptômes qui la composent. La recherche de nouveaux traitements est donc nécessaire et passe obligatoirement par des expérimentations chez l'animal. Cependant, modéliser cette pathologie sur un animal n'est pas chose simple d'autant que nous ne savons pas quelles en sont les causes exactes. A l'heure actuelle, il existe une grande variété de modèles animaux de schizophrénie mais ces modèles ne sont pas construits sur la base de ce que l'on connaît chez l'homme, à savoir la présence de plusieurs facteurs de risques, combinés entre eux. Ainsi, notre projet, soutenu par l'UNAFAM et la FRC en 2016, a visé à valider un nouveau modèle que nous avons mis au point chez la souris et qui combine : une altération génétique (nous avons modifié leur patrimoine génétique de manière à atténuer la présence

d'une protéine appelée MAP-6, connue pour être affectée dans la schizophrénie), un stress post-natal précoce (nous avons soumis les souriceaux à une séparation de leur mère pendant 24h pour mimer une situation stressante précoce), et une exposition au cannabis durant l'adolescence (nous avons administré tous les jours pendant 20 jours aux souris adolescentes l'un des composants les plus actifs du cannabis, le THC). Une fois adultes, nous avons pu observer que les animaux présentaient des modifications du comportement (activité spontanée perturbée, sociabilité réduite, mémoire de travail affectée, niveau d'anxiété élevé) mais aussi des modifications d'anatomie cérébrale (diminution du volume de l'hippocampe, altération des fibres du corps calleux) qui sont des aspects connus chez les patients schizophrènes. Ces travaux ont été publiés dans le journal *Schizophrenia Research* (2020, sous presse). ■