

Sommaire

Mot du Président	p. 2
Histoire des Neurosciences	p. 3
• Les heures sombres de la neurophysiologie à Paris (1909-1939)	
Dossier	p. 7
• Génétique des troubles psychiatriques	
Colloque biennial	p. 12
Lecture Alfred Fessard	p. 13
• Neuroadaptation et vulnérabilité	
Assemblée générale	p. 14
Vie de la Société	p. 18
Compte rendu colloque	p. 19

Génétique des troubles psychiatriques

Jean-Christophe Poncer et Brigitte Chamak

Le traitement des troubles psychiatriques (anxiété, dépression, troubles bipolaires, schizophrénie, autisme...) représente un enjeu majeur de santé publique et passe nécessairement par une meilleure compréhension des mécanismes neurobiologiques impliqués dans ces affections.

Tout comme les affections neurologiques ou métaboliques, les troubles psychiatriques semblent résulter d'interactions entre un terrain de susceptibilité, génétiquement déterminé, et les facteurs de l'environnement. Depuis une dizaine d'années, des approches génétiques visent donc à identifier des facteurs de susceptibilité à ces affections. Que peut-on attendre de telles approches en termes à la fois de compréhension des processus neurobiologiques impliqués dans les affections psychiatriques mais aussi de bénéfice thérapeutique pour les patients ? Et quelles sont les limites ou les difficultés particulières que pose ce type d'approches appliquées à la psychiatrie ?

La découverte récente d'un gène impliqué comme composante de vulnérabilité à l'autisme (Philippi et al., 2005) a été immédiatement suivie de l'annonce - amplement médiatisée - de la commercialisation du premier test génétique de l'autisme (Le Monde du 20 juillet 2005), annonce qui pose notamment de sérieux problèmes éthiques. Dans ce contexte, nous avons souhaité faire le point sur les progrès récemment réalisés dans le domaine de la génétique des troubles psychiatriques et de ses applications cliniques envisageables. Nora Hamdani, Philip Gorwood et Florence Thibaut dressent pour nous un panorama de ces recherches.

Génétique et troubles psychiatriques : intérêts cliniques

Nora Hamdani et Philip Gorwood,
INSERM U.677, 91 bd de l'hôpital, Paris,
C.H.U Louis Mourier, service de psychiatrie du
Professeur Adès, 178 rue des Renouillers, Colombes
(nora.hamdani@lmr.aphp.fr)

L'approche génétique des troubles psychiatriques connaît un intérêt croissant ces dernières années parallèlement au développement de la biologie moléculaire. La recherche d'une susceptibilité génétique aux troubles psychiatriques consiste dans un premier temps à mesurer

le degré de ressemblance familiale du trouble étudié (études d'agrégation familiale et études de jumeaux). La prise en compte des facteurs environnementaux semble toutefois incontournable dans la lecture et la compréhension génétique des troubles psychiatriques.

1. Epidémiologie génétique des troubles psychiatriques

Les études d'agrégation familiale consistent à repérer si la fréquence du trouble est plus importante chez les apparentés de sujets souffrant de troubles psychiatriques en comparaison des apparentés de sujets sains.

Par exemple, si la prévalence de la schizophrénie est de 1 % en population générale, celle-ci s'élève à 10 % lorsqu'un frère ou une sœur est atteint et jusqu'à 50 % lorsque les deux parents sont atteints de schizophrénie (Gottesman, 1991). Ceci est également vrai pour d'autres troubles psychiatriques tels que troubles bipolaires, alcoolodépendance, dépression ou encore trouble de la personnalité de type borderline. Le *tableau 1* illustre les pourcentages de troubles psychiatriques observés en fonction du degré de parenté. Les études de jumeaux et d'adoption aident à faire la lumière sur la part génétique et environnementale. Les études de jumeaux comparent un phénotype observé entre les jumeaux mono et dizygotes. La concordance phénotypique plus fréquente chez les sujets monozygotes plaide en faveur de l'influence de facteurs génétiques dans le phénotype observé. Les études d'adoption complètent ces études dans la mise en évidence du rôle des facteurs génétiques et permettent de contrôler l'influence des facteurs environnementaux.

Ces deux types d'étude permettent de quantifier l'héritabilité qui est le pourcentage d'explication de la maladie due aux différences génétiques interindividuelles. Elle est estimée en décomposant les différentes sources de ressemblance intrafamiliale (*tableau 2*).

2. Problèmes posés par les études de génétique en psychiatrie

Pénétrance incomplète

Certains sujets présentant les gènes délétères n'expriment pas la maladie. Les études de jumeaux concordants et discordants pour la schizophrénie montrent que le risque - corrigé pour l'âge - d'être schizophrène est le même pour les descendants des jumeaux monozygotes, qu'il y ait un ou deux sujets atteints chez les jumeaux (Kringlen et Cramer, 1989)

Tableau 1

Agrégation familiale et troubles psychiatriques

Troubles psychiatriques	Prévalence	Degré de parenté	Apparentés atteints	Référence
Schizophrénie	1 %	1 ^{er} degré	4,4-13,8 %	Tsuang et al. (2001)
Trouble bipolaire	1 %	1 ^{er} degré	4-9 %	Tsuang et al. (2001)
Trouble panique	1.5-3.5 %	1 ^{er} degré	15-24,7 %	Tsuang et al. (2001)
Alcoolodépendance	14 %	1 ^{er} degré	27 %	Tsuang et al. (2001)
Hyperactivité	3-5 %	1 ^{er} degré	25 %	Biederman et al (1990)

Tableau 2

Héritabilité estimée pour les troubles psychiatriques

Troubles psychiatriques	Héritabilité estimée
Schizophrénie	80-84 %
Trouble bipolaire	60-70 %
Dépression	40 %
Trouble panique	40 %
Alcoolodépendance	60 %
Hyperactivité	70-80 %
Autisme	90 %
Anorexie mentale	70 %

Phénocopies

Dans certains cas, la maladie étudiée survient chez un individu non porteur du gène de susceptibilité ; on parle alors de phénocopie. Ces cas dits sporadiques peuvent constituer de faux positifs et biaiser les résultats. Les rares tentatives d'identification de phénocopies dans le domaine de la schizophrénie se sont avérées infructueuses (Roy et al., 1994).

3. Gène et environnement : des influences distinctes ?

Dans l'interaction gène-environnement, il existe une variabilité génétique interindividuelle responsable d'une variabilité de réponse face à un stimulus environnemental. Le concept de corrélation gène-environnement renvoie à la vulnérabilité génétique qui est à l'origine de la rencontre avec un environnement particulier. Un exemple de corrélation gène environnement est illustré par l'étude d'enfants adoptés dont les parents biologiques présentent une alcoolodépendance, un abus de substance ou une personnalité antisociale. La qualité du milieu environnant (parents éducatifs) est, par exemple, non indépendante de la présence d'un trouble addictif dans le milieu biologique (parents géniteurs).

Une telle interaction gène-environnement peut être illustrée par une étude menée chez des paires de jumeaux âgés de 5 ans dans le cadre du trouble des conduites, un trouble de la personnalité de l'enfant, précurseur de la personnalité psychopathique de l'adulte. Ce trouble inclut une forte fréquence des relations agressives envers les personnes ou les animaux, une destruction de biens matériels, des fraudes ou vols avec violation grave des règles établies. Les jumeaux à haut risque génétique de trouble des conduites (co-jumeau monozygote atteint) et ayant subi des maltraitements ont un risque plus important de développer un trouble des conduites que les jumeaux à faible risque génétique (24 % vs. 2 %). De plus, l'exposition à un événement extérieur stressant semble exacerber une vulnérabilité génétique préexistante (Jaffee et al., 2004).

Ce type d'étude couplé à la génétique moléculaire pourrait être intéressant. Une étude prospective montre que le variant allélique "fort métaboliseur" de l'enzyme mono-oxydase A (enzyme impliquée dans la régulation du stress) a un effet protecteur vis-à-vis du développement de troubles antisociaux à l'âge adulte chez les enfants maltraités (Caspi et al., 2002). Dans le même registre, les patients porteurs de l'allèle court du gène du transporteur de la sérotonine, ayant subi des événements de vie stressants, sont susceptibles d'être plus fréquemment et plus sévèrement déprimés (Caspi et al., 2003). En outre, cet allèle semble également associé au risque de dépression à l'âge adulte chez les enfants maltraités.

Ces observations suggèrent que les interactions ou les corrélations avec les gènes sont indispensables à la lecture génétique d'un trouble. Il est probable que ces deux phénomènes agissent conjointement. L'approche dite "Markov Chain Monte Carlo Approach" montre que l'action conjointe de l'interaction gène-environnement et la corrélation gène-environnement représentent le modèle le plus pertinent afin de décrire la présence d'une anxiété précoce et l'émergence d'une dépression future chez des jumeaux suivis sur une période de 25 ans (Eaves, 2003).

4. Stratégies d'étude des gènes de susceptibilité aux troubles psychiatriques

Symptômes candidats

Un symptôme candidat est une entité clinique, biochimique, électrophysiologique, anatomique associée au génotype candidat et qui présente un mode de transmission génétique plus simple que le syndrome. Il augmente le risque de développer la maladie chez les apparentés de premier degré et est associé à des gènes candidats. Par exemple, un âge de début précoce de schizophrénie augmente le risque familial de schizophrénie (Suvisaari et al., 1998).

Endophénotypes

Introduite par Gottesman (1991), la notion d'endophénotype traduit une mesure électrophysiologique, biochimique, anatomique ou cognitive qui est présente quel que soit le stade de la maladie. Héritable, il est retrouvé chez les apparentés non atteints et doit avoir des manifestations biologiques en rapport avec l'expression d'un gène. Ainsi, chez les patients schizophrènes divers endophénotypes ont pu être mis en évidence, tels que des anomalies de la poursuite oculaire, des déficits de la mémoire de travail, des anomalies du cervelet ou encore une diminution de l'onde électrophysiologique P50 impliquée dans le filtrage inhibiteur. Cette absence d'effet filtre rendrait compte des phénomènes hallucinatoires et des troubles attentionnels chez les patients schizophrènes.

D'autres exemples illustrent cette notion d'endophénotype, telle que la forme anxieuse ou anergique des dysthymies ou encore l'impulsivité chez les sujets au trouble de la personnalité de type borderline.

5. Intérêt des approches génétiques en psychiatrie : exemple de la pharmacogénétique

La psychopharmacogénétique se focalise sur la qualité de la réponse aux psychotropes en fonction des gènes testés. Dans le domaine de la schizophrénie, les études de jumeaux monozygotes montrent une concordance phénotypique pour la résistance aux antipsychotiques conventionnels et une bonne réponse aux antipsychotiques atypiques tels que clozapine ou olanzapine. Les études *in vitro* montrent qu'un polymorphisme du récepteur dopaminergique D4 est associé à une variabilité de l'affinité de ce récepteur pour la clozapine (Van Tol et al., 1991). Le polymorphisme du gène codant pour le récepteur D2 est, quant à lui, associé à une plus ou moins bonne réponse à l'halopéridol tandis que les polymorphismes des gènes codant pour les récepteurs sérotoni-

nergiques 5-HT_{2A} et 2C pourraient influencer la qualité de la réponse à la clozapine (Arranz et al., 1998). Toutefois, ces résultats n'ont pas été retrouvés par d'autres auteurs. Cette différence de résultats pourrait être liée à des facteurs cliniques étant eux-mêmes sous contrôle génétique. Ainsi, nous avons récemment montré que le gène codant pour le récepteur sérotoninergique 5-HT_{2A} était associé aux symptômes négatifs de la schizophrénie eux-mêmes responsables d'une mauvaise réponse aux traitements (Hamdani et al., 2005).

6. Conclusion

Les études épidémiologiques montrent clairement une transmission familiale des troubles psychiatriques. Celle-ci n'est cependant pas exclusive. L'environnement n'est pas une entité à part mais contribue avec les gènes à l'expression du trouble. Par ailleurs, une approche dimensionnelle semble plus pertinente qu'une approche catégorielle dans l'étude des gènes de susceptibilité des troubles psychiatriques afin de cibler des populations à haut risque génétique dans un souci de prévention et de traitement précoce de ces maladies.

Les maladies psychiatriques sont multifactorielles

Florence Thibaut

Service Universitaire de Psychiatrie, CHU C. Nicolle, INSERM U.614, UFR de Médecine, Rouen.

Les maladies psychiatriques sont, pour la plupart d'entre elles, d'origine multifactorielle. Dans le cas de ces pathologies, la détection de facteurs de risque génétique pose des problèmes différents de ceux rencontrés pour la mise en évidence de mutations rares dans le cadre de maladies mendéliennes. Ces maladies à hérédité complexe impliquent le plus souvent la combinaison, chez un individu donné, de plusieurs variations génétiques pouvant affecter des gènes différents et ayant, chacune à leur niveau, un effet modeste. Chaque variation génétique considérée isolément n'est ni nécessaire ni suffisante au déclenchement de la maladie. La maladie n'apparaît que lorsqu'un certain seuil dit "de susceptibilité à la maladie" est dépassé. Ce seuil peut être atteint par l'action conjointe de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux. Ce modèle fait appel à la notion de vulnérabilité, présente chez tous les individus, et présuppose l'existence d'une continuité entre le normal et la pathologique.

Une des difficultés des études génétiques réside ainsi dans la définition claire du statut (malade ou bien portant) pour chaque sujet inclus. Il existe des individus porteurs du génotype à risque mais ne présentant pas la maladie (pénétrance ou expressivité incomplète) et des individus présentant la maladie mais non porteurs de ce génotype

(phénotopies) (pour revue Campion, 2003). Dans ce contexte, la correspondance entre le génotype et le phénotype n'est pas très bonne. Il ne faut pas s'étonner que les analyses de liaison génétique classiques, menées depuis une dizaine d'années, aient échoué à localiser de façon reproductible des gènes impliqués dans le déterminisme de la maladie. En effet, outre la bonne définition du phénotype, ces analyses reposent sur une connaissance préalable du mode de transmission de la maladie, ce qui n'est pas le cas pour la plupart des maladies psychiatriques.

De nombreux auteurs ont alors tenté de déplacer le problème en identifiant des phénotypes intermédiaires, obéissant à un déterminisme génétique plus simple, et pouvant permettre d'accroître les connaissances sur les voies biologiques impliquées. Des symptômes cliniques transnosographiques, tels que le délire, ou encore des traits de personnalité, ont ainsi été analysés. Deux polymorphismes distincts du gène codant pour le récepteur dopaminergique D4 se sont ainsi révélés associés à un score de délire et à la recherche de nouveautés et de sensations fortes, respectivement. D'autres traits neuropsychologiques ou neurobiologiques ont également été étudiés. Les dysfonctionnements neuropsychologiques, neurophysiologiques ou biologiques ainsi identifiés doivent être stables dans le temps, fortement associés à la maladie et être présents chez les apparentés sains des patients. Des anomalies du filtrage sensoriel des informations en provenance de l'extérieur, identifiables à l'aide d'un paradigme expérimental (mesure de l'inhibition de l'onde P50 des potentiels évoqués auditifs), ont été observées chez environ 80 à 90 % des schizophrènes et 50 % de leurs apparentés sains contre 10 % des sujets témoins. Cette anomalie (transitoirement améliorée par la consommation de tabac) serait associée à un dysfonctionnement de la sous-unité alpha 7 des récepteurs nicotiques de l'hippocampe. Plusieurs équipes, dont la nôtre, ont rapporté une association entre l'anomalie du filtrage sensoriel et plusieurs polymorphismes du gène (ou de son duplicata) situés dans la région 15q et codant la sous-unité alpha 7 (Raux et al., 2002 ; Houy et al., 2004 ; pour revue Thibaut, 2003).

Contrairement à de nombreuses pathologies complexes, comme le cancer du sein ou la maladie d'Alzheimer, les recherches menées dans la schizophrénie ou les troubles affectifs bipolaires n'ont jusqu'alors pas permis de caractériser des familles étendues au sein desquelles la maladie se transmette selon un mode clairement mendélien. Une famille allemande, au sein de laquelle est transmise une catatonie périodique associant un négativisme akinétique, des accès hyperkinétiques, une impulsivité, une agressivité et parfois des épisodes de

délire ou d'hallucinations, a été décrite. Le mode de transmission de cette maladie est compatible avec une transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète et une mutation faux sens, ségrégeant avec la maladie, a ainsi été identifiée au niveau du gène *WVLI* codant un canal cationique exprimé dans le cerveau. Une autre famille d'origine écossaise comportant de nombreux sujets atteints de schizophrénie ou de troubles affectifs est caractérisée par la présence d'une translocation équilibrée entre les chromosomes I et II. Une liaison significative entre cette mutation et le phénotype morbide réduit à la schizophrénie a pu être démontrée. Toutefois, la valeur statistique de cette liaison est considérablement accrue lorsque le phénotype pris en compte inclut à la fois la schizophrénie et le trouble affectif.

Il existerait donc, au sein de cette famille, une mutation impliquée conjointement dans les troubles de l'humeur et dans la schizophrénie. Un remaniement concernant les deux gènes *DISC 1* et *2* impliqués dans le développement cortical a ainsi pu être identifié.

Les stratégies basées sur la caractérisation préalable de gènes candidats paraissent plus prometteuses que les méthodes de criblage systématique du génome à haut débit dont les risques de générer de faux résultats positifs ou négatifs sont élevés, compte tenu de la multiplicité des tests statistiques à utiliser. L'utilisation d'informations issues de la physiopathologie, et particulièrement de la pharmacologie, reste un moyen privilégié d'identifier des gènes candidats. Dans le cas de la schizophrénie, le système dopaminergique avait ainsi été défini comme une cible prioritaire. Si les gènes codant les récepteurs (en particulier *D2* et *D3*) ou les protéines régulant la transmission dopaminergique sont impliqués dans le déterminisme de la schizophrénie, leur effet demeure souvent très modeste, en dehors de la *COMT* (catéchol-O-méthyl transférase) impliquée dans le catabolisme de la dopamine.

Par ailleurs, plusieurs gènes candidats intéressants codent des protéines impliquées dans la transmission glutamatergique qui pourrait être perturbée dans la schizophrénie (e.g., *DTNBP1* codant la dysbindin, *NRG1* codant la neuregulin 1, *G72* et *G30* codant des D-amino-acide oxydases). Enfin, le développement des hypothèses neurodéveloppementales de la schizophrénie a conduit à l'émergence d'autres types de gènes candidats impliqués notamment dans la structuration du cortex cérébral mais les résultats obtenus pour ces gènes demeurent contradictoires.

Une autre stratégie utilisée pour tenter d'identifier des gènes candidats consiste à étudier les régions chromoso-

miques impliquées dans des tableaux comportant des malformations dont la localisation chromosomique est connue et qui sont associées à des symptômes psychiatriques. C'est ainsi le cas du syndrome vélo-cardio-facial lié, dans l'immense majorité des cas, à une délétion de la région 22q11 et dans lequel on observe une prévalence 10 à 30 fois supérieure de cas de schizophrénie. Le gène *PRODH*, présent dans cette région délétée, code la prolifération de deshydrogénase, un intermédiaire dans la voie de synthèse du glutamate. Nous avons retrouvé une délétion de ce gène dans une famille comportant plusieurs sujets schizophrènes et des mutations délétères dans d'autres cas de schizophrénie associées à une augmentation modérée du taux de prolifération. En outre, nous avons retrouvé les mêmes délétions et mutations délétères, mais cette fois à l'état homozygote, chez 3 enfants présentant un retard mental sévère associé à une épilepsie et une hyperprolifération sévère de type I (Jacquet et al., 2002).

En conclusion, la mise au point de techniques de génétique moléculaire de plus en plus performantes autorisant l'étude simultanée de très nombreux marqueurs répartis dans l'ensemble du génome a soulevé de nombreux espoirs. Cependant jusqu'ici, et probablement du fait de la mauvaise définition du phénotype et de l'absen-

ce de définition précise de régions d'intérêt dans le génome, aucune découverte génétique majeure n'a été faite à partir de ces techniques. La caractérisation préalable de régions ou gènes candidats paraît beaucoup plus prometteuse, même si elle reste difficile compte tenu du caractère encore très hypothétique des modèles proposés pour expliquer les maladies psychiatriques. ■

Références

- Adler et al. (1992) *Biol Psychiatry* 32: 607-616
 Arranz et al. (1998) *Mol Psychiatry* 3 : 61-66
 Biederman et al. (1990) *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29 : 526-533
 Campion (2003) In "Génétique de la schizophrénie" Ed J Libbey, Paris. pp 55-78
 Caspi et al. (2002) *Science* 297 : 851-854
 Caspi et al. (2003) *Science* 301 : 386-389
 Eaves & Erkanli (2003) *Behav Genet.* 33 : 279-299
 Gorwood et al. (1995) *Am J Psychiatry* 152 : 208-212
 Gottesman (1991) *Schizophrenia genesis: the origins of madness.* WH Freeman&Co, New York.
 Hamdani et al. (2005) *Neurosci. Lett.* 377 : 69-74
 Houy et al (2004) *Mol Psychiatry* 9: 320-322
 Jacquet et al. (2002) *Hum Mol Genet.* 11: 2243-2249
 Jaffee et al. (2004) *Dev Psychol.* 40 : 1047-1058
 Kringsen & Cramer (1989) *Arch Gen Psychiatry* 46 : 873-877
 Philippi et al. (2005) *Mol Psychiatry* 10: 950-960
 Raux et al. (2002) *Mol Psychiatry* 7: 1006-1011
 Roy & Crowe (1994) *Am. J. Psychiatry* 151 : 805-814
 Suvisaari et al. (1998) *Br. J. Psychiatry* 173 : 494-500
 Thibaut (2003) *Génétique de la schizophrénie.* Ed J Libbey, Paris
 Tsuang et al. (2001) *Curr. Psychiatry Rep.* 3 : 138-143



Société de Biologie Cellulaire de France Biologie Moléculaire et Cellulaire de la Synapse



SYNAPSE 2006
Paris, 29-31 mai 2006

Amphi 24, Université de
Paris 7, Jussieu, Paris

La synapse est l'unité fonctionnelle du système nerveux. C'est l'endroit où les neurones se contactent. La terminaison nerveuse libère les neurotransmetteurs qui activent ou inhibent la cellule post-synaptique.

La Société de Biologie Cellulaire de France (SBCF) est heureuse de vous inviter à Synapse 2006 dans le Quartier Latin à Paris pour un colloque scientifique sur la physiologie cellulaire et moléculaire de la synapse avec des présentations par des experts de la morphogénèse neuronale et de la synaptogénèse, de l'exocytose, de l'endocytose, de la réponse post-synaptique et de sa régulation.

Assurez-vous de venir du 29 au 31 mai 2006 !

Organisateurs : Thierry Galli (Paris) & Volker Haucke (Berlin)

Inscriptions : <http://www.reaumur.org> puis SBCF

Informations : <http://sbcf.free.fr> - synapse2006@tgalli.net