



HAL
open science

Indication de la réalisation du séquençage haut débit (séquençage d'exome/séquençage du génome) dans la schizophrénie syndromique ou ultra-résistante : revue de la littérature et discussion autour d'un cas clinique

Daniel Parize

► To cite this version:

Daniel Parize. Indication de la réalisation du séquençage haut débit (séquençage d'exome/séquençage du génome) dans la schizophrénie syndromique ou ultra-résistante : revue de la littérature et discussion autour d'un cas clinique. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03583163

HAL Id: dumas-03583163

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03583163>

Submitted on 21 Feb 2022

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.

UNIVERSITE DE CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

THESE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
PAR

PARIZE Daniel Georges Emile

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2021

INDICATION DE LA REALISATION DU SEQUENÇAGE HAUT DEBIT
(SEQUENÇAGE D'EXOME / SEQUENÇAGE DU GENOME) DANS LA
SCHIZOPHRENIE SYNDROMIQUE OU ULTRA-RESISTANTE : REVUE DE LA
LITTERATURE ET DISCUSSION AUTOUR D'UN CAS CLINIQUE.

Directeur de thèse :

Monsieur, ALLAUZE Etienne, Chef de clinique, service Les Dômes (Psychiatrie adulte B, CHU Gabriel-Montpied), CHU Clermont Ferrand

Président du jury :

Monsieur, LLORCA Pierre-Michel, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur, BROUSSE Georges, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur, SAMALIN Ludovic, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur, CHERIK Florian, Chef de clinique, service de génétique médicale, CHU Clermont-Ferrand

UNIVERSITE DE CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

THESE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
PAR

PARIZE Daniel Georges Emile

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2021

INDICATION DE LA REALISATION DU SEQUENÇAGE HAUT DEBIT
(SEQUENÇAGE DE L'EXOME / SEQUENÇAGE DU GENOME) DANS LA
SCHIZOPHRENIE SYNDROMIQUE OU ULTRA-RESISTANTE : REVUE DE LA
LITTERATURE ET DISCUSSION AUTOUR D'UN CAS CLINIQUE.

Directeur de thèse :

Monsieur, ALLAUZE Etienne, Chef de clinique, service Les Dômes (Psychiatrie adulte B, CHU Gabriel-Montpied), CHU Clermont Ferrand

Président du jury :

Monsieur, LLORCA Pierre-Michel, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur, BROUSSE Georges, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur, SAMALIN Ludovic, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur, CHERIK Florian, Chef de clinique, service de génétique médicale, CHU Clermont-Ferrand



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

**PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE**

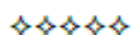
: **JOYON Louis**
: **DOLY Michel**
: **TURPIN Dominique**
: **VEYRE Annie**
: **DULBECCO Philippe**
: **ESCHALIER Alain**

**PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL**

: **CABANES Pierre**
: **FONTAINE Jacques**
: **BOUTIN Christian**
: **MONTEIL Jean-Marc**
: **ODOUARD Albert**
: **LAVIGNOTTE Nadine**

**PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENTE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES**

: **BERNARD Mathias**
: **DEQUIEDT Vianney**
: **FOGLI Anne**
: **HENRARD Pierre**
: **PEYRARD Françoise**
: **PAQUIS François**



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX Patrice**
: **CHAZAL Jean**

**DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

: **CLAVELOU Pierre**
: **ROBERT Gaëlle**

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOU Jean - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - BOITEUX Jean-Paul - CHAMOIX Alain - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

CLASSE EXCEPTIONNELLE

| | |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| M. VAGO Philippe | Histologie-Embryologie Cytogénétique |
| M. AVAN Paul | Biophysique et Traitement de l'Image |
| M. DURIF Franck | Neurologie |
| M. BOIRE Jean-Yves | Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication |
| M. BOYER Louis | Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique |
| M. POULY Jean-Luc | Gynécologie et Obstétrique |
| M. CANIS Michel | Gynécologie-Obstétrique |
| Mme PENAULT-LLORCA Frédérique | Anatomie et Cytologie Pathologiques |
| M. BAZIN Jean-Etienne | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale |
| M. BIGNON Yves Jean | Cancérologie option Biologique |
| M. BOIRIE Yves | Nutrition Humaine |
| M. CLAVELOU Pierre | Neurologie |
| M. GILAIN Laurent | O.R.L. |
| M. LEMAIRE Jean-Jacques | Neurochirurgie |
| M. CAMILLERI Lionel | Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire |
| M. DAPOIGNY Michel | Gastro-Entérologie |
| M. LLORCA Pierre-Michel | Psychiatrie d'Adultes |

| | | |
|------|---------------------|------------------------------------------|
| M. | PEZET Denis | Chirurgie Digestive |
| M. | SOUWEINE Bertrand | Réanimation Médicale |
| M. | BOISGARD Stéphane | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie |
| Mme | DUCLOS Martine | Physiologie |
| M. | SCHMIDT Jeannot | Médecine d'Urgence |
| M. | BERGER Marc | Hématologie |
| M. | GARCIER Jean-Marc | Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale |
| M. | ROSSET Eugénio | Chirurgie Vasculaire |
| M. | SOUBRIER Martin | Rhumatologie |
| M. | ABERGEL Armando | Hépatologie |
| Mlle | BARTHELEMY Isabelle | Chirurgie Maxillo-Faciale |
| M. | RUIVARD Marc | Médecine Interne |

1ère CLASSE

| | | |
|-----|-----------------------|------------------------------------------------------|
| M. | CAILLAUD Denis | Pneumo-phtisiologie |
| M. | VERRELLE Pierre | Radiothérapie option Clinique |
| M. | D'INCAN Michel | Dermatologie -Vénérologie |
| Mme | JALENQUES Isabelle | Psychiatrie d'Adultes |
| M. | GERBAUD Laurent | Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention |
| M. | TAUVERON Igor | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| M. | MOM Thierry | Oto-Rhino-Laryngologie |
| M. | RICHARD Ruddy | Physiologie |
| M. | SAPIN-DEFOUR Vincent | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| M. | BAY Jacques-Olivier | Cancérologie |
| M. | COUDEYRE Emmanuel | Médecine Physique et de Réadaptation |
| Mme | GODFRAIND Catherine | Anatomie et Cytologie Pathologiques |
| M. | LAURICHESSE Henri | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| M. | TOURNILHAC Olivier | Hématologie |
| M. | CHIAMBARETTA Frédéric | Ophtalmologie |
| M. | FILAIRE Marc | Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire |
| M. | GALLOT Denis | Gynécologie-Obstétrique |
| M. | GUY Laurent | Urologie |
| M. | TRAORE Ousmane | Hygiène Hospitalière |
| M. | ANDRE Marc | Médecine Interne |
| M. | BONNET Richard | Bactériologie, Virologie |
| M. | CACHIN Florent | Biophysique et Médecine Nucléaire |
| M. | COSTES Frédéric | Physiologie |
| M. | FUTIER Emmanuel | Anesthésiologie-Réanimation |
| Mme | HENG Anne-Elisabeth | Néphrologie |
| M. | MOTREFF Pascal | Cardiologie |
| Mme | PICKERING Gisèle | Pharmacologie Clinique |
| M. | RABISCHONG Benoît | Gynécologie Obstétrique |
| M. | CHABROT Pascal | Radiologie et Imagerie Médicale |
| M. | DESCAMPS Stéphane | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique |
| Mme | HENQUELL Cécile | Bactériologie Virologie |
| M. | POMEL Christophe | Cancérologie – Chirurgie Générale |

2ème CLASSE

| | |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Mme CREVEAUX Isabelle | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| M. FAICT Thierry | Médecine Légale et Droit de la Santé |
| Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna | Pédiatrie |
| M. TCHIRKOV Andréi | Cytologie et Histologie |
| M. CORNELIS François | Génétique |
| M. LESENS Olivier | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| M. AUTHIER Nicolas | Pharmacologie Médicale |
| M. BROUSSE Georges | Psychiatrie Adultes/Addictologie |
| M. BUC Emmanuel | Chirurgie Digestive |
| M. LAUTRETTE Alexandre | Néphrologie Réanimation Médicale |
| Mme BRUGNON Florence | Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction |
| M. ESCHALIER Romain | Cardiologie |
| M. MERLIN Etienne | Pédiatrie |
| Mme TOURNADRE Anne | Rhumatologie |
| M. DURANDO Xavier | Cancérologie |
| M. DUTHEIL Frédéric | Médecine et Santé au Travail |
| Mme FANTINI Maria Livia | Neurologie |
| M. SAKKA Laurent | Anatomie – Neurochirurgie |
| M. BOURDEL Nicolas | Gynécologie-Obstétrique |
| M. GUEZE Romain | Hématologie |
| M. POINCLOUX Laurent | Gastroentérologie |
| M. SOUTEYRAND Géraud | Cardiologie |
| M. EVRARD Bertrand | Immunologie |
| M. POIRIER Philippe | Parasitologie et Mycologie |
| Mme PHAM DANG Nathalie | Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie |
| Mme SARRET Catherine | Pédiatrie |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

1ère CLASSE

| | |
|----------------------|-------------------|
| M. CLEMENT Gilles | Médecine Générale |
| M. VORILHON Philippe | Médecine Générale |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

2ème CLASSE

| | |
|------------------------------|-------------------|
| Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne | Nutrition Humaine |
|------------------------------|-------------------|

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

| | |
|----------------------------|-------------------|
| Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne | Médecine Générale |
| M. CAMBON Benoît | Médecine Générale |
| M. TANGUY Gilles | Médecine Générale |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

HORS CLASSE

| | |
|-----------------------|----------------------------------------|
| Mme CHAMBON Martine | Bactériologie Virologie |
| Mme BOUTELOUP Corinne | Nutrition |
| Mme FOGLI Anne | Biochimie Biologie Moléculaire |
| Mle GOUAS Laetitia | Cytologie et Histologie, Cytogénétique |

1ère CLASSE

| | |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| M. MORVAN Daniel | Biophysique et Traitement de l'Image |
| Mle GOUMY Carole | Cytologie et Histologie, Cytogénétique |
| M. MARCEAU Geoffroy | Biochimie Biologie Moléculaire |
| Mme MINET-QUINARD Régine | Biochimie Biologie Moléculaire |
| M. ROBIN Frédéric | Bactériologie |
| Mle VERONESE Lauren | Cytologie et Histologie, Cytogénétique |
| M. DELMAS Julien | Bactériologie |
| Mle MIRAND Audrey | Bactériologie Virologie |
| M. OUCHCHANE Lemlih | Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication Pharmacologie Médicale |
| M. LIBERT Frédéric | Pédiatrie |
| Mle COSTE Karen | Hygiène Hospitalière |
| Mle AUMERAN Claire | Radiologie et Imagerie Médicale |
| Mme CASSAGNES Lucie | Hématologie |
| M. LEBRETON Aurélien | Gastroentérologie |
| M. BUISSON Anthony | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| M. BOUVIER Damien | Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques |
| M. MAQDASY Salwan | Parasitologie - Mycologie |
| Mme NOURRISSON Céline | |
| Mme PONS Hanaë | Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction |

2ème CLASSE

| | | |
|----|--------------------------|------------------------------------------------------------|
| M. | JABAUDON-GANDET Matthieu | Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale |
| M. | COLL Guillaume | Neurochirurgie |
| M. | GODET Thomas | Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire |
| M. | LACHAL Jonathan | Pédopsychiatrie |
| M. | MOUSTAFA Farès | Médecine d'Urgence |

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
DE MEDECINE GENERALE**

1ère CLASSE

| | | |
|-----|-------------------------|-------------------|
| Mme | VAILLANT-ROUSSEL Hélène | Médecine Générale |
|-----|-------------------------|-------------------|

2ème CLASSE

| | | |
|-----|-------------------|-------------------|
| Mme | LAPORTE Catherine | Médecine Générale |
|-----|-------------------|-------------------|

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

HORS CLASSE

| | | |
|-----|--------------------------|--------------------------------|
| M. | BLANCHON Loïc | Biochimie Biologie Moléculaire |
| M. | MARCHAND Fabien | Pharmacologie Médicale |
| Mme | VAURS-BARRIERE Catherine | Biochimie Biologie Moléculaire |

CLASSE NORMALE

| | | |
|------|--------------------|--------------------------------------|
| M. | BAILLY Jean-Luc | Bactériologie Virologie |
| Mlle | AUBEL Corinne | Oncologie Moléculaire |
| Mlle | GUILLET Christelle | Nutrition Humaine |
| M. | BIDET Yannick | Oncogénétique |
| M. | DALMASSO Guillaume | Bactériologie |
| M. | PIZON Frank | Santé Publique |
| M. | SOLER Cédric | Biochimie Biologie Moléculaire |
| M. | GIRAUDET Fabrice | Biophysique et Traitement de l'Image |
| M. | LOLIGNIER Stéphane | Neurosciences – Neuropharmacologie |

Mme MARTEIL Gaëlle
M. PINEL Alexandre

Biologie de la Reproduction
Nutrition Humaine

| |
|--------------------------------------------------------|
| MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES |
|--------------------------------------------------------|

M. BERNARD Pierre
Mme ESCHALIER Bénédicte
Mme RICHARD Amélie
M. TESSIERES Frédéric
Mme ROUGE Laure

Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale

Remerciements

A notre Président du Jury

Monsieur le Professeur LLORCA Pierre-Michel

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury.

Je vous suis reconnaissant pour l'intérêt que vous portez à mon travail.

Je vous prie de trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A notre Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur ALLAUZE Etienne

Merci infiniment pour m'avoir accompagné durant ce travail.

Je te remercie pour le temps que tu as consacré, pour ta disponibilité et ton soutien.

Je suis heureux d'avoir eu l'occasion de travailler à tes côtés et je te remercie pour
les connaissances que tu m'as transmises.

J'espère que nous aurons de nouveau l'occasion de travailler et d'échanger
ensemble à l'avenir.

Sois assuré de mon plus grand respect et de ma sympathie la plus sincère.

Aux membres de notre jury :

Monsieur le Professeur BROUSSE Georges

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites d'accepter de siéger au sein de
ce jury.

Je vous remercie pour la qualité de l'enseignement que vous m'avez apporté.

Veillez trouver ici le témoignage de mon estime.

Monsieur le Professeur SAMALIN Ludovic

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites d'accepter de siéger au sein de
ce jury.

Je vous remercie pour la qualité de l'enseignement que vous m'avez apporté.

Veillez trouver ici le témoignage de mon estime.

Monsieur le Docteur CHERIK Florian

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites d'accepter de siéger au sein de
ce jury.

Je vous remercie pour votre aide dans la relecture de ma thèse, pour les conseils
que vous m'avez apportés et votre disponibilité

Veillez trouver ici le témoignage de mon estime.

Dédicaces

A ma famille:

A mon père et à ma mère, merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de ma vie.

A Rémi, au bonheur d'avoir grandi à tes côtés, j'espère pouvoir te revoir au plus vite.

A mes grands-parents bourguignons, pour votre accueil toujours chaleureux et reposant.

A Romain pour avoir grandi ensemble, je te souhaite le plus grand bonheur pour la suite des événements.

A Thibault, Corinne, Laurent et les bons souvenirs partagés.

A mes grand parents maternels et le reste de la famille, j'espère avoir l'occasion de vous revoir bientôt.

A mes amis :

A Anouk et Clément, merci de m'avoir apprivoisé et de toujours être là pour moi quoi qu'il arrive. J'espère bien qu'on aura de nouveaux moments privilégiés

A Aurore, merci pour ta douceur et ton soutien dans les mauvais moments mais surtout dans les bons.

A Thomas et Joao, merci pour votre patience ces derniers temps et votre soutien.

A Julie, merci pour tes conseils et ton soutien, j'espère pouvoir vite te revoir.

A Pierre, merci pour me pousser toujours à aller de l'avant, j'espère revoir ton crâne très bientôt.

A Marion, merci pour ton exemple, ta gentillesse et ton écoute.

A Raphaël, merci pour ton exemple et pour n'avoir à aucun moment cessé de croire en moi.

A mes amis Bourguignons, Etienne, Romu, Quentin, Victor, Alex, Johan, à très bientôt.

A mes amis toulousains et d'outre-mer : Grégory, Albin, Kylynne.

Merci à toute l'équipe de l'ANPAA ; merci Solène, Christine, David, Nathalie et Didier pour avoir décalé et repris mes consultations.

A tous mes collègues clermontois, Mickaël, Léa, Elisa, Adeline, Anne, Luke, Hasan.

A toutes les équipes des Urgences, de rameau, des Dômes, de Montluçon, de St LUC RDC, merci pour votre accueil et tout ce que vous m'avez appris.

A tous ceux que j'ai rencontré et que ne citerai pas, merci.

Liste des abréviations

- ACMG** : *American College of Medical Genetics*
- ACPA** : analyse chromosomique sur puce à ADN
- AKAP 11** : *A-Kinase Anchoring Protein 11*
- AMP** : Association for Molecular Pathology
- ARC** : *Activity-regulated cytoskeleton-associated protein*
- BAM** : Binary Alignment Map
- CGH array** : *array comparative genomic hybridation*
- CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- CNV** : Variation du nombre de copies.
- DD** : Retard de développement : *Developmental Delay*
- dDNM** : *Mutations De Novo damaging*
- DI** : Déficience intellectuelle
- DRD2** : *Dopamine Receptor D2*
- DSM 5** : Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux 5
- dURV** : *damaging Ultra Rare Variants*
- Exac** : *The Exome Aggregation Database*
- FDR** : *False Discovery Rate*

-**FMRP** : *Fragile X Mental Retardation Protein*

-**GABA** : Acide gamma-aminobutyrique

-**GO** : *Gene Ontology*

-**GWAS** : *Genome Wide Association Study* : étude d'association pangénomique.

-**gnomAD** : *The Genome Aggregation Database*

-**HLA** : Systèmes des antigènes des leucocytes humains

-**indels** : Insertions/Délétions

-**IRM** : Imagerie à Résonance Magnétique

-**kb** : kilobases

-**LCR** : *Low Copy Repeats*

-**LoF** : *Loss of Function*

-**LoF intolérant** : *Loss of Function Intolerant* : Intolérant à la perte de fonction.

-**MAC** : *Minor Allele Count*

-**MAF** : *Minor Allele Frequency*

-**Mb** : Mégabases

-**MIR 137** : microARN 137

-**miRNA** : microARN

-**NHAR** : *Non Homologue Allelique Recombination* : Recombinaison allélique non homologue.

- NMDAR** : N Méthyl D Aspartate Receptor

- OR** : Odd Ratio

- pb** : paire de bases

- PCR** : Réactions de Polymérisation en Chaîne

- PFMG25** : France Médecine Génomique 2025

- PGC** : *Psychiatric Genomic Consortium*

- PIEV** : Pénétrance incomplète et/ou Expressivité Variable

- PRS** : Score de Risque Polygénique

- PSD** : Densité Post Synaptique

- PTV** : *Protein-Truncating Variants*

- ROH** : *Runs of Homozygotie*

- RVIS** : *Residual Variation Intolerance Score*

- SCHEMA** : *The Schizophrenia Exome Sequencing Meta-analysis*

- SNP** : *Single Nucleotide Polymorphisms*

- SNV** : *Single Nucléotide Variants*

- TDAH** : Trouble du déficit de l'attention avec Hyperactivité

- TOP** : Trouble oppositionnel avec provocation

- TSA** : Troubles du Spectre Autistique

- **TRIIP** : *Treatment Respond and Resistance in Psychosis*

-URV : *Ultra rare Variants*

-UTR : *Untranslated Region* : Région non transcrite.

-VCF : *Variant Call Format*

-VCFS : *Velo-Cardio-Facial Syndrom*

-VIP : Peptide Vasoactif Intestinal

-VOUS : *Variants Of Uncertain Significance*

Liste des figures

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 1 : Schizophrénie et Trouble bipolaire : modèle de continuum (14)..... | 36 |
| Figure 2 : Biomarqueurs et Biotypes, Clementz et al. 2020 (16) | 38 |
| Figure 3 : Etudes RDoC : (17) | 39 |
| Figure 4 : Mécanismes de formation des CNV: Kalman et al. (2009) (22)..... | 46 |
| Figure 5 : Caractère récurrent ou non récurrent des CNV Gu et al. (2008) (23)..... | 46 |
| Figure 6 : Technique de CGH array ou ACPA. Qaisar et al. (2017) (25)..... | 47 |
| Figure 7 : Répartition de l'information génétique nucléaire. Lacoste et al. (29) | 50 |
| Figure 8 : Etapes du séquençage haut débit, image issue du laboratoire de génétique CHU Clermont Ferrand | 51 |
| Figure 9 : Alignement des reads sur un génome de référence. Seaby et al. (30)..... | 52 |
| Figure 10 : Couverture et Profondeur de séquençage. Lacoste et al. (29)..... | 53 |
| Figure 11 : Différentes classes de variants et leur effet moléculaire. Figure issue de Introduction to Genetic Analysis Ninth Edition, 2008 Freeman. (34) | 55 |
| Figure 12 : Feasibility of identifying genetic variants by risk allele frequency and strength of genetic, Manolio et al. 2009..... | 61 |
| Figure 13 : Application du score PRS sur la prédiction de la variance du trouble. Schizophrenia Working Group PGC 2014..... | 86 |
| Figure 14 : Modèle de continuum neurodéveloppemental. Owen et al. (2017) (126) | 122 |

Table des matières :

| | | |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | Introduction | 23 |
| 2 | Schizophrénie | 25 |
| 2.1 | Définitions Schizophrénie | 25 |
| 2.1.1 | Epidémiologie..... | 25 |
| 2.1.1.1 | Généralités..... | 25 |
| 2.1.1.2 | Facteurs de risque | 26 |
| 2.1.1.3 | Le début du trouble | 27 |
| 2.1.2 | Sémiologie | 28 |
| 2.1.2.1 | Les symptômes positifs | 28 |
| 2.1.2.2 | Les Symptômes négatifs | 29 |
| 2.1.2.3 | Les Symptômes de désorganisation..... | 30 |
| 2.1.2.4 | Symptômes cognitifs | 31 |
| 2.1.2.5 | Symptômes thymiques associés | 32 |
| 2.1.3 | Diagnostic | 32 |
| 2.1.3.1 | Classification internationale..... | 32 |
| 2.1.3.2 | Bilan complémentaire..... | 33 |
| 2.1.3.3 | Diagnostic différentiel consommation d'une substance ou pathologie médicale | 33 |
| 2.1.3.4 | Diagnostic différentiel avec autres troubles psychiatriques..... | 34 |
| 2.1.3.5 | Modèles Alternatifs..... | 36 |
| 2.1.4 | Schizophrénie résistante et ultrarésistante | 39 |

| | | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1.5 | Place des examens génétiques moléculaire dans la schizophrénie..... | 41 |
| 2.1.5.1 | La place de l'ACPA dans la schizophrénie | 41 |
| 2.1.5.2 | La place du Séquençage Haut Débit | 42 |
| 2.2 | Les techniques d'exploration en génétique moléculaire..... | 45 |
| 2.2.1 | Les CNV et l'ACPA | 45 |
| 2.2.1.1 | Généralités..... | 45 |
| 2.2.1.2 | Les mécanismes de production des CNV | 45 |
| 2.2.1.3 | Détection des CNV par puces CGH et puces à Single Nucleotide Polymorphisms (SNP)..... | 47 |
| 2.2.1.4 | La recherche et l'analyse des CNV | 48 |
| 2.2.2 | Le séquençage haut débit | 49 |
| 2.2.2.1 | Introduction | 49 |
| 2.2.2.2 | Technique de séquençage de l'exome | 50 |
| 2.2.2.3 | Classification des variants | 53 |
| | Contrôle qualité | 54 |
| 2.2.2.4 | Les différents types de variants..... | 55 |
| 2.2.2.5 | Détection des CNV par Séquençage à haut débit | 58 |
| 2.2.2.6 | La sélection des variants en pratique | 58 |
| 2.2.2.7 | Stratégies d'analyse d'exome..... | 59 |
| 3 | Architecture génétique de la schizophrénie : Revue de la littérature sur l'état actuel des connaissances et cas clinique | 64 |
| 3.1 | Microdélétion 22q11 | 64 |
| 3.2 | Études concernant les CNV | 67 |

| | | |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2.1 | Augmentation de la charge en CNV et en CNV de novo parmi les cas de schizophrénie | 67 |
| 3.2.1.1 | Études de la charge globale en CNV..... | 67 |
| 3.2.1.2 | Études de la charge en CNV de novo | 69 |
| 3.2.2 | Identification de <i>loci</i> de CNV associés à la schizophrénie | 70 |
| 3.2.3 | Identification de voies biologiques | 73 |
| 3.2.4 | Relation avec les autres troubles du neurodéveloppement | 75 |
| 3.2.5 | L'impact des CNV chez les porteurs sains : | 76 |
| 3.2.6 | L'analyse d'une famille multiplex et la mise en évidence d'une translocation .. | 77 |
| 3.3 | Etudes de GWAS : variants communs..... | 78 |
| 3.3.1 | Identification de <i>loci</i> associés à la schizophrénie..... | 78 |
| 3.3.2 | Analyse d'expression tissulaire et cellulaire :..... | 80 |
| 3.3.3 | Implication du Complexe majeur d'histocompatibilité :..... | 81 |
| 3.3.4 | Autre voies biologiques impliquées : (Annexe V)..... | 82 |
| 3.3.5 | Recoupement des différentes voies biologiques avec différents troubles neuropsychiatriques : | 83 |
| 3.3.6 | Le recoupement avec les gènes touchés par des variants rares : | 84 |
| 3.3.7 | Score de risque polygénique (PRS) : | 85 |
| 3.3.7.1 | Origine et Explication du score :..... | 85 |
| 3.3.7.2 | Application du PRS pour déterminer la variance expliquée par les SNP. . | 86 |
| 3.3.7.3 | Application du score PRS..... | 88 |
| 3.3.7.4 | Score PRS : interaction entre variants rares et communs | 89 |
| 3.4 | Variants rares ponctuels détectés par Séquençage haut débit | 93 |
| 3.4.1 | Etudes portant sur les variants de novo..... | 93 |

| | | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.4.1.1 | Enrichissement en DNM altérant les protéines..... | 93 |
| 3.4.1.2 | Un enrichissement majoré parmi les cas présentant des troubles cognitifs 94 | |
| 3.4.1.3 | Analyse du rôle des variants de novo synonymes..... | 95 |
| 3.4.1.4 | Le rôle de l'hérédité récessive..... | 96 |
| 3.4.1.5 | Expression temporelle et tissulaire des gènes touchés..... | 97 |
| 3.4.1.6 | Analyse de l'enrichissement par groupes de gènes..... | 97 |
| 3.4.2 | Apport des études cas contrôle..... | 99 |
| 3.4.2.1 | La mise en évidence de variants ultra rares (URV)..... | 99 |
| 3.4.2.2 | Un impact mineur de l'hérédité récessive..... | 100 |
| 3.4.2.3 | Analyse des groupes de gènes..... | 101 |
| 3.4.3 | Etudes associant les données d'études cas contrôle et d'études de trios..... | 102 |
| 3.4.3.1 | L'identification de nouveaux groupes de gènes..... | 102 |
| 3.4.3.2 | L'identification d'un premier gène associé à la schizophrénie : SETD1A | 103 |
| 3.4.3.3 | La part de la DI comorbide..... | 104 |
| 3.4.3.4 | L'identification de plusieurs autres gènes associés à la schizophrénie..... | 105 |
| 3.4.4 | Etude d'exome portant sur les CNV :..... | 107 |
| 3.4.5 | Autres modèles d'études ayant impliqué des gènes candidats :..... | 108 |
| 3.5 | Cas clinique..... | 109 |
| 5 | Discussion..... | 113 |
| 5.1 | Points essentiels de la revue de littérature..... | 113 |
| 5.1.1 | Les variations du nombre de copies..... | 113 |

| | | |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.1.2 | Les variants communs | 115 |
| 5.1.3 | Les variants ponctuels rares..... | 117 |
| 5.2 | Discussion : La place de la schizophrénie parmi les autres troubles psychiatriques | |
| | 119 | |
| 5.2.1 | Polygénicité..... | 119 |
| 5.2.2 | Pléiotropie | 120 |
| 5.2.3 | Modèle de continuum neurodéveloppemental | 122 |
| 5.3 | Perspectives..... | 124 |
| 5.3.1 | Implications fonctionnelles..... | 124 |
| 5.3.2 | Implications en pratique | 126 |
| 5.3.3 | Schizophrénie résistante et début précoce..... | 128 |
| 5.3.4 | Investigations autour du cas clinique :..... | 129 |
| 6 | Conclusion | 131 |

1 Introduction

La schizophrénie est un trouble psychiatrique sévère qui touche environ 1 % de la population. Elle présente une évolution chronique et débute dans la plupart des cas entre la fin de l'adolescence et le début de l'âge adulte. La présentation clinique est hétérogène et comprend une association variable de différents groupes de symptômes. Les symptômes positifs, sous la forme d'idées délirantes ou d'hallucinations sont bruyants et accessibles à une intervention pharmacologique. Les symptômes négatifs et cognitifs, quant à eux, s'aggravent avec l'avancée en âge et sont une source importante de handicap.

La physiopathologie du trouble est en grande partie inconnue. Toutefois participation génétique importante au trouble a été identifiée. Elle inclut la contribution d'un grand nombre de variants de fréquence et d'effet variables. Cette participation génétique n'est pas exclusive. Le rôle de facteurs de risque environnementaux a également été mis en évidence.

Des formes de schizophrénie dites syndromiques peuvent faire suspecter au clinicien l'implication d'un variant rare sous-jacent. Il s'agit notamment de formes cliniques associant des malformations congénitales, une dysmorphie ou des troubles neurodéveloppementaux. Des investigations génétiques peuvent alors être proposées. En premier lieu, la réalisation de l'Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) à la recherche de larges variations du nombre de copies (CNV). En l'absence de variant pathogène découvert sur l'ACPA, le recours à un examen de séquençage haut débit peut être envisagé dans un second temps à la recherche d'un variant rare ponctuel.

Le recours au séquençage entier du génome est limité. Il s'intègre dans une prise en charge par le Plan France Médecine Génomique 2025 et répond à des indications strictes. D'autre part, le séquençage de l'exome correspond à l'exploration des parties codantes du génome. Il est accessible à tout individu présentant une schizophrénie.

L'objectif de ce travail est de réaliser une revue de la littérature sur l'état des connaissances concernant l'architecture génétique de la schizophrénie et les données issues d'études de séquençage de l'exome. Le cas clinique d'un patient atteint de schizophrénie ultra-résistante dont l'ACPA n'a pas retrouvé de CNV et non éligible au séquençage entier du génome sera présenté. Ce travail est préliminaire à la réalisation d'un examen de séquençage de l'exome pour ce patient, en collaboration avec l'équipe de génétique du CHU de Clermont Ferrand.

2 Schizophrénie

2.1 Définitions Schizophrénie

2.1.1 Epidémiologie

2.1.1.1 Généralités

La schizophrénie correspond à une pathologie commune, sa prévalence est estimée à environ 1 % de la population mondiale. Ce trouble est responsable d'une diminution de la qualité de vie.

Il est constaté une baisse d'espérance de vie chez les individus atteints de schizophrénie entre 10 et 20 ans en comparaison avec la population générale (1). Cette diminution de l'espérance de vie semble liée avec une hausse des comorbidités cardiovasculaires et métaboliques, dont le lien avec la prise en charge médicamenteuse n'est pas clair. Il existe également une augmentation du risque de développer des pathologies auto-immunes, infectieuses, des bronchopneumopathies obstructives chroniques ou des pathologies cancéreuses. Ces deux dernières pouvant être liées à des facteurs indépendants comme le tabagisme ou le faible accès aux soins. (2)

2.1.1.2 Facteurs de risque

La contribution des facteurs génétiques au trouble est connue de longue date. McGue et Gottesman en 1991, ont analysé la probabilité de développer le trouble selon le lien de parenté avec un individu atteint. Le risque de développer le trouble est maximal pour un jumeau homozygote, de l'ordre de 44%. Le risque est minimal pour un(e) époux(se) à 1%. Les données issues du risque en fonction du lien de parenté avec un patient schizophrène ont permis d'établir une estimation de l'héritabilité, qui correspond à la variance d'un trait dans la population attribuable aux différences génétiques. Dans le cas de la schizophrénie, l'héritabilité est élevée et est estimée à 80%. La part génétique du risque n'est donc pas exclusive, il existe une participation environnementale au trouble. (3)

Des facteurs de risque environnementaux ont pu être identifiés. Plusieurs facteurs ont été associés avec un risque accru de développer le trouble. Des évènements pouvant se produire pendant le neurodéveloppement au cours de la grossesse ou l'accouchement ont montré une association : le stress maternel, les infections maternelles, les carences nutritionnelles, le retard de croissance intra-utérin ou les complications durant la grossesse ou à la naissance. D'autres facteurs socio démographiques comme les traumatismes dans l'enfance, l'immigration, la vie en milieu urbain, la naissance à la fin de l'hiver ou début du printemps ainsi que l'âge paternel avancé. La consommation de THC pendant l'adolescence a montré également une association. (4)

2.1.1.3 Le début du trouble

La schizophrénie débute généralement dans la période entre la fin de l'adolescence et le début de l'âge adulte. La schizophrénie à début précoce concerne les patients dont la pathologie débute avant l'âge de 18 ans. Un début du trouble avant l'âge de 13 ans correspond à une schizophrénie à début très précoce. Environ 20 % des schizophrénies débuteraient avant l'âge de 19 ans. (5) A contrario, il existe des formes à début tardif, entre 40 et 60 ans ; et à début très tardif, après 60 ans. (6)

Les formes de schizophrénie à début précoces sont caractérisées par des symptômes prémorbides plus fréquents. On a observé un retrait social, une pauvreté relationnelle, des investissements scolaires et extrascolaires moindres ainsi que des perturbations des scores sur les bilans psychologiques. L'anxiété est présente dans une majorité des cas ainsi que des troubles attentionnels. Ces formes pourraient être associées à un rôle plus important des facteurs génétiques. (7)

Il existe plusieurs modes de révélation du trouble. Il peut s'agir d'une révélation sous la forme d'une décompensation psychotique aiguë ou sous la forme d'une révélation insidieuse s'aggravant de façon progressive. Le premier épisode psychotique est précédé d'une phase prodromique, marquée par différents symptômes. Il peut s'agir de troubles psychiatriques non spécifiques (comme un épisode dépressif, un trouble avec déficit de l'attention et hyperactivité, un trouble oppositionnel ou un trouble anxieux), de traits schizotypiques (pensée magique, retrait, anxiété sociale, anomalies des perceptions), de difficultés comportementales et dans les interactions sociales. On retrouve également des troubles cognitifs comme des troubles de l'attention, des troubles mnésiques, des troubles du langage et de la

pensée formelle. Ces différents symptômes peuvent impacter la qualité de vie et avoir des répercussions notamment sur la scolarité. (8)

2.1.2 Sémiologie

La symptomatologie de la schizophrénie regroupe plusieurs grands groupes de symptômes :

2.1.2.1 Les symptômes positifs

Il existe deux grands types de symptômes positifs.

Les idées délirantes, dont la prévalence est estimée à environ 90 % des cas, correspondent à des altérations du contenu de la pensée entraînant une perte de contact avec la réalité faisant l'objet d'une conviction généralement inébranlable, non contestable par le raisonnement ou par les faits. Ces idées délirantes sont définies par différentes caractéristiques :

- Thèmes (par exemple : persécution, mystique, de référence, d'influence),
- Mécanismes (interprétatif, hallucinatoire, intuitif et imaginatif),
- Systématisation (qui évalue l'organisation et la cohérence des idées délirantes, classiquement décrites comme peu systématisées dans la schizophrénie avec une organisation floue et peu cohérente)

- Adhésion au délire qui correspond au degré de conviction attaché aux idées délirantes (partielle ou totale)
- Le retentissement émotionnel et comportemental (angoisse occasionnée par ces idées délirantes ainsi que le risque de passage à l'acte suicidaire ou hétéro-agressif)

Les hallucinations sont des perceptions sans objet. La prévalence au cours de la schizophrénie est estimée à environ 75% des patients.

- Les hallucinations peuvent être sensorielles, pouvant toucher tous les sens. Les hallucinations les plus fréquentes sont auditives (50% des patients, il peut s'agir de sons simples ou de voix, on parle alors d'hallucinations acoustico-verbales), puis les hallucinations visuelles (30% des patients), les hallucinations tactiles (environ 5%), gustatives, olfactives ou cénesthésiques.
- Les hallucinations peuvent être intrapsychiques, il s'agit de phénomènes vécus dans la propre pensée du patient sans caractéristique sensorielle, perçus comme des phénomènes intrapsychiques étrangers au sujet (impression d'une imposition de pensée, de vol de pensée, de divulgation de pensée...) traduisant une « perte de l'intimité psychique ».

2.1.2.2 Les Symptômes négatifs

Il s'agit de signes cliniques traduisant un appauvrissement de la vie psychique.

Sur le plan affectif, il peut être constaté un émoussement des affects avec une amimie (absence d'expression d'émotions dans l'expression du visage) une aprosodie (absence d'émotions dans l'intonation de la voix), une fixité du regard, une fixité corporelle, une absence de sourire. Il peut également exister une anhédonie (perte de capacité à éprouver du plaisir).

Sur le plan cognitif, il peut exister une pauvreté du discours (alogie).

Sur le plan comportemental, il peut exister un apragmatisme (incapacité à entreprendre et à planifier des actions) pouvant conduire à des états de clinophilie et d'incurie. Il peut exister également une aboulie (diminution de la motivation avec incapacité à mettre en œuvre une action et à la maintenir). La conséquence sur le plan social peut être une perte d'intérêt social ou un retrait social.

2.1.2.3 Les Symptômes de désorganisation

Il s'agit de symptômes témoins d'une perte de l'unité psychique.

Sur le plan cognitif, on peut constater une altération du cours de la pensée avec un discours diffluent (elliptique, sans idée directrice) ainsi que des propos décousus parfois incompréhensibles. Le sens des phrases peut être obscur, le discours est hermétique et la pensée impénétrable. On peut retrouver des barrages (interruption brusque du discours), un fading (avec un ralentissement progressif du discours et une réduction du volume sonore).

On peut constater une altération du système logique avec une ambivalence (éprouver ou manifester deux sentiments opposés à l'égard d'un même objet), un

rationalisme morbide (logique incompréhensible avec un raisonnement ne reposant sur aucun élément de réalité), un raisonnement paralogique (appuyé sur des intuitions, des mélanges d'idées, des analogies). Il existe également une altération des capacités d'abstraction).

On peut constater une altération du langage, avec des modifications du débit verbal accéléré ou ralenti, un maniérisme (avec utilisation d'un vocabulaire précieux et décalé), utilisation de néologismes (nouveaux mots), de paralogismes (nouveau sens donné à des mots connus, déformation de mots existants) avec parfois un néolangage (jargonaphasie ou schizophasie).

Sur le plan affectif, on retrouve l'ambivalence affective ainsi que la discordance idéo affective (incohérence entre le discours et les émotions exprimées avec des rires immotivés, des sourires discordants ou l'expression d'affects inadaptés aux situations).

Sur le plan comportemental, la désorganisation est reflet de l'absence de relation entre les différentes parties du corps, entre les pensées et les émotions. On retrouve un maniérisme gestuel (mauvaise coordination des mouvements), des parakinésies (décharges motrices imprévisibles, paramimies déformant l'expression du visage).

2.1.2.4 Symptômes cognitifs

Les altérations cognitives sont fréquentes (environ 70 %) et souvent sévères. Les domaines les plus altérés sont :

- Les fonctions exécutives
- La mémoire épisodique verbales
- L'attention
- La vitesse de traitement de l'information.

2.1.2.5 Symptômes thymiques associés

Les symptômes thymiques sont fréquents au cours de la schizophrénie. Si les symptômes thymiques sont présents et constituent un épisode thymique (dépressif ou maniaque) pendant une partie conséquente de la durée totale des périodes actives ou résiduelles de la maladie, on parle de trouble Schizo-affectif. (9)

2.1.3 Diagnostic

2.1.3.1 Classification internationale

Le diagnostic de schizophrénie est clinique. Sur le plan international et en recherche, les critères de définition de la schizophrénie sont généralement ceux du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux 5 (DSM 5) ou la Classification Internationale des Maladies (CIM) : (10) (Annexe II).

2.1.3.2 Bilan complémentaire

Le diagnostic de schizophrénie est clinique. Un bilan initial permettra de repérer la présence de comorbidités et de disposer d'éléments biologiques, psychologiques et sociaux permettant d'orienter la prise en charge. Avant l'instauration d'un traitement, un bilan biologique est nécessaire (glycémie, bilan lipidique, hémogramme, transaminases, créatinine, ionogramme, éventuellement β hCG), un ECG, le relevé de données cliniques comme la pression artérielle, le poids, la taille, le périmètre abdominal seront effectués. D'autres examens biologiques, d'imagerie (TDM, IRM), de neurophysiologie (EEG), ainsi que des bilans psychométriques ou cognitifs peuvent être réalisés à visée diagnostique selon les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique.(11,12)

2.1.3.3 Diagnostic différentiel consommation d'une substance ou pathologie médicale

Un trouble psychotique peut également être induit par une prise de substance ou d'un médicament ainsi que dans le cadre d'un sevrage en une substance. La relation temporelle entre l'exposition ou l'arrêt de la substance ou du médicament seront à considérer afin de retenir le diagnostic. L'existence d'un trouble psychotique primaire n'exclut cependant pas la possibilité de symptômes psychotiques induits par une substance, l'exposition à une substance ou un sevrage n'étant pas rare chez les individus atteints de schizophrénie.

Diverses classes de substances peuvent être impliquées : l'alcool, le cannabis, les hallucinogènes, la phencyclidine, des substances inhalées, les stimulants (dont la

cocaïne), les anxiolytiques, sédatifs, les hypnotiques et d'autres substances. Les troubles psychotiques peuvent être provoqués par le sevrage en certaines substances comme l'alcool, les sédatifs, les hypnotiques et les anxiolytiques. Les médicaments pour lesquels des symptômes psychotiques ont été rapportés sont nombreux et recouvrent un grand nombre de classes pharmacologiques.

Un trouble psychotique peut être dû à une autre affection médicale. Les pathologies pouvant occasionner ces symptômes sont nombreuses. Il s'agit notamment de pathologies neurologiques (par exemple, tumeurs, maladie vasculaire, épilepsie, infection du système nerveux central), de troubles endocriniens (par exemple hypo ou hyperthyroïdie, syndrome de Cushing), de troubles métaboliques (hypoxie, hypoglycémie, hypercapnie), de déséquilibres hydroélectrolytiques, d'affections hépatiques et rénales ou de maladies auto-immunes affectant le système nerveux central.

Ainsi, la réalisation d'une anamnèse rigoureuse, d'un examen clinique systématique et la réalisation d'examens complémentaires aident à la distinction entre la schizophrénie et des troubles imputables à une substance ou une autre pathologie médicale.(10,13)

2.1.3.4 Diagnostic différentiel avec autres troubles psychiatriques

Le caractère aspécifique des symptômes présents dans la schizophrénie peut faire poser la question du diagnostic différentiel avec un autre trouble psychiatrique.

Il peut s'agir de troubles de l'humeur. La distinction avec des troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques ou catatonique est fonction de la relation temporelle entre les troubles de l'humeur et les symptômes psychotiques, ainsi que l'intensité des symptômes thymiques associés.

Le diagnostic différentiel peut également se faire avec d'autres troubles psychotiques ou du spectre de la schizophrénie. Le trouble schizoaffectif requiert qu'un épisode dépressif caractérisé ou maniaque survienne en même temps que les symptômes de la phase active et que les symptômes affectifs soient présents pendant l'essentiel ou la totalité des périodes actives. Pour le trouble schizophréniforme ou l'épisode psychotique bref : une différence dans la durée des symptômes est présente. Le trouble schizophréniforme dure entre 1 et 6 mois, l'épisode psychotique bref dure plus de un jour et moins d'un mois. Le trouble délirant est caractérisé par l'absence d'autres symptômes associés à la schizophrénie. La personnalité schizotypique, se distingue par la présence de symptômes subliminaux avec les caractéristiques persistantes du trouble de la personnalité.

Les troubles du spectre de l'autisme ou de la communication, se distingueront par leurs déficits respectifs dans les relations sociales et d'autres déficits cognitifs et de la communication. Un diagnostic de schizophrénie comorbide peut exister si des symptômes hallucinatoires et délirants importants, en plus des autres symptômes de la schizophrénie nécessaires au diagnostic, sont présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace).

D'autres troubles peuvent faire partie du diagnostic différentiel de schizophrénie comme le trouble de stress post traumatique ou les troubles obsessionnels compulsifs et l'obsession d'une dysmorphie corporelle. (10)

Schizophrenia and Bipolar Disorder
Continuum Disease Model

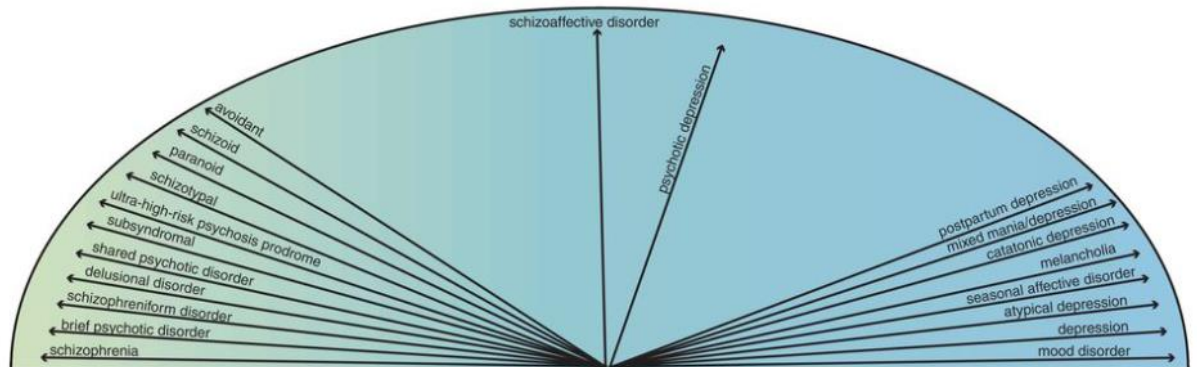


Figure 1 : Schizophrénie et Trouble bipolaire : modèle de continuum (14)

2.1.3.5 Modèles Alternatifs

Le diagnostic psychiatrique est fondé sur l'association de symptômes cliniques en syndromes afin de définir et différencier les troubles, on constate un recoupement de symptômes entre les différents troubles.

Le *Psychosis in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes* (B-SNIP) s'est intéressé à un échantillon de patients touchés par des troubles partageant un même phénotype clinique : la psychose (Schizophrénie, Trouble schizoaffectif et trouble bipolaire avec symptômes psychotiques). L'analyse de phénotypes intermédiaires ou endophénotypes consiste en des mesures quantifiables de fonctions cérébrales discrètes. Ceux-ci pourraient être davantage corrélés aux découvertes moléculaires et génétiques que les syndromes cliniques. L'utilisation de différents outils de mesure permet de mettre en évidence un recoupement qui intéresse les symptômes ainsi que le fonctionnement psychosocial entre les catégories diagnostiques étudiées. La Schizophrénie et le trouble Bipolaire

conceptualisés comme distincts, apparaissent comme un continuum. (*figure1*) (14)
(15)

La physiopathologie des troubles psychiatriques est mal comprise et il n'existe pas à l'heure actuelle de marqueurs biologiques utilisés en cliniques. Certaines approches s'intéressent à l'utilisation de biomarqueurs afin de pouvoir distinguer des catégories de patients présentant des caractéristiques cliniques distinctes.

Clementz et al. ont regroupé des biomarqueurs cognitifs, électrophysiologiques, de neuro-imagerie et de tests de cognition sociales parmi un échantillon de 1149 individus avec symptômes psychotiques. Ils ont ainsi distingué trois groupes possédants des caractéristiques communes pour ces biomarqueurs, ou *biotypes*. L'analyse précise des caractéristiques cliniques des individus montre l'association de certains symptômes spécifiques selon le biotype (par exemple, le biotype 1 est associé aux symptômes négatifs, le fonctionnement social pauvre ou les troubles cognitifs ; le biotype 3 est associé à des dysfonction neurophysiologiques). On constate un décalage avec critères diagnostiques cliniques des catégories du DSM. (16) (*figure 2*)

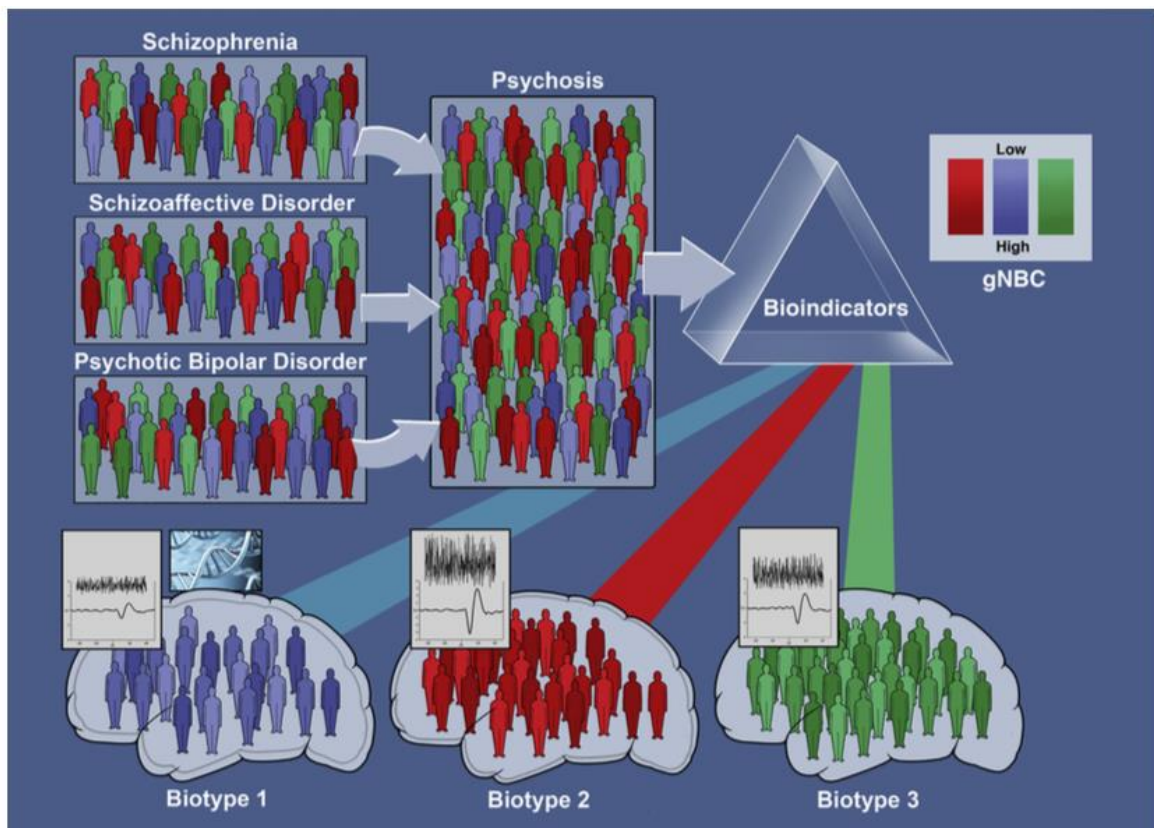


Figure 2 : Biomarqueurs et Biotypes, Clementz et al. 2020 (16)

D'autres approches que la classification syndromique font l'objet de recherches. Les études *Research Domain Criteria (RDoc)* notamment cherchent à coordonner les recherches fondamentales s'intéressant à différents domaines comme les sciences comportementales, la physiologie ou la génétique. L'objectif est de fournir des informations sur les processus biologiques et cognitifs impliqués en santé mentale. Ces études ont pour but de développer des outils de dépistage, des systèmes diagnostiques ou des traitements. (17) (figure 3)

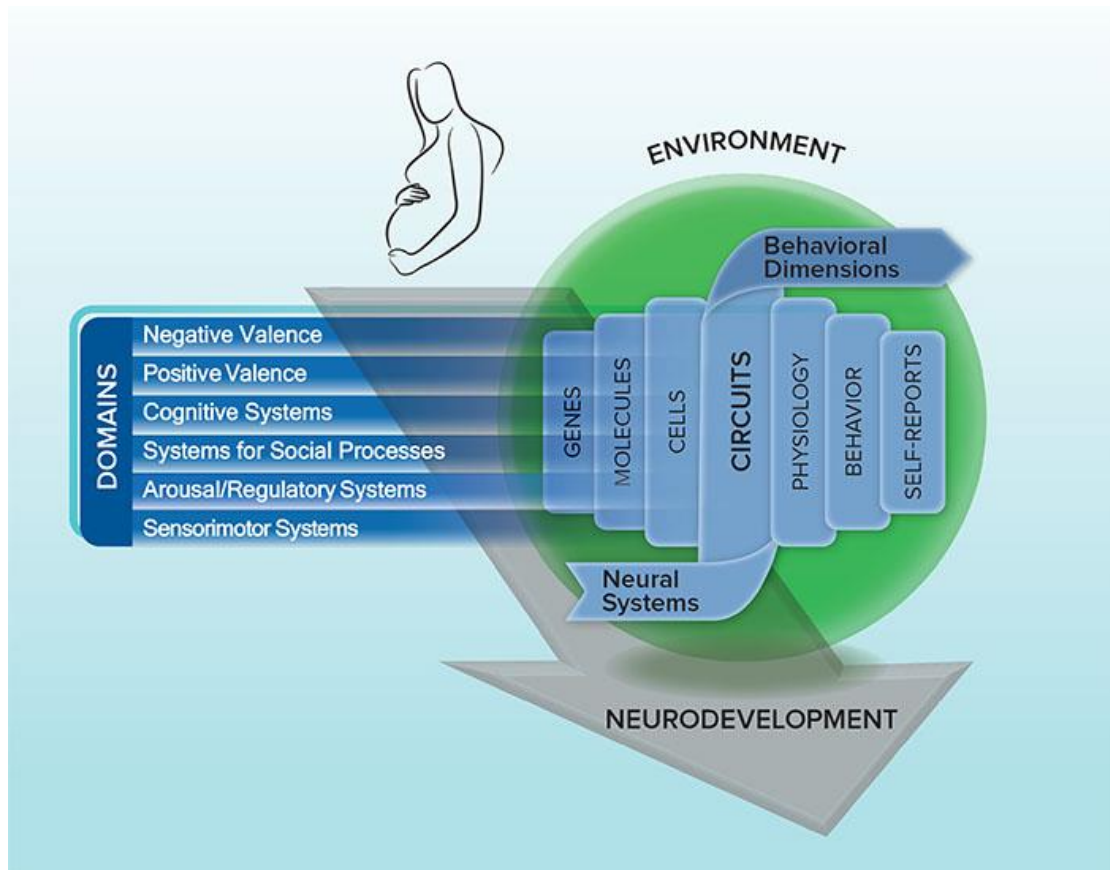


Figure 3 : Etudes RDoC : (17)

2.1.4 Schizophrénie résistante et ultrarésistante

La prise en charge de la schizophrénie comprend une prise en charge pharmacologique ainsi qu'une prise en charge psychosociale.

La prise en charge pharmacologique repose sur l'utilisation de traitements antipsychotiques, qui agissent principalement par antagonisme sur les récepteurs D2 de la dopamine.

Certains patients montrent une résistance à l'utilisation de ces traitements. La définition de schizophrénie résistante est hétérogène à travers le monde, constituant une limite notamment pour la comparabilité des différentes études portant sur le sujet. Ainsi, le *Treatment Respond and Resistance in Psychosis (TRIP) working group*, a établi un consensus pour la définition de schizophrénie résistante.

La définition s'appuie sur la définition des symptômes : avec un recueil sur la base d'une échelle validée, une intensité au moins modérément sévère, sur une durée ≥ 12 semaines, avec un retentissement fonctionnel au moins modéré mesuré par une échelle validée.

Elle prend également en compte la réponse thérapeutique : avec un historique précis des stratégies antérieures, l'utilisation d'un traitement sur une durée minimale de 6 semaines à une dose équivalente ≥ 600 mg de Chlorpromazine par jour, l'utilisation d'au moins 2 antipsychotiques différents avec la prise d'au moins 80 % du traitement (en se basant sur le comptage du traitement ou en utilisant des dosages plasmatiques).

Les symptômes concernés sont les symptômes positifs, négatifs et cognitifs.

Selon le délai écoulé depuis l'initiation des traitements, la schizophrénie résistante au traitement est caractérisée en « début précoce » (si moins d'un an depuis le début du traitement), « début moyen » (entre 1 et 5 ans) et « début tardif » (si plus de 5 ans depuis le début du traitement).

En cas de schizophrénie résistante, il est recommandé la mise en place d'un traitement par CLOZAPINE, qui a montré une efficacité supérieure chez les patients non répondeurs aux autres traitements antipsychotiques. Cependant, son emploi est encadré du fait d'effets indésirables hématologiques, avec une surveillance de la

numération sanguine régulière en lien avec le risque d'apparition d'une agranulocytose.

Les critères de l'ultra-résistance sont définis par les mêmes critères avec un échec de réponse adéquate au traitement par CLOZAPINE. Il est recommandé un dosage plasmatique à au moins deux occasions séparées d'au moins une semaine pour une dose stable de clozapine. Il s'agit d'établir l'observance. Un dosage ≥ 350 ng/mL constitue le seuil optimal requis pour établir la non-réponse au traitement. Une dose minimum de 500 mg par jour est recommandée si la tolérance le permet. Une durée de traitement d'au moins trois mois est recommandée après avoir atteint un taux plasmatique stable. (18) (Annexe I)

2.1.5 Place des examens génétiques moléculaire dans la schizophrénie

2.1.5.1 La place de l'ACPA dans la schizophrénie

Les variations du nombre de copie (CNV) représentent une source importante de polymorphisme génétique. Ils correspondent à des variations de structure déséquilibrées dont la taille est supérieure à 50 paires de bases (pbs). Ils sont caractérisés par un gain (duplication) ou une perte (délétion). Ils sont de taille variée et comprennent un nombre variable de gènes.

La découverte et la documentation importante, au cours des dernières années, de l'implication de CNV dans la schizophrénie justifie l'indication de l'ACPA dans certains cas de schizophrénie. En effet, certains critères peuvent orienter le

professionnel à envisager l'implication d'un CNV lors de la constatation d'éléments dans le tableau clinique comme une malformation congénitale, une dysmorphie ou des troubles du neurodéveloppement. Il peut alors s'agir d'une schizophrénie dite syndromique. De plus, certains CNV identifiés dans la schizophrénie ont aussi été retrouvés dans d'autres formes de troubles neurodéveloppementaux (Troubles du spectre autistique, déficience intellectuelle) plus ou moins associés à des malformations. (19)

2.1.5.2 La place du Séquençage Haut Débit

En cas de résultat négatif, il pourra être envisagé la réalisation d'un examen par séquençage haut débit, à la recherche d'une mutation rare de petite taille non détectable sur l'examen de l'ACPA. Le séquençage classique (méthode Sanger) a pour inconvénient d'avoir un très faible rendement (séquençage d'un gène en plusieurs semaines). Le séquençage haut débit a considérablement amélioré ce rendement. Il est désormais possible de séquencer un grand nombre de gènes (panels), l'exome, voire le génome d'un individu en quelques jours.

Le séquençage du génome correspond au séquençage de l'intégralité des 3 milliards de bases du génome comprenant les séquences codantes et non codantes. Le séquençage de l'exome quant à lui, analyse la totalité des séquences codantes du génome de tous les gènes (environ 20 000) soit environ 180 000 exons et 30 millions de paires de bases. Le séquençage d'un panel de gènes permet l'analyse de listes de gènes connus comme étant impliqués dans un groupe de pathologies. (20)

Le séquençage du génome est d'accès limité. Il fait partie d'un parcours de soin protocolisé et de pré-indications définies par le plan « France médecine génomique 2025 » (PFMG25). Il est indiqué dans le cas de schizophrénie syndromique. La réalisation de l'examen est décidée au cours d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire nationale (RCP) qui se tient sur la ville de Lyon avec discussion du dossier.

Les critères de préindication retenus pour être éligible à cet examen sont :

- Un diagnostic clinique de trouble du spectre de la schizophrénie.
- ACPA réalisée ne permettant pas d'expliquer le diagnostic.
- La présence d'au moins un drapeau rouge psychiatrique et un drapeau rouge non psychiatrique.

Les drapeaux rouges psychiatriques sont :

- Age début avant 13 ans
- Résistance aux traitements
- Effets indésirables précoces et importants des traitements à visée psychiatrique.
- Hallucinations visuelles au premier plan.

Les drapeaux rouges non psychiatriques sont :

- Troubles cognitifs neurodéveloppementaux ou neurodégénératifs
- Scolarité spécialisée
- Mouvements anormaux non liés au traitement
- Syndrome parkinsonien dégénératif
- Epilepsie difficile à équilibrer

- Dysmorphie
- Antécédents familiaux évocateurs d'une pathologie mendélienne.

Le dossier est complété par des éléments indispensables comme une Imagerie à Résonance Magnétique cérébrale (IRM), les résultats d'examens biochimiques, des photographies du visage, des mains et de pieds, l'arbre généalogique, une fiche de renseignements, les résultats de l'ACPA et le consentement du patient. (21)

Le séquençage de l'exome est accessible à tout individu présentant une schizophrénie.

2.2 Les techniques d'exploration en génétique moléculaire

2.2.1 Les CNV et l'ACPA

2.2.1.1 Généralités

La détection des CNV repose sur la technique d'ACPA pour la détection de CNV de grande taille. L'amélioration des techniques de séquençage haut débit ainsi que l'évolution des outils bio-informatiques a permis de détecter des CNV de très petite taille à partir des données de séquençage haut débit. (22)

2.2.1.2 Les mécanismes de production des CNV

Il existe différentes catégories de CNV selon leur mécanisme de formation. D'une part, la recombinaison homologue non allélique (*Non homolog Allelic Recombination*, NHAR), elle se produit lors de la méiose et est médiée par des séquences d'ADN possédant une forte homologie de séquence : les *Low Copy Repeats* (LCR) ou Duplications segmentaires. Ce mécanisme permet la formation de CNV récurrents de même taille et touchant la même région du génome chez deux individus non apparentés. D'autres CNV non récurrents sont produits par l'intermédiaire d'autres mécanismes dont la ligature non homologue des extrémités, la

réparation des cassures induites par la réplication grâce à des microhomologies ou la rétrotransposition. (23) (figures 4 et 5)

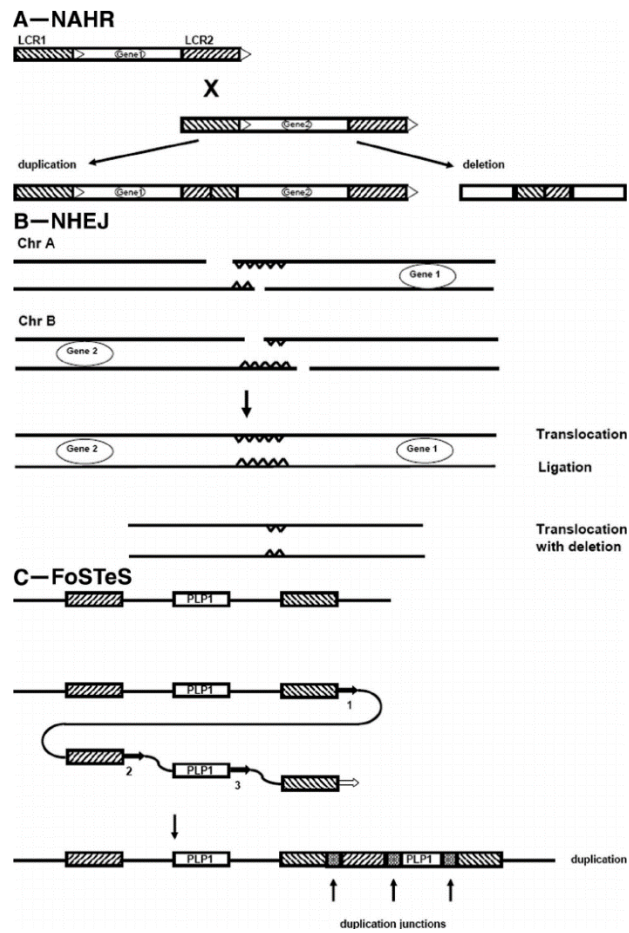


Figure 4 : Mécanismes de formation des CNV: Kalman et al. (2009) (22)

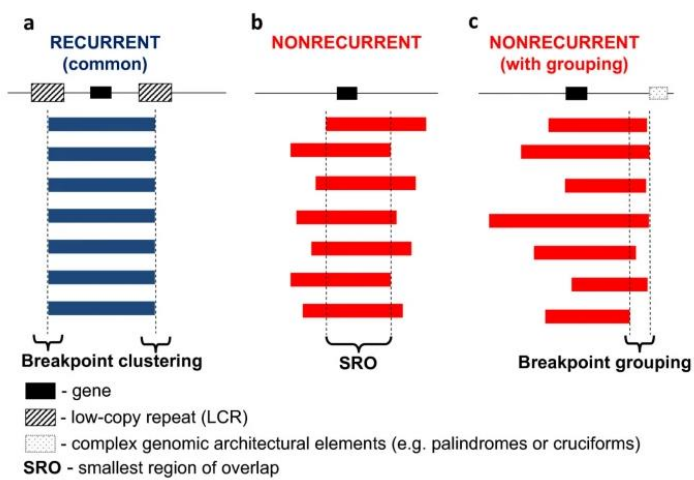


Figure 5 : Caractère récurrent ou non récurrent des CNV Gu et al. (2008) (23)

2.2.1.3 Détection des CNV par puces CGH et puces à Single Nucleotide Polymorphisms (SNP)

L'ACPA correspond à des séquences d'ADN spécifiques d'une séquence du génome, des sondes, collées sur un support solide. Le principe consiste à l'hybridation compétitive de l'ADN d'un individu et d'un ADN témoin avec un marquage fluorescent différent. Le rapport de fluorescence permet d'analyser un déséquilibre entre les deux échantillons (*figure 6*). Les puces à SNP, initialement conçues pour l'étude des SNP lors de grandes études d'association pangénomiques (études de GWAS), consistent à hybrider l'ADN d'un individu sur des sondes spécifiques puis à les détecter par un marquage fluorescent. L'intensité du signal ainsi obtenu permet d'évaluer le nombre de copies chez un individu. (24)

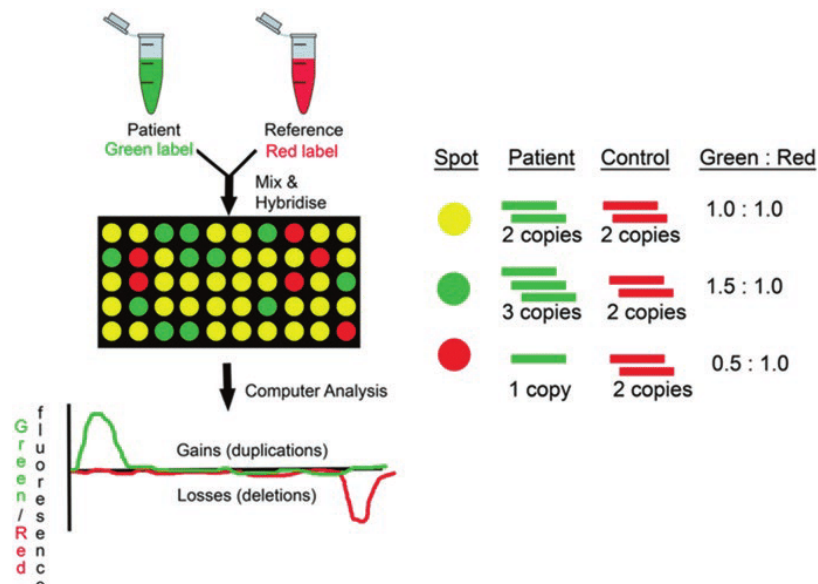


Figure 6 : Technique de CGH array ou ACPA. Qaisar et al. (2017) (25)

2.2.1.4 La recherche et l'analyse des CNV

Les CNV sont des variants rares du génome présent à l'état naturel dans l'ensemble de la population dont le caractère pathogène n'est pas constant. Lors d'une analyse par ACPA, il est donc nécessaire d'évaluer la pathogénicité des CNV détectés. Cette interprétation prend en compte plusieurs caractéristiques :

- La fréquence du CNV dans la population générale
- L'identification de CNV identiques déjà rapportés dans des bases de données de patients
- La taille : les CNV pathogènes sont généralement plus grands que les CNV bénins.
- L'analyse du contenu génique permet également d'avoir des informations sur le caractère pathogène d'un variant. La localisation sur une région à forte densité génique est en faveur du caractère pathogène.
- Le nombre de copie.
- Les données de ségrégation le caractère de novo d'un CNV est plutôt en faveur de la pathogénicité alors que les CNV hérités d'un parent sont la plupart du temps bénins

La combinaison de ces caractéristiques permet une classification des CNV en fonction de leur risque de pathogénicité : constituée de 6 classes issues de recommandations de l'ACMG (*American College of Medical Genetics*) :

- Classe 1 : CNV bénin
- Classe 2 : CNV probablement bénin
- Classe 3 : *Variants Of Uncertain Significance* (VOUS)
- Classe 4 : CNV probablement pathogène
- Classe 5 : CNV pathogène
- Classe « PIEV » : CNV de susceptibilité aux troubles neurodéveloppementaux, à Pénétrance incomplète et/ou Expressivité Variable (PIEV) : Il s'agit d'une liste de CNV identifiés de façon récurrente dans le contexte de troubles neurodéveloppementaux. (25)

2.2.2 Le séquençage haut débit

2.2.2.1 Introduction

Depuis le séquençage entier du génome en 2004 (26), les technologies de séquençage haut débit ont pu être développées. Le temps nécessaire ainsi que le coût de ces examens ont considérablement diminué les rendant désormais utilisables dans de nombreux domaines de la médecine en recherche ainsi qu'en pratique courante dans le cadre du diagnostic des maladies rares mais également pour la recherche de variants rares dans le cadre de maladies communes.

2.2.2.2 Technique de séquençage de l'exome

Le génome humain contient environ 3 milliards de paires de bases et contient 22,000 gènes. Dans les gènes, seules les parties codantes ou « exons » contiennent le message pour la synthèse protéique. L'ensemble des exons représentent environ 2% du génome. (27) (figure 7)

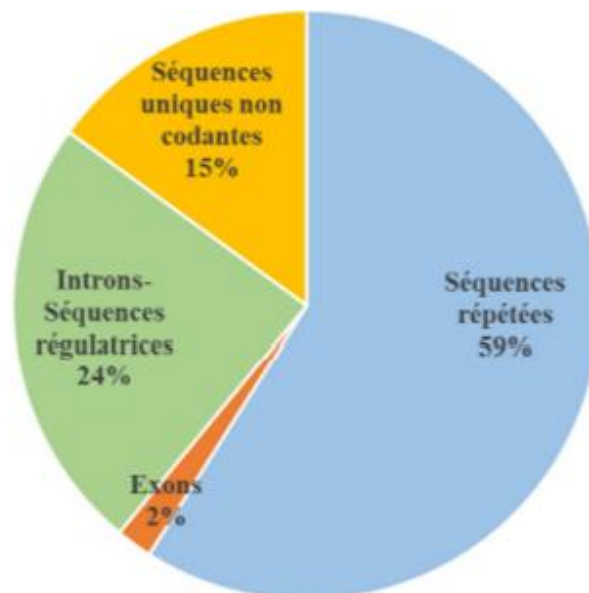


Figure 7 : Répartition de l'information génétique nucléaire. Lacoste et al. (29)

La première étape de laboratoire consistera en l'extraction de l'ADN à partir d'un échantillon sanguin du patient.

L'étape suivante consiste à générer des millions de courts fragments d'ADN, copies de régions d'intérêt que l'on souhaite analyser. Il existe plusieurs techniques, l'une est basée sur l'amplification des différentes régions par des Réactions de

Polymérisation en Chaîne (PCR) ciblées. L'autre technique est basée sur la fragmentation de l'ADN de l'individu par digestion enzymatique ou par ultrasons. Puis viendra une étape de sélection des fragments d'intérêt par des sondes complémentaires, afin, dans le cas du séquençage de l'exome, de ne retenir que les fragments correspondant aux exons. Les fragments non liés seront éliminés.

Il est ensuite nécessaire de réaliser une amplification clonale de chaque fragment ciblé (sur support solide ou en émulsion sur billes isolées). L'objectif étant de multiplier le nombre de chaque fragment d'ADN. Les fragments clonés sont ensuite séquencés base par base par un automate recueillant les données en temps réel. Les différentes techniques reposent sur la production d'un signal lumineux, d'un signal fluorescent ou d'une variation de potentiel chimique. (figure 8)

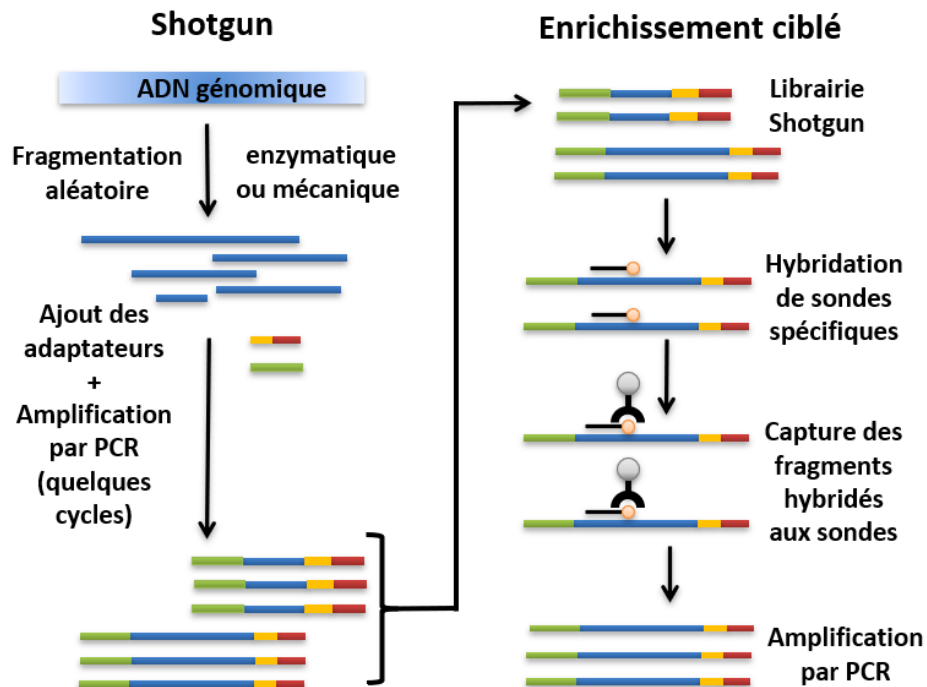


Figure 8 : Etapes du séquençage haut débit, image issue du laboratoire de génétique CHU Clermont Ferrand

Après la détection des bases effectuée, on obtient un certain nombre de séquences lues, les *reads*, que l'on peut aligner sur un génome de référence (*figure 9*). Avant d'appréhender les résultats de séquençage à haut débit il est important de tenir compte de critères de qualité que sont la profondeur de séquençage et la couverture. La « profondeur » de séquençage correspond pour chaque base au nombre de lectures obtenu pour la base en question, elle s'exprime en nombre de fois (X). La « couverture » correspond au pourcentage de bases effectivement séquencées par rapport au nombre de bases ciblées au départ. Il faudrait idéalement une profondeur minimum de 20X pour une couverture de 100%. (*figure 10*)



Figure 9 : Alignement des reads sur un génome de référence. Seaby et al. (30)

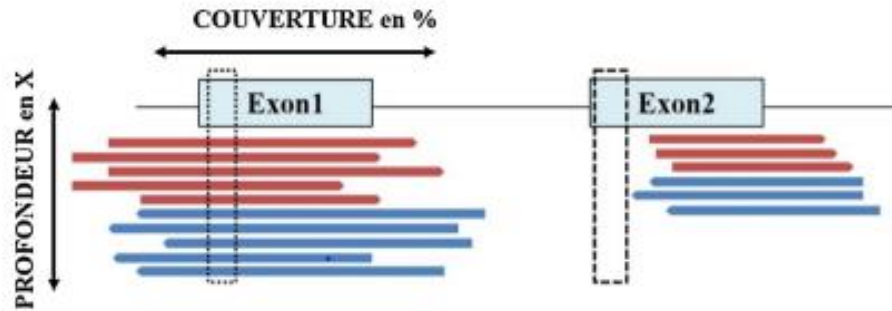


Figure 10 : Couverture et Profondeur de séquençage. Lacoste et al. (29)

L'alignement des séquences (*mapping*) permet de fournir des premières données au format *Binary Alignment Map* (BAM) avec l'accès aux données de profondeur et de couverture. Vient enfin l'étape de *variant calling* qui permet par comparaison de fournir les coordonnées des variations entre la séquence de référence et l'échantillon séquencé au format *Variant Call Format* (VCF). (27)

Vient ensuite l'étape d'annotation des variants en fonction de leur localisation, de leur nature, de leur fréquence, de leur éventuelle conséquence sur la protéine et du score de qualité.

2.2.2.3 Classification des variants

Un séquençage d'exome identifie environ 25 000 variants par individu. Il est donc nécessaire de pouvoir filtrer et prioriser par différentes méthodes les variants candidats. L'objectif étant d'obtenir une liste de variants candidats à analyser.(28)

Contrôle qualité

Le contrôle qualité basé sur les paramètres de couverture et de profondeur de lecture est le premier élément à prendre en compte. Des logiciels permettent en effet d'appliquer un score de qualité sur les variants détectés prenant en compte la profondeur de lecture, la détection dans un ou plusieurs sens de lecture ou encore la position du variant sur le *read*. Des seuils de qualité trop lâches faciliteront l'inclusion de variants faux positifs, des seuils de qualité trop stricts prennent le risque d'éliminer des variants réels.

La fréquence de la variation

La fréquence de la variation est donnée par la *Minor Allele Frequency (MAF)*, elle est obtenue à partir de bases de données d'exomes obtenues sur différentes populations comme le site *The Genome Aggregation Database (gnomAD)* réunissant des données d'exomes et de génomes de plus de 140,000 individus(29). En effet, du fait de la pression de sélection négative, les variants à risque élevé de développer une maladie sont retrouvés à une fréquence plus faible dans la population (30). Il faut toutefois pouvoir tenir compte de la variabilité ethnique de la fréquence de la mutation, certaines mutations étant considérées comme rares dans une population mais sont retrouvées fréquentes dans une autre. (31)

2.2.2.4 Les différents types de variants

Les variants nucléotidiques sont également classés en fonction de l'effet prédit sur la protéine associée au gène. (figure 11)

| Types of mutations at the DNA level | Results at the molecular level | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| No mutation | Wild type | <p>Codons specify wild-type protein.</p> |
| Transition or transversion | Synonymous mutation | <p>Altered codon specifies the same amino acid.</p> |
| | Missense mutation (conservative) | <p>Altered codon specifies a chemically similar amino acid.</p> |
| | Missense mutation (nonconservative) | <p>Altered codon specifies a chemically dissimilar amino acid.</p> |
| | Nonsense mutation | <p>Altered codon signals chain termination.</p> |
| Indel | Frameshift mutation | |
| | Frameshift mutation | |

Figure 11 : Différentes classes de variants et leur effet moléculaire. Figure issue de *Introduction to Genetic Analysis Ninth Edition, 2008 Freeman.* (34)

Les variants entraînant une perte de fonction de la protéine

Ces variants sont considérés en priorité dans les études d'exome de par leur effet délétère prédit sur la protéine : ils correspondent aux variants *Protein-Truncating Variants (PTV)* :

- Variants non-sens qui aboutiront à la création d'un codon stop qui aboutira à la création d'une protéine tronquée.
- Insertions et/ou délétions (indels), s'ils ne correspondent pas à un multiple de trois nucléotides, elles auront pour effet de créer un décalage du cadre de lecture et donc la création prématurée d'un codon stop.
- Variants sur des sites d'épissage essentiels : ces sites sont essentiels pour l'élimination des introns au sein du noyau lors de la maturation de l'ARNm.

Dans l'étude de la base de données de *The Exome Aggregation Database (Exac)*, en se focalisant sur les variants prédits comme étant les plus délétères, à savoir les variants tronquant les protéines (PTV), ceux-ci représentent 2.4 % des variants détectés, soit en moyenne 85 PTV hétérozygotes et 35 PTV homozygotes par individus. Cependant, la majorité des PTV étaient communs avec une fréquence supérieure à 1%, laissant en moyenne 18 PTV rare par individu. (31)

Les variants faux sens

Les variants Faux sens aboutissent à un acide aminé différent de celui normalement codé. Ces variants sont plus difficiles d'interprétation car il faut pouvoir distinguer ceux qui auront un impact fonctionnel sur la protéine de ceux qui n'en auront

pas. Pour cela, différents logiciels ont été développés afin de prédire la pathogénicité de ces variants. Ces logiciels utilisent différents critères comme la conservation au cours de l'évolution de la base nucléotidique ou de l'acide aminé concerné, ainsi que la distance physico chimique entre l'acide aminé originel et l'acide aminé formé. Les logiciels permettent ainsi de classer les variants en différentes catégories selon leur potentiel délétère ou non. Plusieurs logiciels sont ainsi disponibles comme : **SIFT**(32), **Mutation Taster**(33) ou **Polyphen-2**(34).

Les variants synonymes, introniques, régions non transcrites (UTR) et faux sens bénins

Les variants synonymes correspondent à des mutations pour lesquelles le codon muté code pour le même acide aminé que le codon originel. Les variants introniques correspondent à des variants touchant les introns qui sont des portions de gènes transcrites dans l'ARN puis éliminées par le processus d'épissage et donc absents de l'ARN messenger mature. Les régions UTR sont des régions non traduites de l'ARNm, situées aux extrémités de celui-ci. Les variants faux sens bénins sont les variants prédits comme étant non pathogènes par les logiciels de prédiction utilisés. Ces mutations considérées initialement comme bénignes peuvent entraîner des conséquences fonctionnelles sur la protéine, notamment sur les sites essentiels d'épissage ou sur différents éléments régulateurs (régions régulatrices d'épissage). Différents logiciels ont donc été développés afin de prédire l'effet de telles mutations sur la fonction protéique. (35)

2.2.2.5 Détection des CNV par Séquençage à haut débit

La technique d'ACPA est limitée pour la détection de CNV de petite taille, notamment les duplications

L'utilisation des techniques de séquençage haut débit permet l'étude des CNV de petite taille. Le séquençage d'exome ne permet pas d'explorer les régions intergéniques. Il existe plusieurs stratégies de détection des CNV sur les études de séquençage haut débit, avec chacune leurs avantages et leurs inconvénients. Différents logiciels de détection en fonction des techniques utilisées ont été créés. (22,36) Toutefois, la détection des CNV par la technique de séquençage de l'exome est moins utilisée en pratique, la technique de séquençage du génome étant plus performante pour la détection de tels variants.

2.2.2.6 La sélection des variants en pratique

En pratique clinique, la sélection des variants tiendra compte de tous ces éléments : les facteurs de qualité, la fréquence allélique, le type de variants. Elle tiendra également compte des données de la littérature disponibles sur les variants découverts, les gènes ou groupes de gènes touchés en fonction de l'expression phénotypique du patient. Cette sélection sera facilitée par l'utilisation d'outils informatiques.

A terme, l'objectif sera de pouvoir déterminer une classe de variants définie selon la classification de l'ACMG et de l'*Association for Molecular Pathology* (AMP).

Cette classification regroupe les variants en 5 classes selon leur probabilité de pathogénicité :

- Classe 5 : Variant Pathogène
- Classe 4 Variant probablement pathogène
- Classe 3 : variant de signification inconnue (VOUS)
- Classe 2 : variant probablement bénin
- Classe 1 variant bénin

(37)

2.2.2.7 Stratégies d'analyse d'exome

Différentes stratégies existent dans les études d'exome pour la recherche de variants rares.

Etudes de trios

Cette stratégie est adaptée pour l'étude pour les variants rares dans les cas sporadiques, ainsi que pour l'étude des pathologies récessives et des transmissions liées à l'X. Chaque individu se voit transmettre la moitié de son génome par la mère et l'autre moitié par le père. Des modifications peuvent apparaître sous la forme de mutations de novo parmi ce patrimoine génétique hérité en lien avec des mutations apparaissant dans les gamètes ou de façon précoce après la fécondation. Ces

mutations sont appelées mutations de novo, elles peuvent concerner des variants ponctuels ou des CNV.

L'étude des mutations de novo nécessite donc le séquençage de l'individu et des parents sains et consiste à comparer les génomes ou les exomes à la recherche d'une mutation nouvelle apparue chez le cas qui pourrait expliquer le phénotype.

Une estimation du nombre de variants de novo fait état de 44 à 82 Single Nucleotide Variants (SNV) de novo par génome dont 1 à 2 dans les régions codantes, 3 à 9 indels et 0.015 CNVs de plus de 100 kb dans le cas de parents jeunes (20ans). Cependant l'avancée en âge du père peut augmenter le taux de mutations de novo en lien avec la réplication des gamètes. Il est estimé une augmentation de 1 à 3 variant de novo par année supplémentaire chez le père. Un effet de l'âge maternel sur le taux de variants de novo a été rapporté mais semble moindre.

La recherche en variants de novo aide à prioriser parmi les variants retrouvés sur un examen de séquençage haut débit.

Les études de variants de novo recherchent une récurrence dans leur apparition. Les gènes ont une vulnérabilité de base à présenter des mutations de novo, qui dépendra de leur taille ou de caractéristiques intrinsèques. L'analyse de la récurrence de l'apparition de variants de novo devra donc tenir compte de la susceptibilité spécifique de chaque gène pour l'apparition de ces variants. (38)

Etudes d'association cas contrôles

Ces études consistent à comparer la fréquence d'apparition de variants entre une population de cas et une population contrôle. La recherche de variants rares avec des fréquences inférieures à 1 % voire bien moindre peuvent nécessiter l'agrégation d'un très grand nombre d'individus afin d'atteindre un seuil de significativité.

Ce modèle est utilisé pour l'étude des variants communs fréquents GWAS. Ces études testent la présence d'un grand nombre de SNP fréquents ($MAF > 1\%$), jusqu'à plusieurs millions, avec un effet faible. Il est donc souvent nécessaire de réunir des échantillons de très grande taille pour atteindre un seuil de significativité tenant compte du nombre de tests réalisé. (39) (figure 12)

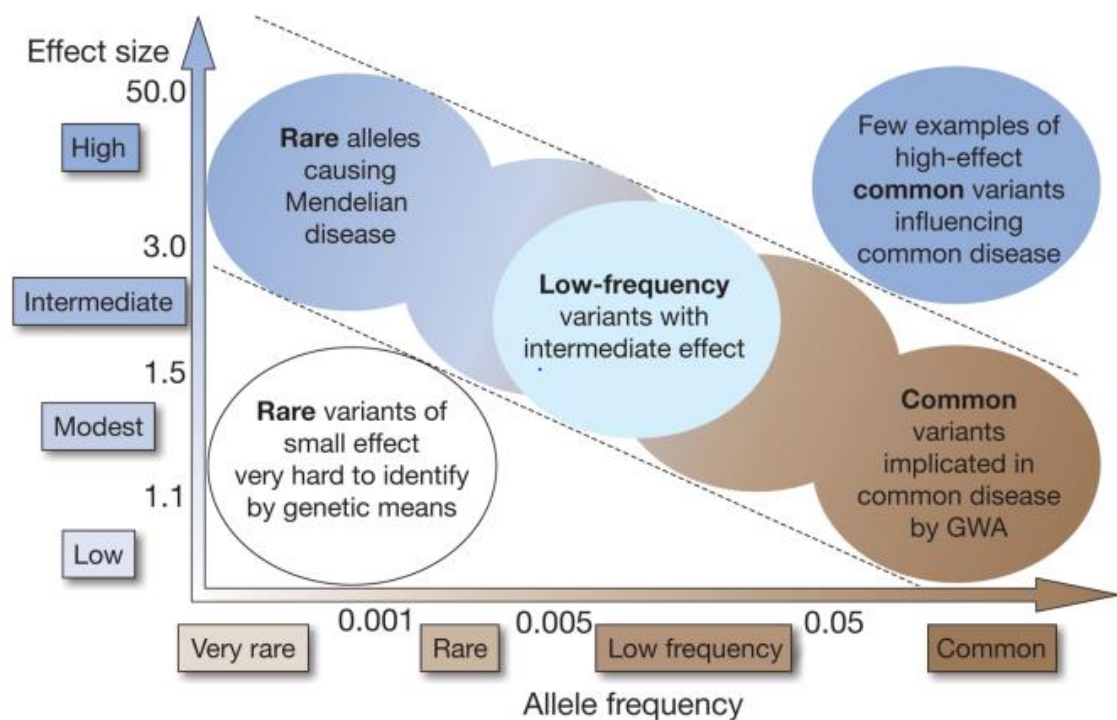


Figure 12 : Feasibility of identifying genetic variants by risk allele frequency and strength of genetic, Manolio et al. 2009

Augmentation de la puissance statistique

Différentes méthodes peuvent être appliquées dans les études d'exome (ou de GWAS) afin d'augmenter la puissance de l'étude devant la difficulté à atteindre le seuil de significativité pour la détection de variants. Il s'agit d'une part de sélectionner les contrôles et de stratifier en fonction notamment de l'origine ethnique ainsi que de l'âge. Il peut s'agir de restreindre l'analyse à « l'enrichissement » ou *Burden* en comparant le nombre total de variants chez les cas en comparaison aux contrôles. Il peut s'agir de grouper les variants par gènes (notamment pour les études d'exome qui s'intéressent aux régions codantes) ou par région du génome. Il est également possible de regrouper par groupes de gènes définis selon différents critères, comme l'implication dans une voie biologique, l'expression dans certains tissus ou certaines cellules. Certains gènes ont pu être regroupés en fonction de leur conservation au cours de l'évolution, en particulier on retrouve moins de variants de mutations délétères PTV dans les bases de données issues de la population en comparaison à ce qui est attendu. Il s'agit de gènes intolérants à la perte de fonction (*LoF intolerant*), reflétant une forte sélection contre les variants délétères.(31) On peut également restreindre l'étude à une certaine catégorie de variants. (40)

Autres modèles d'études

D'autres modèles d'études utilisant les technologies de séquençage haut débit peuvent être utilisées. Dans le cadre de la schizophrénie, il peut s'agir d'études s'intéressant à des pedigrees ou familles multiplex, réunissant un grand nombre de

cas au sein d'une même famille. L'objectif est alors de pouvoir retrouver un variant commun ou surreprésenté parmi les cas. Ce type d'étude représente un coût moindre en lien avec le nombre limité de sujets à séquencer.

Certaines études ont été conduites sur des populations isolées géographiquement. Ce genre de populations peut présenter une augmentation de la fréquence allélique de variants rares en lien avec une diminution de la diversité génétique liée à l'isolement. Par ailleurs l'homogénéité des facteurs environnementaux permet d'accorder un plus grand poids aux facteurs génétiques. (40)

3 Architecture génétique de la schizophrénie : Revue de la littérature sur l'état actuel des connaissances et cas clinique

L'héritabilité de la schizophrénie est estimée à 80 %, il s'agit de la part de la variance expliquée par la composante génétique. La schizophrénie correspond à un modèle d'hérédité complexe, associant variants rares et variants communs. Les personnes atteintes de schizophrénie ont un taux de fertilité diminué en comparaison de la population générale, estimé à 40%. (41) Cet élément est en faveur d'une pression de sélection naturelle sur les variants à fort impact sur le trouble. L'incidence constante de la schizophrénie à travers le temps semble indiquer une réapparition de ces variants rares de fort impact sous forme de novo

Les variants communs quant à eux, de fréquence élevée, par leur impact individuel faible échapperaient à cette pression de sélection. (*figure 12*)

3.1 Microdélétion 22q11

La microdélétion 22q11 est une délétion chromosomique récurrente située sur le bras long du chromosome 22. Une association entre cette microdélétion et certains phénotypes comme le syndrome vélo-cardio-facial ou le syndrome de DiGeorge ont été rapportées. En 1994, Il a été constaté une augmentation de la fréquence de symptômes psychiatriques et plus particulièrement de symptômes psychotiques au sein d'un groupe de patient atteints du syndrome vélo-cardio-facial (VCFS)(42). Les

éléments cliniques caractéristiques de ce syndrome sont la présence d'une fente palatine, un faciès typique, de malformations cardiaques ainsi que des troubles des apprentissages. Il existe cependant une variabilité phénotypique importante parmi les patients atteints de ce syndrome ainsi qu'un recoupement phénotypique avec le syndrome de DiGeorge. Des microdélétions sur le chromosome 22q11 ont été identifiées au sein des populations de patients atteints de ces deux syndromes. Il est constaté que la présence de symptômes de la lignée psychotique n'était pas associée avec la présence d'une DI. La description initiale de syndromes distincts rend compte de la grande variabilité phénotypique liée à cette délétion. Par la suite ces différents phénotypes ont été regroupés sous le nom de « syndrome microdélétionnel 22q11 ». Les manifestations cliniques sont hétérogènes et peuvent concerner de nombreux organes. Il peut s'agir par exemple d'atteintes cardiaques, rénales, immunitaires, gastrointestinales, endocriniennes, des retards de développement ou des troubles psychiatriques. (43)

Par la suite, la microdélétion 22q11 a été recherchée au sein d'échantillons de patients atteints de schizophrénie, retrouvant 2% de patients porteurs de la délétion sans diagnostic de VCFS en raison d'un syndrome atténué(44,45). L'analyse plus approfondie de la délétion en 22q11 identifie des délétions de taille différente selon les individus, la plus commune mesurant environ 3 Mégabases (Mb) (90% des cas) suivie d'une délétion de 1.5Mb (8% des cas) imbriquée dans la première(46). De plus, l'identification de duplications segmentaires aux différents points de cassure oriente vers un mécanisme de NAHR à l'origine de la formation de la délétion(47). Par la suite, la duplication réciproque a été rapportée comme protectrice pour la schizophrénie (OR=0.17), il existe cependant une divergence avec d'autres troubles neurodéveloppementaux comme les Troubles du spectre Autistique (TSA) et la

Déficience Intellectuelle (DI) pour qui le risque est augmenté en présence de cette duplication(48).

Une étude portant sur l'incidence des troubles psychiatriques chez les personnes porteuses de la délétion dans un échantillon de 172 individus, montre la prévalence élevée des troubles psychotiques avec une augmentation croissante avec l'âge, atteignant 32.1 % à l'âge adulte(49). Une étude sur 1,402 patients issus d'une cohorte internationale (*International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome*) retrouve des résultats concordants avec une prévalence des troubles du spectre de la schizophrénie à l'âge adulte de 41%(50).

Ces études ont permis également d'appréhender l'incidence d'autres troubles psychiatriques chez les patients porteurs de cette délétion. Il est constaté une augmentation de la prévalence de troubles habituellement diagnostiqués dans l'enfance : Trouble du déficit de l'attention avec Hyperactivité (TDAH) avec une prédominance du sous type avec déficit de l'attention, une augmentation des TSA, Trouble oppositionnel avec provocation (TOP). Il est également constaté une augmentation de la prévalence de Troubles Anxieux pour tous les âges et particulièrement dans l'enfance, ainsi qu'une augmentation de la prévalence des troubles de l'humeur unipolaires(50).

La plus grande étude explorant l'implication des CNV dans la schizophrénie dans un échantillon large de 21,094 cas et 20,227 contrôles, retrouve la délétion en 22q11 en tête des associations avec un OR = 67.7 et présente chez 0.3 % des individus portant le diagnostic de schizophrénie(51).

3.2 Études concernant les CNV

Par la suite, d'autres études se sont intéressées au rôle des CNV dans la schizophrénie.

3.2.1 Augmentation de la charge en CNV et en CNV de novo parmi les cas de schizophrénie

3.2.1.1 Études de la charge globale en CNV

L'identification de CNV spécifiques représente un défi en lien avec leur faible fréquence d'apparition, nécessitant pour leur identification de façon significative des échantillons suffisamment grands. Plusieurs études cas témoin ont mis en évidence une augmentation de la charge en CNV dans les cas par rapport aux témoins.

Walsh et al. Dans une étude portant sur 150 personnes atteintes de schizophrénie et 268 contrôles ont identifié un excès significatif de CNV larges (>100 kb) et rares (< 1%) dans les cas par rapport aux contrôles (OR = 3.37). Il est observé un excès significatif plus important parmi les cas ayant présenté un début de la maladie avant 18 ans (OR = 4.82). Il est également constaté un excès de CNV dont les points de cassure endommagent un ou plusieurs gènes. (52)

Dans une étude cas contrôle portant sur un échantillon de 3,391 cas et 3,181 contrôles, cet excès parmi les cas, tout en restant significatif, est revu à la baisse avec un OR = 1.15. En analysant les différents CNV selon leur taille, leur type, leur

fréquence et leur proximité aux gènes, on constate que la charge est plus importante pour les variants présents de façon uniques dans l'étude (OR = 1.45). Il est également rapporté un excès significatif de délétions larges (>500kilobases :kb) (OR = 3.57), un excès de duplications avec une association plus forte pour les duplications courtes (100-200 kb) (OR = 1.256). Les CNV n'endommageant pas les gènes ne semblent pas montrer un excès de charge à l'exception des CNV présents de façon unique dans l'étude. (53)

Kirov et al. Dans une étude cas contrôle, retrouve un excès significatif en CNV de grande taille (>1Mb) surtout en lien avec un excès de délétions (OR=4.53) avec un excès moindre de duplications (OR=1.71).(54)

Levinson et al. Confirment parmi les cas, un excès significatif en délétions larges (>1Mb) ainsi qu'un excès significatif en délétions exoniques en particulier retrouvées de façon unique dans l'étude (singleton). (55)

La plus grande étude en date s'intéressant à la contribution des CNV dans la schizophrénie, réunissant de multiples bases de données pour atteindre un échantillon de 41,321 sujets retrouve une charge globale en CNV significativement plus grande parmi les cas. Cet enrichissement est retrouvé que ce soit en considérant la quantité de Kb couverts, les nombre de gènes affectés (OR = 1.21) ou le nombre de CNV. La taille d'effet pour les délétions est plus importante que pour les duplications (OR = 1.40 et OR = 1.12 respectivement). En supprimant les CNV identifiés dans cette étude, l'excès de charge persiste (OR = 1.11), ainsi qu'en supprimant les *loci* déjà rapportés (OR = 1.08). En comparant selon les fréquences, on constate que la plupart des évènements inexplicés auparavant sont en lien avec des évènements ultra rares (MAF<0.1%).(51)

3.2.1.2 Études de la charge en CNV de novo

En parallèle de ces études cas témoins, d'autres études ont cherché à mettre en évidence le rôle de CNV de novo dans la schizophrénie.

Dans une étude sur les CNV de novo portant sur 152 trios de schizophrénie sporadique et 159 contrôles, Xu rapporte une fréquence 8 fois plus importante de variants de novo parmi les cas sporadiques de schizophrénie (sans antécédent de la pathologie dans la famille au premier et deuxième degré) par rapport aux contrôles. Il rapporte un excès plus modéré en CNV rares hérités d'un parent (x 1.5). (56)

Ce résultat n'est pas reproduit lors d'une autre étude portant sur 788 trios de cas sporadiques de schizophrénie et de trouble bipolaire. On retrouve un excès significatif en CNV de novo dans les cas de schizophrénie (OR =5.0) et dans les cas de trouble bipolaire (OR = 6.3), sans association majorée retrouvée pour les cas sporadiques. Il n'est pas retrouvé d'excès plus important pour les cas de schizophrénie à début précoce contrairement au trouble bipolaire. (57)

Par la suite, une étude de Kirov portant sur 662 trios décrit un excès de CNV de novo dans les cas (5.1 %) par rapport aux contrôles (2.2%) avec une charge plus importante parmi les cas sporadiques sans atteindre le seuil de significativité. (58)

3.2.2 Identification de *loci* de CNV associés à la schizophrénie

Les différentes études s'intéressant aux CNV et aux CNV de novo qui ont suivi la découverte de l'association de la schizophrénie avec la microdélétion 22q11, ont mis en évidence différents *loci* de CNV sur des échantillons de taille limitée.

Les principaux *loci* ayant été impliqués sont résumés ici :

- Délétion 1q21.1 : CNV impliqué dans la DI, l'épilepsie et dans les TSA. Zone de délétion commune recouvrant 16 gènes. Microcéphalie associée avec la délétion et macrocéphalie associée avec la duplication (53,55,59)
- Délétion 15q11.2 : région chromosomique impliquée dans le syndrome d'Angelman, de syndrome de Prader Willi, de DI et de troubles graves du langage. Délétion contenant plusieurs gènes. (59)
- Délétion 15q13 : Délétion contenant plusieurs gènes.(59) Implication dans le retard mental et dans l'épilepsie(53,55)
- Délétion 17p12 : Délétion qui recoupe 15 gènes. Cette délétion a été impliquée dans les TSA. Identification d'autres caractéristiques phénotypiques à type de macrocéphalie, de dysmorphie faciale, d'anomalies urogénitales et de troubles neurocognitifs. (60)
- Duplication 16p11.2 proximale : Recouvre 28 gènes dont plusieurs ont été impliqués dans le neurodéveloppement. Association retrouvée pour les TSA ainsi que pour le trouble bipolaire. La délétion réciproque a été associée avec les retards de développement et avec les TSA. (55,61)
- Délétion 3q29 : Délétion impliquée dans les TSA et dans la DI. Comprend 21 gènes. (55,62)

- Duplication 16p13.1 : Délétions et duplications de cette région impliquées dans les TSA et DI. Comprend plusieurs gènes. (63)
- Délétion 16p11.2 distale : Délétion plus distale que la région déjà impliquée par une duplication. Comprend 9 gènes. Délétion impliquée dans la DI et TSA ainsi que dans l'obésité sévère infantile. (64)
- Délétion 2p16.3 (NRXN1) : Délétion également impliquée dans les TSA et la DI. De multiples CNV de taille différente et sans point de cassure communs sont retrouvés en excès dans cette région chromosomique. En restreignant l'analyse aux CNV endommageant un exon du gène NRXN1, il est retrouvé une association significative avec la schizophrénie. Le gène NRXN1 est alors le premier gène individuellement associé à la schizophrénie dans les études de CNV. Ce gène code pour une protéine d'adhésion synaptique avec un rôle dans la transmission trans synaptique. (55,65,66)
- Duplication 7q36.3 (VIPR2) : Implication également dans les TSA. Implication du gène VIPR2, couvert par tous les différents CNV de cette région. Ce gène code pour le récepteur du peptide vasoactif intestinal (VIP) jouant un rôle de régulation de la transmission synaptique dans plusieurs structures cérébrales via le signal de l'AMP cyclique. (55,67)

Ces différentes études mettent en avant certaines caractéristiques des CNV. En effet, pour la plupart des *loci* identifiés, il s'agit de larges régions d'ADN recouvrant pour la plupart plusieurs centaines de Kb et donc un grand nombre de gènes. La physiopathologie de la schizophrénie étant en grande partie pour l'instant inconnue, il est proposé, pour chaque *loci*, des gènes candidats susceptibles de jouer un rôle dans la physiopathologie du trouble sans pourtant pouvoir affirmer leur association

individuelle. Par ailleurs, il est constaté, pour chaque locus associé, une variété de phénotypes neurodéveloppementaux différents recoupant les TSA, la DI ou l'épilepsie : La pléiotropie. On remarque également une pénétrance incomplète de ces variants, avec pour chaque variant, l'existence d'un certain nombre de contrôles asymptomatiques (porteurs sains).

Ces CNV sont individuellement des événements rares, touchant un faible pourcentage des cas de schizophrénie (5%) avec des tailles d'effet importants pour la plupart. Les études ayant mis en évidence ces premiers résultats manquent souvent de puissance pour apporter une vision globale de l'implication des CNV dans la schizophrénie. Elles rapportent les événements les plus fréquents avec l'effet le plus important. Dans le but d'obtenir une puissance suffisante pour mettre en évidence le maximum d'événements plus rares ou avec un effet plus modeste, est créé le *Psychiatric Genomics Consortium (PGC) CNV Analysis Group*. L'objectif est de rassembler des données, de centraliser et d'uniformiser les méthodologies, les contrôles qualités ainsi que les analyses statistiques. En 2017, le « *Schizophrenia Working Group du PGC* » publie ainsi une étude portant sur 41,321 sujets issus de 43 bases de données distinctes. (51)

Ainsi, huit *loci*, déjà impliqués ou reportés dans des études précédentes, ont montré une significativité à l'échelle du génome. Huit autres *loci* atteignent les critères pour une association probable dont 6 *loci* n'ayant pas été reportés auparavant. Certains CNV ont montré, sur le même modèle que pour NRXN1, des associations significatives avec des gènes dont les exons sont endommagés de façon récurrente par les CNV touchant la région chromosomique. (51) (Annexe III)

L'analyse des points de cassure montre pour quatre *loci* une récurrence significative des points de cassure des CNV. Certains *loci*, comme NRXN1, sont des

hot spots pour des CNVs avec des points de cassure non récurrents, l'analyse des pics d'association peut permettre l'identification d'éléments fonctionnels. (51)

La majorité des CNV identifiés dans l'étude sont médiés par NAHR, avec l'identification de duplications segmentaires flanquant les points de cassure. (51)

3.2.3 Identification de voies biologiques

L'identification de CNV spécifiquement associée à la schizophrénie est rendue difficile du fait de la rareté de tels évènements. L'identification de gènes spécifiques est complexifiée par la largeur des CNV, comprenant souvent plusieurs gènes. D'autres approches ont permis d'appréhender leur rôle de façon plus fonctionnelle. Walsh et al., en analysant les gènes endommagés par les points de cassure des CNV met en évidence une surreprésentation de gènes ayant un rôle dans le neurodéveloppement, dans la fonction synaptique et dans la signalisation glutamatergique.(52)

De même, Xu et al., en analysant les gènes contenus dans les CNV de novo, notent un enrichissement significatif dans des voies fonctionnelles impliquées dans le développement cérébral, l'activité GTPase et pour les protéines de liaison à l'ARN. (56)

Kirov et al., en étudiant l'association de CNV de novo avec la schizophrénie, retrouvent un enrichissement significatif en CNV de novo touchant des gènes dans la voie fonctionnelle de la Densité Post-Synaptique (PSD). Cet enrichissement est très fortement influencé par un enrichissement dans deux groupes de gènes plus petits GO (*Gene Ontology*) :

- ARC : (Activity-regulated cytoskeleton-associated protein), ayant un rôle dans l'architecture et la densité synaptique.
- NMDAR : (N Méthyl D Aspartate Receptor)
- En excluant ces deux groupes de gènes des analyses, il est retrouvé un enrichissement dans le groupe « *vesicle synaptic membrane* ». (58)

Malhotra et al., soutiennent également l'implication de gènes du neurodéveloppement et de la fonction synaptique dans la schizophrénie. Ils ne retrouvent pas de résultat significatif pour le trouble bipolaire. (57)

Marshall et al., dans leur étude large de l'implication des CNV dans la schizophrénie, ont pu étudier les voies biologiques dont les gènes sont enrichis en CNV. Pour les délétions, la majorité des groupes montrant un enrichissement significatif sont pour les composantes synaptiques et neuronales, avec en tête des associations, les groupes « *GO synaptic* » et « *ARC complex* » ainsi que les « gènes impliqués dans le système nerveux ou les phénotypes comportementaux chez le souris ». Ces trois groupes restent significatifs après correction tenant compte des recouvrements entre groupes de gènes. Pour les duplications, l'enrichissement était moindre avec un enrichissement significatif pour les gènes du groupe « *NMDA receptor complex* ».

Afin de mettre en lumière des sous réseaux de protéines synaptiques particulièrement touchés, un réseau d'interaction protéique a été créé en utilisant les groupes « *synaptique* » et « *ARC complex* ». Plusieurs sous réseaux sont ainsi mis en évidence : les molécules d'adhésion présynaptique, les protéines de structure post-synaptiques, les récepteurs glutamatergiques ionotropiques ainsi que la dystrophine et ses protéines d'interaction synaptique. (51)

Pocklington et al. dans une étude portant sur 5,745 cas et 10,675 contrôles ont montré un enrichissement en CNV pour les gènes à expression dans le système nerveux central, impliqués dans la neurotransmission inhibitrice de l'Acide gamma-aminobutyrique(GABA) et ont répliqué l'implication de gènes dans la transmission glutamatergique excitatrice (NMDAR et ARC). (68)

Ruderfer et al. en analysant les taux et les caractéristiques des CNV rares impactant les gènes parmi une grande banque de données d'exomes issus de la population générale (ExAC) , ont défini un groupe de gènes moins impactés par ces variants. Ils décrivent dans le cadre de la schizophrénie un plus grand impact des CNV affectant ce groupe de gènes en comparaison avec la population générale. Ils retrouvent une corrélation avec les gènes à contrainte évolutive pour les variants Faux sens et PTV. (69)

3.2.4 Relation avec les autres troubles du neurodéveloppement

Tous les CNV associés à la schizophrénie sont également associés à d'autres troubles neurodéveloppementaux comme les TSA et la DI. Ils peuvent également être associés à des malformations congénitales.

Les CNV associés spécifiquement associés à d'autres troubles du neurodéveloppement et non retrouvés dans la schizophrénie ont également un impact sur la schizophrénie. Rees et al. ont cherché à connaître l'impact des CNV spécifiquement associés à la DI sur la schizophrénie et qui n'auraient pas pu être identifiés en raison de la puissance trop limitée des études. Ils retrouvent un

enrichissement significatif parmi les cas de schizophrénie pour une large proportion de CNV associés à la DI. (70)

Kirov et al. ont analysé la fréquence et la pénétrance des CNV associés aux troubles du neurodéveloppement ou aux malformations congénitales. Ils retrouvent une pénétrance plusieurs fois supérieure pour les autres troubles du neurodéveloppement ainsi que pour les malformations congénitales en comparaison à la schizophrénie. L'analyse des CNV associés à la schizophrénie montrent des résultats similaires avec une pénétrance moindre pour la schizophrénie, donc ces CNV conduiront davantage à des phénotypes autres que la schizophrénie. (71)

3.2.5 L'impact des CNV chez les porteurs sains :

Les CNV associés aux troubles du neurodéveloppement sont également retrouvés dans la population générale. La présence de CNV associés à la schizophrénie ou aux TSA est cependant associée avec une altération des fonctions cognitives.

En effet, Stefansson et al. ont conduit une étude sur 167 porteurs sains de CNV associés aux TSA et à la schizophrénie issus d'une population Islandaise de 101,655 sujets. Le recueil des données concernant des tests cognitifs ont été analysés. Les porteurs de CNV neuropsychiatriques sains ont montré des scores significativement altérés en comparaison à la population contrôle, avec une altération moindre en comparaison des porteurs de CNV neuropsychiatriques atteints de schizophrénie. Les individus porteurs sains de CNV semblent donc présenter un phénotype cognitif intermédiaire. (72)

3.2.6 L'analyse d'une famille multiplex et la mise en évidence d'une translocation

D'autres stratégies de détection de variants en dehors des grandes cohortes cas contrôles ont permis d'apporter des résultats dans la détection de variants rares, c'est le cas notamment d'études portant sur des familles multiplex (comportant une agrégation de cas) ou de populations « isolées » géographiquement. En effet, Millar et al. ont étudié une grande famille écossaise comprenant un grand nombre de sujets atteints de troubles psychiatriques (schizophrénie, trouble schizoaffectif, troubles bipolaire). Une même anomalie structurelle a été retrouvée parmi les individus présentant un trouble psychiatrique : une translocation équilibrée (1 ;11)(q42.1 ; q14.3). Au sein du chromosome 1, deux gènes candidats ont été identifiés comme étant endommagés par les points de cassure au sein du chromosome 1 : DISC1 et DISC 2. (73) Dans une étude portant sur une population « isolée » du nord de la Finlande, une délétion en position 22q11.2 indépendante de celle précédemment identifiée dans la schizophrénie a également pu être reliée à la schizophrénie, identifiant un gène candidat potentiel : TOP3 β , une protéine qui, couplée avec la protéine *Fragile X Mental Retardation Protein* (FMRP), est impliquée dans la régulation des ARNm. (74)

3.3 Etudes de GWAS : variants communs

3.3.1 Identification de *loci* associés à la schizophrénie

La première étude de GWAS s'intéressant à la schizophrénie portait sur un nombre de cas et de contrôles limité à 479 cas et 2937 contrôles. Cette étude a permis d'identifier une première région chromosomique à proximité du gène ZNF804AF sur le chromosome 2. L'inclusion de cas de troubles bipolaires dans l'analyse a montré un renforcement de la significativité de l'association de cette région, indiquant donc la probable existence de facteurs de risque en commun entre les deux troubles. (75)

Par la suite, le développement technologique des techniques de séquençage ainsi que la baisse de leur coût a permis d'accroître la taille des échantillons ainsi que la puissance des études de GWAS pour la détection de variants communs. Ainsi, dans l'année qui suit (2009), Stefansson et al., sur un échantillon de 2663 cas et 13,498 contrôles, reportait 3 régions supplémentaires associées de façon significative avec la schizophrénie, impliquant notamment 5 marqueurs associés de façon significative au sein d'une région de 5Mb sur le bras court du chromosome 6 (6p21), correspondant à la région du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Cette association forte suggère donc l'implication de l'immunité dans la physiopathologie de la schizophrénie. Pour les deux autres régions ayant montré une association, deux gènes candidats sont reportés : NRG1 codant une protéine kinase se liant à la calmoduline post synaptique impliquée dans la voie glutamatergique, et TCF4 impliqué dans le développement cérébral. (76)

Par la suite, s'est mise en place une collaboration internationale afin de réunir des échantillons permettant d'atteindre des puissances suffisantes pour l'identification de *loci* de variants communs associés à la schizophrénie. Ainsi, en 2011, le *Psychiatric Genomics Consortium* (PGC) conduit une étude portant sur 9,394 cas et 12,462 contrôles avec un échantillon de réplication contenant (8,442 cas et 21,397 contrôles). Ils répliquent deux *loci* ayant déjà été reportés dans des études précédentes : la région du CMH ainsi que la région du gène TCF4. Ils mettent en évidence également 5 nouveaux *loci*. Cette étude confirme également un recoupement avec le Trouble bipolaire ainsi qu'un renforcement de l'association de certains *loci* lors d'une analyse intégrant un échantillon de patients atteints de Trouble Bipolaire. (77)

De nombreuses études ont permis de collecter d'autres *loci* associés à la schizophrénie dans les années suivantes. En 2014, le même groupe publie une étude portant sur 36,989 cas et 113,075 contrôles et identifient 128 SNP indépendants associés significativement à la schizophrénie localisée dans 108 *loci* distincts dont 83 n'avaient pas été impliqués lors d'études précédentes. Une minorité de variants sont prédits comme non synonymes, suggérant un impact dans la régulation de l'expression des gènes, plus que dans l'altération de la structure protéique. (78)

Li et al., dans une étude portant sur 7,699 cas et 18,327 contrôles avec un échantillon indépendant de réplication de 4,384 cas et 5,770 contrôles dans une population chinoise, ont permis de rajouter 30 nouveaux *loci* à ceux identifiés précédemment. Cette étude met en lumière un degré de convergence entre deux populations d'origine ethnique différente, tout en illustrant l'existence de *loci* spécifiques à une origine ethnique. (79)

Le PGC a continué d'augmenter la taille de leur échantillon au cours des années, la dernière publication en date (en prépublication) analyse 69,369 cas et 236,642 contrôles et retrouve une association significative pour 270 *loci*. Cette étude permet par ailleurs d'identifier un recoupement avec les gènes touchés par des variants rares délétères. (80)

3.3.2 Analyse d'expression tissulaire et cellulaire :

L'analyse de l'expression des variants communs en fonction de l'expression tissulaire ou cellulaire des gènes ou *loci* impliqués, retrouve une expression cérébrale des gènes et principalement dans les lignées cellulaires neuronales. (79)

L'étude de PGC de 2014, implique plus particulièrement les lignées neuronales du cortex et du striatum. Ils impliquent également les cellules de la lignée immunitaires notamment les lymphocytes B impliqués dans l'immunité acquise CD19 et CD20. (78)

Goudriaan et al. ont également impliqué le rôle de cellules gliales en reprenant les données issues d'un échantillon de la PGC. Ils retrouvent une association pour les groupes de gènes liés aux astrocytes ainsi que les oligodendrocytes. En revanche, ils ne retrouvent pas d'association avec les cellules de la microglie. (81)

La dernière étude de la PGC retrouve un signal fort pour les gènes à expression cérébrale. Au niveau cellulaire, ils décrivent un enrichissement fort pour les interneurons inhibiteurs du cortex cérébral ainsi que dans les neurones excitateurs du cortex cérébral et de l'hippocampe. Sur la base de données de groupes de gènes issus d'étude sur des souris, ils retrouvent un enrichissement dans les neurones du cortex inhibiteur, les neurones épineux moyens inhibiteurs du striatum.

L'enrichissement semble plus grand pour les neurones du cortex inhibiteurs ainsi que pour les neurones épineux moyens inhibiteurs du striatum. L'enrichissement le plus important est en lien avec les neurones glutamatergiques des couches profondes du cortex, de l'amygdale et de l'hippocampe. Il n'est pas retrouvé d'enrichissement pour les cellules gliales. (80)

3.3.3 Implication du Complexe majeur d'histocompatibilité :

L'association la plus fortement impliquée lors des premières études de GWAS correspond à la région du CMH qui recouvre plusieurs mégabases du chromosome 6 et contient un grand nombre de gènes, dont les gènes hautement polymorphiques du système des antigènes des leucocytes humains (HLA) codant des molécules présentatrices d'antigènes. Cette région correspond à une région de déséquilibre de liaison important. Une étude s'intéressant à l'implication de cette région dans le cadre de la schizophrénie, a impliqué un facteur du complément : C4. Les mutations retrouvées dans la schizophrénie impliquent une variabilité de l'expression cérébrale des isotypes de C4, C4A et C4B. L'association à la schizophrénie est retrouvée proportionnelle à l'expression de C4A, exprimée dans les neurones et notamment dans les dendrites, les axones et les synapses. C4 est impliqué dans l'élimination synaptique au cours du développement cérébral pouvant correspondre avec l'affinement cortical constaté ainsi que la réduction du nombre de structures synaptiques dans les neurones pyramidaux corticaux constatés chez les patients atteints de schizophrénie. L'adolescence et le début de l'âge adulte entraînent une élimination importante des synapses dans les régions d'association du cortex cérébral,

périodes au cours de laquelle la schizophrénie devient cliniquement apparente avec un déclin de la fonction cognitive. (82)

Il est par ailleurs retrouvé dans une étude du PGC portant sur l'expression cellulaire et tissulaire des gènes, une expression préférentielle des variants communs dans des lignées cellulaires de l'immunité, avec l'implication des Lymphocytes B impliqués dans l'immunité acquise. (78)

3.3.4 Autre voies biologiques impliquées : (Annexe V)

Les études d'enrichissement en variants communs s'intéressant aux GWAS ont mis en évidence plusieurs groupes de gènes d'intérêt. La première étude de PGC a ainsi montré un enrichissement dans les gènes pour lesquels l'ARNm est la cible du microARN 137 (MIR137). MIR 137 est impliqué dans la régulation de la neurogénèse de l'adulte ainsi que dans la maturation neuronale. (77)

L'étude du PGC de 2014 retrouve l'association de *loci* avec plusieurs gènes montrant un intérêt ; en particulier, le gène DRD2 (*Dopamine Receptor D2*), cible des traitements antipsychotiques actuels, ainsi que des gènes impliqués dans la signalisation glutamatergique, dans la plasticité cérébrale et pour les canaux calciques voltage dépendants. Ces deux derniers groupes ont montré une implication dans les études portant sur les variants rares. (78)

Li et al. dans leur étude de GWAS portant sur une population d'origine chinoise ont retrouvé un enrichissement pour les gènes « Régulation de la sécrétion d'insuline

par le peptide 1 Glucagon-like », ainsi qu'un enrichissement pour les voies de « la densité post-synaptique » et « des canaux calciques voltage dépendants ». (79)

La dernière étude de GWAS en date du PGC, retrouve un enrichissement important parmi les groupes de gènes liés à la fonction neuronale et particulièrement pour les gènes synaptiques notamment ceux du groupe post synaptique mais également des gènes impliqués dans la signalisation trans-synaptique et l'organisation synaptique. Il est également retrouvé un enrichissement parmi les *loci* significatifs pour les gènes à contrainte évolutive. L'analyse fonctionnelle de ces gènes est concordante avec l'enrichissement global, avec une surreprésentation de gènes à fonction synaptique en particulier post-synaptiques, les canaux calciques et chlorures voltages dépendants, les récepteurs métabotropiques (Glutamate et GABA), NMDAR, des gènes impliqués dans la signalisation trans-synaptique ainsi qu'un gène impliqué dans la fonction du complément. (80)

3.3.5 Recoupement des différentes voies biologiques avec différents troubles neuropsychiatriques :

Une analyse plus poussée des voies biologiques représentées par les gènes touchés par les variants communs a montré un recoupement fonctionnel entre différents troubles neuropsychiatriques étudiés (Schizophrénie, Trouble bipolaire, Episode dépressif majeur, TSA et DI), une association plus importante entre les voies biologiques est retrouvée pour la paire Schizophrénie/Trouble Bipolaire. Les groupes de gènes associés sont en lien avec les synapses neuronales, la méthylation d'histone, les voies de signalisation immuno-neuronales ainsi que les canaux

calciques voltage dépendants. Le résultat le plus significatif retrouvé pour la schizophrénie est retrouvé pour la densité post synaptique, concordant avec des résultats portant sur l'étude de variants rares. Il est également retrouvé une expression prénatale précoce (entre 13 et 24 semaines post conception) majorée notamment pour les gènes impliqués dans la méthylation des histones. Cette période correspond à une étape de vulnérabilité environnementale pour la schizophrénie, les processus épigénétiques peuvent influencer au cours de cette période sur le neurodéveloppement. (83)

3.3.6 Le recouplement avec les gènes touchés par des variants rares :

Lors de la 2^{ème} étude de GWAS, il est constaté un recouplement entre les gènes touchés par les variants communs et les gènes touchés par les variants rares de novo touchés dans la schizophrénie, les TSA et la DI. (78)

La dernière étude du PGC, a recherché un enrichissement en variants communs parmi les gènes impliqués dans la schizophrénie lors de la plus grande étude de séquençage d'exome en date : l'étude *The Schizophrenia Exome Sequencing Meta-analysis* (SCHEMA) (cf infra).

En analysant les 32 gènes identifiés (*False Discovery Rate* : FDR <0.05) touchés par des dURV (damaging Ultra rares variants) dans l'étude SCHEMA(84), il est retrouvé un enrichissement de ces gènes en variants communs associés à la schizophrénie. Il est également retrouvé un enrichissement dans les gènes touchés par des variants rares dans d'autres troubles du neurodéveloppement (DI et TSA).

L'utilisation des résultats issus d'études sur les variants rares pourrait ainsi permettre de prioriser certains variants communs issus d'études de GWAS. (80)

3.3.7 Score de risque polygénique (PRS) :

3.3.7.1 Origine et Explication du score :

Les avancées technologiques, ont permis le développement intensif des études de GWAS, permettant d'identifier des milliers de variants pour des centaines de pathologies. Cependant ces variants identifiés de façon significative n'expliquent qu'une faible part de de la variance génétique du phénotypique. Même pris collectivement, ils n'expliquent qu'une faible part de de l'héritabilité de la maladie. Une explication probable avancée est la taille d'effet très faible des variants communs contribuant aux pathologies complexes. Les critères rigoureux des études de GWAS ont ainsi identifié peu de polymorphismes de taille d'effet modeste de façon significative avec réplication. Cependant, on peut s'attendre à ce que les SNP situés dans la partie haute de la distribution des tests statistiques dans une étude de GWAS soient enrichis en signaux associés véritablement à la schizophrénie. (85)

Ainsi, dans une des premières études de GWAS s'intéressant à la schizophrénie, les chercheurs ont adopté une approche s'intéressant à l'héritabilité polygénique. Ils ont donc exploré la possibilité qu'il pourrait exister un grand nombre de variants (potentiellement des milliers) avec une taille d'effet faible, qui pourraient collectivement représenter une proportion substantielle de la variation dans le risque pour la schizophrénie. Ils ont ainsi sélectionné un groupe de SNPs indépendants (sans

déséquilibre de liaison) avec des p-values sous un seuil de significativité arbitraire (PT) (par exemple : $PT < 0.5$) dans un échantillon « découverte » cas contrôle, en émettant l'hypothèse qu'une proportion plus importante de variants jouant un rôle dans la schizophrénie sera détectée en augmentant le seuil de significativité. Il est ainsi créé un large groupe de SNP score dont on ne peut pas différencier les véritables allèles à risque des variants non associés (Faux positifs). Chaque SNP se voit attribuer un score (logarithme de leur OR). Il est ensuite créé un score de somme polygénique par individu (nombre de SNP identifiés dans l'échantillon découverte et pondérés par leur score respectif), appliqué dans un deuxième échantillon « cible » cas contrôle. Le score PRS permet de tenir compte de l'impact collectif des variants communs.

3.3.7.2 Application du PRS pour déterminer la variance expliquée par les SNP.

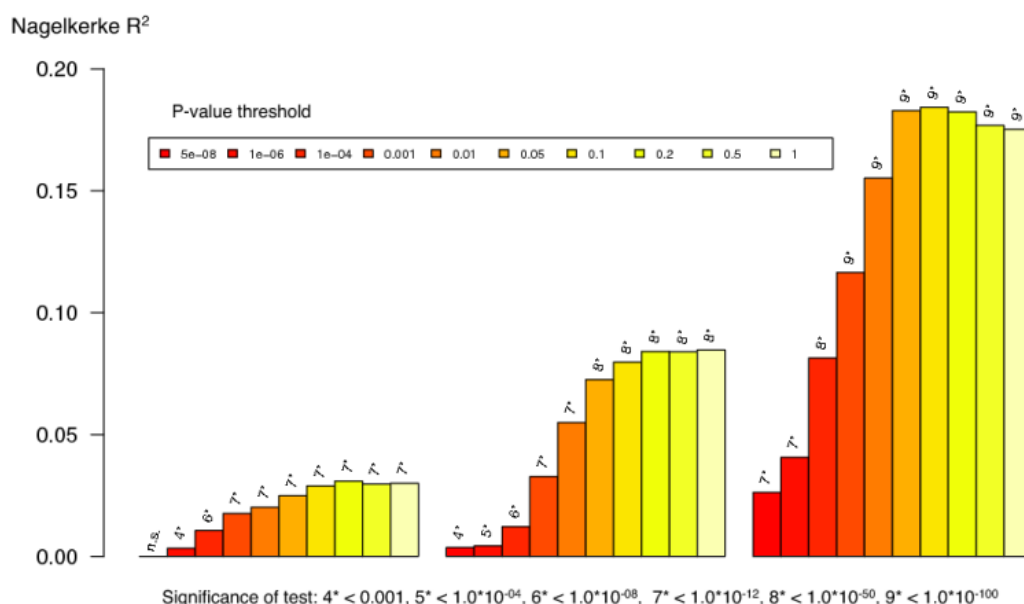


Figure 13 : Application du score PRS sur la prédiction de la variance du trouble. Schizophrenia Working Group PGC 2014.

La population cible est issue de la Molecular Genetics of schizophrenia. Le score PRS est calculé à partir des données de trois études de taille différente : (de gauche à droite) ISC(International Schizophrenia Consortium : 2,615 cas et 3,338 contrôles)

Il est constaté un enrichissement significatif des scores parmi les cas de schizophrénie dans un échantillon cible cas contrôle. Cet enrichissement augmente en augmentant le seuil de significativité. Pour un seuil de significativité arbitraire $P_T < 0.5$, le score ainsi défini sur un échantillon découverte (2176 cas et 1642 contrôles) et appliqué sur un échantillon cible (1146 cas et 1945 contrôles) explique environ 3 % de la variance. En utilisant l'échantillon de l'*International Schizophrenia Consortium* comme échantillon découverte, et des échantillons indépendants d'origine ethnique différente, on retrouve également un enrichissement significatif, avec un enrichissement moindre pour un échantillon d'individus avec des ancêtres africains américains.

Par ailleurs, cette même étude montre un enrichissement du score dans un échantillon cible cas contrôle composés de patients bipolaires. Il n'est pas retrouvé d'enrichissement pour des échantillons de divers troubles non psychiatriques étudiés.

Une simulation utilisant les résultats obtenus de la variance expliquée pour différents seuils arbitraires en faisant varier la fréquence allélique, la distribution des tailles d'effet et les déséquilibres de lien, permet d'estimer que la variation polygénique commune serait responsable d'un tiers de la variabilité de la schizophrénie. (86)

La variance expliquée par le PRS a évolué avec l'augmentation de la taille des échantillons de GWAS et avec l'inclusion d'échantillon d'origine ethnique différente. Ainsi, dans la dernière étude de GWAS en date, la proportion de la variance explicable par les variants SNP était estimée à 24%. Le score polygénique expliquait jusqu'à 7.7 % de la variance dans responsabilité pour la schizophrénie (pour un seuil de p value inférieur à 0.05) et les variants significatifs identifiés expliquaient 2.6 % de la variance. (80) (*figure 13: Schizophrenia Working Group PGC 2014 (78)*)

3.3.7.3 Application du score PRS

Le PRS manque pour l'instant de puissance pour prédire dans une population le risque de développer la schizophrénie, il ne représente donc pas à l'heure actuelle un outil prédictif utilisable en pratique clinique. Il a cependant montré un intérêt pour affiner certaines composantes de l'architecture génétique de la schizophrénie. En effet, l'application de ce score sur divers échantillons cas témoin, permet d'évaluer l'impact des variants communs identifiés pour la schizophrénie pour des phénotypes particuliers du trouble, pour d'autres troubles psychiatriques, neurodéveloppementaux, non psychiatriques ainsi que des traits cognitifs. Mistry et al. ont publié une méta-analyse reprenant les différentes études ayant étudié le PRS de la schizophrénie. (87)

Concernant les symptômes de la schizophrénie, il semble que des scores de PRS plus élevés soient associés avec d'avantage de symptômes négatifs. En revanche, il n'est pas retrouvé d'élément en faveur d'un score plus élevé pour les individus ayant présenté des symptômes psychotiques positifs.

Concernant les aspects cognitifs, un score PRS plus élevé est associé avec des déficits cognitifs plus importants de l'enfance aux patients plus âgés, avec des résultats inconstants concernant les domaines de la cognition impactés.

Concernant les autres troubles psychiatriques, un score PRS augmenté est retrouvé dans les cas de trouble bipolaire ainsi que pour les troubles dépressifs et les troubles anxieux. Un score majoré est retrouvé dans le cas de troubles schizo-affectifs

en comparaison aux troubles bipolaires. Il n'est pas retrouvé d'association forte avec les TSA ni avec le TDAH.

Un score PRS de la schizophrénie plus élevé a également été retrouvé pour des pathologies non psychiatriques comme le diabète, la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn. Cependant ces résultats ne concordent pas tous en fonction des études.

Ces résultats devraient se préciser avec l'évolution des scores PRS sur des échantillons plus importants. (87)

3.3.7.4 Score PRS : interaction entre variants rares et communs

Le score PRS a montré également un intérêt dans l'étude de l'interaction entre des variants communs avec les variants rares, et en particulier les CNV dont le rôle a été identifié plus précocement au cours des études avec des associations fortes et significatives pour un certain nombre d'entre eux.

Tansey et al. en 2016, a rapporté une augmentation du score PRS parmi les cas portant des CNV associés à la schizophrénie par rapport aux contrôles (6005 cas et 5423 contrôles). En effet, même parmi le faible nombre de porteurs de CNV, le PRS permettait de distinguer significativement les individus avec et sans schizophrénie. Cette augmentation du PRS a été constatée également pour les porteurs de CNV possédant des OR élevés. La caractéristique du PRS pour différencier entre les cas et les contrôles chez les individus porteurs de CNV n'explique qu'une faible partie de la variance (environ 0.1). Il pourrait à l'avenir permettre, avec l'augmentation de la puissance du score pour capturer la variance, de prédire les conséquences

phénotypiques psychiatriques de ces variants rares à effet large avec une pénétrance incomplète et marqués par la pléiotropie. Il semble peu probable que le score PRS seul puisse atteindre un pouvoir discriminatif suffisant, mais la combinaison avec des endophénotypes ou des mesures (d'imagerie, de cognition ou de développement social) pourrait augmenter la puissance de prédiction. Les résultats de cette étude suggèrent que les cas porteurs de CNV ne forment pas un sous-groupe avec une physiopathologie distincte liée à une mutation distincte et que les individus possédant des mutations à effet large auront des effets médiés par des processus partagés avec des cas ne possédant pas cette mutation. Ils orientent vers un modèle avec un seuil polygénique où le trouble résulte d'une accumulation de facteurs de risque suffisants pour dépasser un seuil de responsabilité pour le trouble. (88)

Bergen et al. en 2019 ont conduit une étude portant sur 21,094 cas et 20,227 contrôles portant sur l'interaction entre le score PRS et les CNV. Ils ont montré que les cas portant des CNV à risque pour la schizophrénie ont un PRS moins élevé que les cas ne portant pas de CNV à risque. Le score de PRS tout en restant supérieur aux contrôles, diminue proportionnellement avec l'augmentation de l'effet du CNV. Le score est particulièrement diminué pour les deux CNV avec les OR les plus élevés (22q11.2del et 3q29del). En étudiant tous les cas avec des délétions larges et tous les cas avec une charge totale en CNV augmentée, le PRS était également diminué, mais ne montrait pas de résultat significatif après retrait des CNV précédemment associés à la schizophrénie. En considérant les cas avec délétions larges et les cas avec une charge en CNV augmentée, la relation avec le PRS montre un modèle additif (le risque pour la schizophrénie étant capturé en faisant la somme de ces deux types de risque génétique). En revanche, en examinant les CNV de façon individuelle la relation semble plus complexe : l'augmentation du PRS a moins d'influence sur le risque de

schizophrénie sur les porteurs de CNV avec un large effet que chez les porteurs de CNV avec des effets faibles ou modestes. (89)

Concernant l'étude individuelle de certains CNV, seule la microdélétion 22q11.2, a pu faire l'objet d'études complémentaires concernant les contributeurs génétiques de risque de développer une schizophrénie en présence de la délétion 22q11.2. Dans une étude portant sur 519 sujets porteurs de la délétion 22q11.2 (259 sujets atteints de schizophrénie et 260 sujets non psychotiques), le score PRS est retrouvé augmenté chez les porteurs de la délétion atteints de schizophrénie en comparaison aux porteurs de la délétion sans schizophrénie, avec une estimation de la variance expliquée par le PRS de 5.2% en cas de délétion 22q11.2. Le score PRS est inférieur chez les patients atteints de schizophrénie porteurs de la délétion en comparaison aux patients atteints de schizophrénie non porteurs. De façon intéressante, il est également retrouvé une augmentation en variants nucléotidiques rares affectant le groupe de gènes ARC parmi les patients atteints de schizophrénie porteurs de la délétion en comparaison des porteurs de la délétion non atteints, mais ce résultat n'apparaît pas significatif après correction statistique pour les tests multiples. (90) Concernant la microdélétion 22q11.2, une étude avait déjà étudié l'implication de l'association d'autres CNV rares pour les porteurs de la délétion. Ils rapportent une augmentation significative des duplications rares dans les gènes impliqués dans la fonction neuronale ainsi qu'une augmentation significative des délétions rares exoniques chez les patients atteints de schizophrénie. (91)

Ces premières études d'interaction entre deux types de variants sont cruciales pour la compréhension globale du risque génétique de la schizophrénie. Ces études ont été réalisées sur des sujets contrôles sains, sans intégrer la variété de troubles neurodéveloppementaux associés aux CNV. Ces études n'ont pas non plus permis

d'intégrer les variants nucléotidiques rares identifiés récemment ni l'impact environnemental.

3.4 Variants rares ponctuels détectés par Séquençage haut débit

La découverte du rôle des CNV dans la schizophrénie a poussé les recherches grâce au développement du séquençage de l'exome vers la recherche de mutations ponctuelles rares possédant également des effets individuels importants.

3.4.1 Etudes portant sur les variants de novo

Les premières études s'intéressant aux points de mutation rares se sont penchées sur les mutations de novo (DNM) en étudiant des cas de schizophrénie sporadiques.

3.4.1.1 Enrichissement en DNM altérant les protéines

En 2011, Girard et al. (92) et Xu et al. (93) ont conduit les premières études d'analyse de l'exome dans le cadre de la schizophrénie. Ils ont rapporté un large excès de DNM dans les cas, avec une augmentation du taux prédominant pour les mutations potentiellement délétères. Ces études portaient sur un nombre réduit de cas : 14 cas et 53 cas respectivement. Xu et al. dans une étude portant sur 231 cas sporadiques a confirmé l'augmentation du taux de mutations provoquant la perte de fonction parmi les cas, *Loss of Function* (LoF). Cette étude a montré une corrélation entre la survenue de DNM et l'âge paternel à la naissance. (94)

Par la suite, l'analyse d'échantillons plus importants a eu tendance à confirmer cet excès en DNM parmi les cas mais de façon bien moindre que ce qui était décrit

initialement. Cet enrichissement semble bien moins important que celui observé pour d'autres troubles du neurodéveloppement comme les TSA et la DI. Howrigan rapportent une augmentation significative mais modeste du taux de DNM avec un Rate-Ratio (RR) de 1.08 en comparaison aux contrôles en non significatif en comparaison à un modèle prédictif (RR=1.02). Ils retrouvent un enrichissement pour les variants PTV (significatif avec un RR = 1.18 par rapport à un modèle prédictif ; non significatif par rapport aux contrôles avec RR=1.11) et un enrichissement significatif en variants faux sens (avec un RR entre 1.06 et 1.09). (95,96)

3.4.1.2 Un enrichissement majoré parmi les cas présentant des troubles cognitifs

Fromer et al. dans une étude portant sur 623 trios ont rapporté une surreprésentation en mutations LoF de novo parmi le groupe de patients présentant les niveaux scolaires les plus faibles, suggérant l'importance des troubles cognitifs dans l'apparition des mutations de novo. De plus, il a été constaté un excès de mutations de novo délétères dans les cas de TSA avec des scores de QI abaissés. (96)

L'étude d'Howrigan et al. portant sur 1695 trios se sont intéressés au rôle des troubles cognitifs sur le taux de DNM. Dans l'échantillon de l'étude, les performances cognitives ne sont pas disponibles pour une part importante des patients. Cependant les données disponibles montrent un enrichissement modeste en DNM Faux Sens parmi les cas présentant des scores abaissés en attention soutenue (Rate-ratio = 1.11) ainsi qu'un enrichissement en DNM PTV pour les cas avec des scores dans les

fonctions exécutives plus bas (Rate-ratio = 1.39). Cet enrichissement augmente en restreignant l'analyse aux gènes exprimés dans le cerveau ainsi que pour les gènes avec une contrainte évolutive élevée. Ces résultats appuient le fait que les taux élevés de DNMs parmi les cas index est en partie le reflet de troubles cognitifs prémorbides.(95)

3.4.1.3 Analyse du rôle des variants de novo synonymes

Takata et al. se sont intéressés à la contribution de mutations de novo synonymes dans les éléments génétiques régulant l'épissage dans les TSA et la schizophrénie. Ils rapportent, pour ces deux troubles, un enrichissement significatif en DNM synonymes à proximité de 30pb des sites d'épissage exoniques (Pour TSA : OR = 1.96 ; Pour la schizophrénie : OR = 1.53). Pour TSA, ils confirment un enrichissement des sites régulateurs des sites d'épissage exoniques dans un échantillon plus large. Concernant la schizophrénie, ils décrivent un enrichissement significatif dans les sites hypersensibles à la DNase 1 (DHS) dans les gènes exprimés dans cortex frontal. Il s'agit de sites de chromatine ouverts accessibles aux protéines telles que les facteurs de transcription. La contribution des DNM synonymes est décrite comme comparable aux DNM LoF et bien plus importante que pour les DNM faux sens. Ils reportent par ailleurs un gène candidat d'intérêt, SETD1A, touché par une mutation synonyme ainsi que des mutations LoF. (97)

Howrigan et al. ne retrouvent pas d'enrichissement en variants synonymes dans les 30 pb à proximité des sites d'épissage ni dans les sites hypersensibles à la DNase 1 comme retrouvé dans l'étude précédente. Cependant, il est retrouvé un

enrichissement significatif pour les mutations synonymes dans les 60 pb à proximité des sites d'épissage dans les cas (x1.29). (95)

3.4.1.4 Le rôle de l'hérédité récessive

Rees et al. dans une étude portant sur 604 trios, s'intéressent au rôle de variants récessifs non synonyme : Homozygotes et hétérozygotes composites. En effet, une part d'héritabilité récessive a été identifiée dans les TSA. De plus, certaines études suggèrent que les cas de schizophrénie sont enrichis dans la descendance de parents consanguins (98,99). Certaines études observent un excès d'autozygotie (segments d'ADN identiques provenant d'un même descendant, reflétant un degré de consanguinité) à l'échelle du génome chez les patients schizophrènes, ces résultats ne sont pas constants en fonction des études (100–102). Il n'a pas été montré, dans l'étude, d'excès de charge en génotypes récessifs à l'échelle du génome ou à l'échelle des gènes. Une association a été trouvée pour un excès de génotypes hétérozygotes composites non synonymes rares (MAF <1%) dans les gènes des canaux sodiques voltage dépendants ainsi que dans les gènes pour les protéines interagissant avec ces canaux, ces mêmes protéines sont également enrichies en DNM LoF. L'enrichissement initial retrouvé pour les canaux sodiques voltage dépendant n'a pas été répliqué dans un échantillon large cas contrôle. Ce modèle d'hérédité semble avoir un impact modéré dans la schizophrénie. (103)

3.4.1.5 Expression temporelle et tissulaire des gènes touchés

Xu et al. dans leur échantillon de 231 cas sporadiques ont trouvé une surreprésentation de DNM affectant le cortex préfrontal dorsolatéral et l'hippocampe et ce, particulièrement pour des gènes exprimés dans la période prénatale. Ils identifient également un partage avec des gènes identifiés dans les TSA. Les gènes à expression prénatale impliquent le remodelage de la chromatine, le transport nucléaire, le contrôle de la transcription, la translation et la dégradation protéique. Cette expression semble prépondérante pour la période du premier et du deuxième trimestre de grossesse. Ils identifient également parmi ces gènes à expression prénatale une surreprésentation de gènes cibles de microARN (miRNA) (hsa-mir-367 et hsa-mir-1244). Les miRNA jouent un rôle dans la régulation de l'expression génique en post-transcriptionnel en régulant la traduction des ARNm en protéines. (94)

Gulsuner et al., en combinant les gènes endommagés par les CNV, les indels et les SNV de novo, mettent en évidence une expression significativement plus importante pour les cas dans les gènes du cortex frontal lors du développement fœtal et plus spécifiquement dans le cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral. Une analyse en réseau permet de mettre en évidence des gènes impliqués dans la migration neuronale, la migration synaptique, la signalisation et la prolifération cellulaire, la régulation transcriptionnelle et le transport synaptique.(104)

3.4.1.6 Analyse de l'enrichissement par groupes de gènes

Fromer et al. dans une étude portant sur 623 trios mettent en évidence une surreprésentation de mutations de novo parmi les protéines post synaptiques comprenant les protéines des groupes ARC et NMDAR intervenant dans la régulation des fonctions synaptiques glutamatergiques impliquées dans la cognition. Ces groupes de gènes ont été précédemment impliqués par les études sur les CNV. Ils mettent en évidence également une surreprésentation des gènes cibles de la protéines FMRP ainsi que les gènes de l'assemblage des filaments d'actine très impliqués dans la fonction synaptique. Ils constatent, par ailleurs, un recoupement avec les gènes touchés par des DNM LoF dans les TSA et la DI. Les statistiques d'enrichissement sont cependant moindres que pour ces deux troubles du neurodéveloppement précoce. (96)

Takata et al. dans une étude portant sur 231 trios mettent en avant un enrichissement en gènes intolérants aux variants génétiques PTV ou Faux Sens dans les cas (classifiés selon le score Residual Variation Intolerance Score : RVIS (105)) parmi les gènes touchés par des mutations de novo dans l'étude en question ainsi que dans les études sur les DNM précédentes. Il est retrouvé un enrichissement en gènes « régulateurs de la chromatine ». Ils identifient un gène candidat touché par plusieurs variants LoF : SETD1A. (106)

McCarthy et al. dans une étude comparant 53 trios comprenant des cas sporadiques et des cas familiaux, retrouvent une surreprésentation de gènes intolérants aux mutations fonctionnelles touchés par les variations non-sens et Faux Sens . Ils rapportent des DNM dans des gènes modificateurs de la chromatine ainsi qu'un recoupement avec les gènes touchés par des DNM dans les TSA et la DI.(61)

Howrigan et al, dans une étude portant sur 1695 trios trouvent un enrichissement pour les gènes dont l'ARNm est cible des protéines régulatrices actives dans les synapses (FMRP, RBFOX, CELF4). (95)

3.4.2 Apport des études cas contrôle

Une autre approche pour la détection de variants avec effets importants associés à la schizophrénie est la comparaison entre des échantillons de cas et de contrôle.

3.4.2.1 La mise en évidence de variants ultra rares (URV)

Need et al. dans une première étude portant sur 166 cas analyse la contribution de variants modérément rares avec des effets importants (étude construite afin de pouvoir détecter des variants avec MAF entre 1 et 5% et des Risques Relatifs entre 2 et 6), variants non détectés par les études de GWAS portant sur les variants communs. Aucun variant n'a montré d'association significative, suggérant un risque substantiel apporté par des variants plus rares. (107)

Purcell et al. dans une étude portant sur un échantillon de 2,536 cas et 2,543 identifient un enrichissement en variants en variants rares PTV (MAF < 0.1%) mais également pour les singletons (apparaissant de façon unique dans l'étude) et pour les variants moins rares (MAF < 0.5%). Ils décrivent également un enrichissement pour les variants rares (MAF < 0.1 %) en élargissant aux variants Faux Sens prédits pour

endommager les protéines. Cet enrichissement suggère une charge polygénique en variants rares. (108)

Genovese et al. dans une étude portant sur 4,946 cas et 6,262 contrôles, analysent l'impact des URV présents chez des individus uniques de l'échantillon. Ce groupe de variants est très enrichi en mutations récentes en comparaison à des variants moins rares, et donc peu soumis à des pressions de sélection. Ils constatent un enrichissement en URV PTV ainsi qu'en URV Faux Sens prédits comme altérant la fonction protéique. Ces deux classes de variants sont réunis sous le terme d'URV (*damaging ultra rare variants*). Il existe un enrichissement en dURV dans les cas de 7%, issu de plusieurs classes de variants différents, soit une augmentation de 0.25 dURV par patient sur un fond de 4 dURV par personne. En comparaison, les dDNM (DNM ayant les mêmes critères) montre une augmentation d'environ 0.03 dDNM par patient. Ils suggèrent donc que l'augmentation des dURV est principalement héritée. Cependant la faible fréquence allélique de ces variants suggèrent en moyenne qu'ils ne sont vieux que de quelques générations. (109)

3.4.2.2 Un impact mineur de l'hérédité récessive

Ruderfer et al. se sont intéressés à l'impact de l'héritabilité récessive à travers une étude portant sur 9,388 cas et 12,426 contrôles. Dans le même sens que l'étude sur l'héritabilité récessive portant sur une étude de trios (103), il n'a pas été montré d'excès d'homozygotie (ROH : Runs of Homozygotie), ni d'excès de génotypes homozygotes ou hétérozygotes composites. Les conclusions de cette étude sont pondérées en fonction des caractéristiques ancestrales et de la population dont est

issue l'échantillon pour lesquelles le taux d'homozygotie peut varier. L'utilisation de populations avec des taux de consanguinité supérieurs peut faire augmenter la fréquence des événements et donc le pouvoir de détection d'un enrichissement. (110)

3.4.2.3 Analyse des groupes de gènes

Les études cas contrôles, sans pouvoir identifier de gène unique spécifique altéré par les variants dURV, ont pu identifier des groupes de gènes spécifiques de voies biologiques ou de tissus impactées par de tels variants. L'enrichissement retrouvé est prononcé dans les gènes à expression cérébrale et plus particulièrement pour l'expression neuronale. (108,109)

Il est retrouvé un enrichissement parmi les gènes soumis à une forte contrainte évolutive (« missens constraint » et « LoF intolérant »).(109,111)

De plus, les groupes de gènes impliqués dans la fonction synaptique ont montré une association pour les variants dURV : groupes PSD-95 (Densité post Synaptique), ARC et NMDAR. Ces groupes de gènes avaient déjà été identifiés lors d'études portant sur les CNV et les mutations de novo. (108,109)

Les groupes de gènes dont l'ARNm est la cible de protéines de actives au sein des synapses (FMRP, RBOFX et CELF4) montrent un enrichissement. Ces groupes de gènes semblent expliquer une large fraction de l'enrichissement en dURV (collectivement 70%) et sont les témoins d'une expression génique principalement synaptique. (108,109,111)

Certaines voies, retrouvées dans les études de GWAS ont également montré une association de façon inconstante selon les études. C'est le cas des groupes de gènes pour les canaux calciques voltage dépendants(108) ainsi que les gènes dont l'ARNm est cible du MIR137. (109)

Les analyses par groupes de gènes permettent également d'identifier un enrichissement parmi les gènes identifiés pour les troubles du neurodéveloppement et la DI liée à l'X. (109)

On observe donc un recoupement entre les groupes de gènes identifiés parmi différents types d'études s'intéressant aux variants rares : études de trios, études de CNV et études cas contrôle.

3.4.3 Etudes associant les données d'études cas contrôle et d'études de trios

Il est retrouvé un recoupement entre les gènes touchés par des mutations rares de novo et les gènes retrouvés lors d'études cas témoin. Il a donc été possible de combiner les résultats issus de différents modèles au sein de méta-analyses afin d'augmenter la puissance des études. (112)

3.4.3.1 L'identification de nouveaux groupes de gènes

La réunion de différents modèles d'études portant sur les variants rares, ont permis la reproduction de groupes de gènes déjà impliqués au cours d'études précédentes, comprenant :

- Gènes soumis à une forte contrainte évolutive
- Les groupes de gènes de la densité post synaptique dont ARC et NMDAR.
- Les gènes de canaux calciques voltage dépendants
- Les gènes dont l'ARNm est la cible de FMRP.
- Les groupes de gènes à expression cérébrale et particulièrement le cortex frontal.
- Les groupes de gènes à risque connus dans les TSA et les troubles du neurodéveloppement.
- Les groupes de gènes identifiés lors d'études de GWAS, à l'exception des gènes de l'immunité.

D'autres groupes de gènes ont été identifiés : Les gènes du cytosquelette ainsi que les gènes impliqués dans la modification et l'organisation de la chromatine.

3.4.3.2 L'identification d'un premier gène associé à la schizophrénie : SETD1A

Singh et al. dans une première étude, combine les résultats issus de l'analyse d'un échantillon de 4,264 cas, 9,343 contrôles et 1,077 trios. En intégrant les données issues des deux modèles d'études, ils parviennent à identifier un premier gène associé de façon significative avec la schizophrénie : SETD1A (OR = 37.6). Ce gène est touché à la fois par des variants LoF de mécanismes différents, hérités et de novo. Les patients touchés par ces mutations présentent également des troubles des apprentissages comorbides. Les variants rares LoF touchant ce gène sont retrouvés

dans d'autres troubles du neurodéveloppement sévère. La fréquence d'apparition de ces mutations sont rares, elles semblent toucher environ 0.13% des cas. Le gène SETD1A fait partie des gènes avec une forte contrainte évolutive (les variants LoF dans la population sont rares au sein de ce gène). Il code pour une méthyltransférase qui catalyse la méthylation des résidus Lysine dans l'histone H3 et donc régule la transcription en ciblant la méthylation des histones. (112)

3.4.3.3 La part de la DI comorbide

Singh et al. dans une deuxième étude combinant les données issues de données portant sur des variants rares d'études cas contrôles (4,133 cas et 9,274 contrôles), et de trios(1,077 trios) ainsi que les résultats portant sur les CNV (6,882 cas et 11,255 contrôles) s'est intéressé à la contribution des variants rares dans la schizophrénie en fonction de la présence d'une DI comorbide. Les cas de schizophrénie présentant une DI comorbide montrent un taux de mutations rares endommageant les protéines significativement plus élevée parmi les gènes à forte contrainte évolutive, en comparaison aux cas de schizophrénie sans DI. Cet enrichissement prédomine sur les gènes impliqués dans les troubles du neurodéveloppement. Le retrait de ces gènes de l'analyse confirme toutefois la persistance de l'enrichissement en cas de DI comorbide. Les variants rares dans la schizophrénie semblent donc particulièrement associés avec la DI comorbide.

L'analyse portant sur un groupe de patient avec schizophrénie sans DI retrouve cependant la persistance d'un enrichissement en variants endommageant les protéines.

Ces résultats sont concordants avec une hypothèse selon laquelle les variants LoF dans les gènes soumis à une contrainte évolutive résultent en spectre de résultats neurodéveloppementaux avec une charge en mutations plus importante dans les DI et moindre dans les TSA, correspondant à un gradient neurodéveloppemental indexé par le degré d'altération cognitive, l'âge de début et la sévérité. (113)

3.4.3.4 L'identification de plusieurs autres gènes associés à la schizophrénie

Singh et al. dans une large méta-analyse (actuellement en prépublication) issue d'un travail collaboratif pour analyser les séquences de nombreuses études : SCHEMA, analysent les séquençage de l'exome issus de 24,248 cas et 97,322 contrôles.

Cette étude retrouve une association significative en dURV (Minor Allele Count : $MAC \leq 5$) dans 10 gènes, faisant partie des gènes les plus soumis à une contrainte évolutive du génome. Ils sont touchés par plusieurs types de variants, PTV, Faux sens délétères et de novo. Ces gènes ont différentes annotations fonctionnelles :

- Transport d'ion : CACNA1G, GRIN2A, and GRIA3
- Migration et croissance neuronale : TRIO
- Régulation de la transcription : SP4, RB1CC1, and SETD1A
- Transport nucléaire : XPO7
- Ubiquitine Ligase : CUL1, HERC1

Le gène GRIN2A code notamment une sous unité du récepteur NMDA, soutenant ainsi l'hypothèse glutamatergique de la schizophrénie.

Pour ces 10 gènes identifiés, 0.86 % des patients sont porteurs de variants d'URV, 35 % des mutations sont de novo. L'étude reporte également 22 gènes supplémentaires avec FDR < 5% apparaissant comme des candidats importants pour de futures études. (Annexe IV)

En analysant la contribution des variants touchant ces gènes dans le DD et la DI : un signal en PTV de novo n'était retrouvé que pour 1 gène sur les 10, SETD1A. Parmi les 22 gènes supplémentaires, 6 gènes étaient associés aux DD et DI et 3 gènes étaient associés aux TSA. Les gènes partagés suggèrent au moins une contribution de processus sur le développement cérébral précoce qui prédisposent à la schizophrénie. Une majorité de gènes n'étant pas partagés, ils peuvent fournir des informations sur d'éventuelles voies spécifiques à la schizophrénie.

Par ailleurs 3 des 10 gènes associés à la schizophrénie dans l'étude étaient associés aux DD et à la DI via des mutations Faux sens, alors que le signal pour la schizophrénie était essentiellement porté par des mutations PTV. Les mutations Faux sens dans ces gènes sont réunis dans des domaines spécifiques et sont associés à des troubles du neurodéveloppement ou des troubles syndromiques sévères associés à des troubles cognitifs, suggérant un impact différent selon le type de variant.

Pour finir, en supprimant les 32 gènes impliqués dans l'étude, il demeure un enrichissement significatif en d'URV parmi les gènes à forte contrainte évolutive (OR = 1.23) suggérant que d'autres gènes restent à découvrir. (84)

Il est intéressant de noter, qu'une étude de grande ampleur s'intéressant aux URV s'est intéressée à l'implication de tels variants dans le cadre du trouble bipolaire.

Palmer et al. a ainsi conduit une étude portant sur 13,933 patients bipolaires de type 1 et 2 et sur 14,422 contrôles. Il a été retrouvé un enrichissement significatif en URV PTV dans les gènes à forte contrainte évolutive pour les troubles bipolaires de type 1 et 2, cet enrichissement semble en comparaison moindre que dans le cadre de la schizophrénie. Il est également retrouvé un enrichissement en variants Faux sens dans les gènes à forte contrainte évolutive dans le cadre du trouble bipolaire de type 2. Dans l'analyse des groupes de gènes enrichis, on retrouve un enrichissement parmi les gènes identifiés dans l'étude SCHEMA. Il n'a pas été retrouvé de gène spécifiquement enrichi dans le cadre du trouble bipolaire. Cependant en combinant les données avec celles de l'étude SCHEMA, un gène a pu être associé avec le trouble bipolaire et la schizophrénie : le gène AKAP 11, codant pour *A-Kinase Anchoring Protein 11* qui interagit avec le gène GSK3B, identifié comme une cible du traitement par Lithium. (114)

3.4.4 Etude d'exome portant sur les CNV :

Sziatkiewicz et al. dans une étude portant sur 4,913 cas et 6,188 contrôles ont étudié l'impact des CNV monogéniques rares sur le risque de schizophrénie. En effet, les techniques d'array n'identifient pas les petits CNV (<10kb) et sont peu spécifiques pour les CNV entre 10kb et 100kb. Le séquençage de génome est pour l'instant trop coûteux. Le séquençage de l'exome permet en revanche d'identifier les CNV impactant les exons et peut être utilisé pour identifier des CNV plus petits affectant des gènes uniques. L'utilisation de l'exome permet une bonne concordance avec l'identification des CNV par technique array et permet d'intégrer un grand nombre de CNV supplémentaires. Il est montré un excès significatif en CNV détectés par

séquençage de l'exome dans les cas par rapport aux contrôles ainsi qu'un excès significatif en CNV monogéniques (pour les duplications et les délétions). Il n'est pas identifié de gène unique associé. Une analyse des groupes de gènes précédemment impliqués dans la schizophrénie, a identifié en excès de délétions monogéniques dans 11 groupes sur 21 mais ne survivant pas à la correction d'analyse multiple. L'impact des CNV multigéniques est plus important sur les groupes de gènes avec 6 groupes de gènes significatifs. Toutefois, les groupes de gènes touchés sont partagés entre les CNV mono et multigéniques. Par ailleurs, il existe des groupes de gènes touchés enrichis uniquement en CNV monogéniques notamment les groupes de gène canaux calciques et touchés par les DNM LoF, pouvant suggérer les CNV monogéniques comme des variants rares à contribution large supplémentaires à rechercher lors d'études de séquençage de l'exome.(115)

3.4.5 Autres modèles d'études ayant impliqué des gènes candidats :

Des études portant sur des agrégations de cas au sein de familles multiplex ont également permis l'implication de gènes candidats. Une étude portant sur une famille Islandaise présentant de nombreux membres atteints de schizophrénie, de trouble schizoaffectif ou de trouble bipolaire a permis d'identifier un variant rare non totalement pénétrant. En effet, en réalisant une analyse du génome sur les membres de cette famille, une mutation non sens sur RBM12 a montré une association avec les membres touchés par un trouble psychiatrique. Ces résultats ont ensuite pu être reproduits sur une deuxième famille portant une deuxième mutation tronquante associée à des troubles psychotiques sur ce même gène. Il s'agit d'une protéine exprimée dans le cerveau notamment en période prénatale et déjà associée avec les TSA. (116) Les

études sur les familles multiplexes sont difficiles à mettre en œuvre en lien avec la difficulté à pouvoir accéder aux informations concernant tous les membres affectés. Elles peuvent cependant présenter un intérêt en identifiant des gènes candidats avec un effet potentiellement fort dans des groupes d'individus restreints. Une étude portant sur 9 familles multiplexes, a permis d'identifier plusieurs gènes candidats, dont SHANK 2 (protéine d'échafaudage de la densité post-synaptique) et SMARCA1 (un régulateur transcriptionnel impliqué dans le développement neuronal et la signalisation neuronale). (117)

3.5 Cas clinique

Il s'agit d'un patient de 20 ans atteint de schizophrénie ultra-résistante.

Dans son histoire de vie, on retrouve un accouchement et une grossesse s'étant déroulées sans particularité, on ne retrouve pas d'évènements traumatiques dans l'enfance. On ne retrouve pas de retard dans les acquisitions, le parcours scolaire montre de bons résultats. Le patient vit au domicile de ses parents avec son petit frère.

Dans ses antécédents personnels, on retrouve une chirurgie des dents de sagesse ainsi qu'un épisode de purpura rhumatoïde à l'âge de 16 ans.

Les antécédents familiaux ne retrouvent pas d'antécédent psychiatrique.

Le début des troubles remonte à l'âge de 16 ans, à la suite de consommations de cannabis pendant les vacances d'été. Les parents rapportent un repli sur soi, un apragmatisme, des troubles de la mémoire ainsi qu'une anxiété en lien avec la foule.

Un traitement par ALPRAZOLAM est alors initié avec apaisement de la symptomatologie.

Peu de temps après la rentrée en classe de 1^{ère}, le patient développe un syndrome de persécution à la suite de l'ingestion de cannabis. Une prise en charge pédopsychiatrique est alors initiée avec la mise en place d'un traitement par RISPERIDONE (augmentation de la dose jusqu'à 8mg par jour pendant près d'un an). La symptomatologie s'aggrave de façon progressive. On note alors une symptomatologie positive riche avec des hallucinations auditives, des éléments délirants à thématique multiple (persécution, mystique, de grandeur) de mécanisme polymorphe (interprétatif, intuitif et hallucinatoire). Par ailleurs, on retrouve une désorganisation du cours de la pensée avec des barrages, des fadings, une pensée diffluente. Il est également retrouvé un repli social et une apathie. Devant l'absence d'amélioration clinique, le traitement antipsychotique est changé avec la mise en place d'HALOPERIDOL (augmentation de la dose jusqu'à 15 mg par jour pendant 2 mois) avec l'apparition d'effets indésirables importants à type de rigidité extrapyramidale et de dysarthrie. Un traitement par CLOZAPINE est mis en place devant l'absence d'amélioration clinique à l'âge de 18 ans. L'augmentation progressive du traitement par CLOZAPINE ne permet pas l'amélioration des symptômes avec l'apparition d'effets indésirables : constipation, hypersialorrhée et crise convulsive avec mise en place d'un traitement antiépileptique.

Par ailleurs, sur le plan thymique, il existe des éléments de fluctuation sans pour autant réunir les caractéristiques pour un épisode maniaque ou dépressif. Il est constaté des périodes d'euphorie avec une instabilité psychomotrice ainsi que des périodes de tristesse avec retrait et verbalisation d'idées suicidaires. Les fonctions instinctuelles sont conservées.

Plusieurs investigations sont réalisées :

- Imagerie cérébrale (IRM) : revient sans anomalie.
- Electroencéphalogramme : revient normal.
- Biologie sanguine : revient sans anomalie. Le bilan hépatique, la numération formule sanguine, le bilan de coagulation, la TSH, l'exploration des anomalies lipidiques, le bilan ionique et rénal sont sans anomalie. L'électrophorèse des protéines plasmatiques, les anticorps anti-nucléaires et des connectivites sont négatifs. Les sérologies du VIH, du VHB du VHC et de la toxoplasmose sont négatifs.
- Les dosages de clozapine résiduels sont supérieurs aux normes inférieures du laboratoires et supérieures à 350 ng/mL.
- Le bilan neurocognitif retrouve une fragilité dans l'attention soutenue et dans l'attention sélective, un déficit pour la mémoire verbale et pour la mémoire de travail, une fragilité dans la reconnaissance des émotions faciales et un déficit en théorie de l'esprit.

Le traitement par CLOZAPINE malgré des dosages sanguins supérieurs aux normes inférieures du laboratoire et supérieures à 350 ng/mL n'a pas montré d'efficacité après plusieurs mois.

Dans ce cadre, le patient est adressé en consultation de génétique. Une recherche de maladies métaboliques est effectuée : La chromatographie des acides aminés, le dosage d'homocystéinémie, la recherche de Niemann Pick type C, le dosage d'hexosaminidases et le cholestanol sont sans particularité. Le dosage de la céruléoplasmine et du cuivre plasmatique sont dans les normes. L'examen

morphologique retrouve une grande taille familiale, un hypotaylorisme, un synophris et un micrognathisme.

L'examen par ACPA ne retrouve pas de CNV pathogène. Un examen de séquençage du génome est alors envisagé dans le cadre du plan PFMG25. Après présentation du dossier en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, celui-ci est refusé du fait de l'absence de drapeau rouge non psychiatrique.

Devant le tableau de schizophrénie ultra-résistante d'emblée chez ce patient jeune, le dossier est présenté en Réunion de Concertation pluridisciplinaire au sein du CHU de Clermont Ferrand afin de pouvoir effectuer un examen de séquençage de l'exome.

Cliniquement, la symptomatologie positive s'est améliorée de façon progressive au prix d'un traitement lourd associant CLOZAPINE, AMISULPRIDE, ACIDE VALPROIQUE, LITHIUM et PREGABALINE. Le patient a pu intégrer un centre de réadaptation sociale et professionnelle à la sortie d'hospitalisation, une prise en charge par le Service d'Accompagnement Médico-social pour Adultes Handicapés (SAMSAH) a également été mise en place.

5 Discussion

5.1 Points essentiels de la revue de littérature

Le rôle de la composante génétique de la schizophrénie est élevé. L'héritabilité, qui correspond à la variance du trouble expliquée par la composante génétique est estimée à 80%. Cette dernière n'est pas exclusive, certains facteurs de risque environnementaux ont pu être identifiés.

La schizophrénie correspond à un modèle d'hérédité complexe. Elle associe, d'une part, l'implication de variants communs, d'effet faible sur le risque de développer le trouble et de fréquence élevée. Elle associe d'autre part des variants d'effet important. La pression de sélection s'exerçant sur ces variants est importante, par conséquent la fréquence d'apparition de ces derniers est faible. L'incidence constante de la schizophrénie à travers le temps semble indiquer une réapparition de ces variants rares sous la forme de variants de novo.

5.1.1 Les variations du nombre de copies

Le premier variant génétique à avoir montré une association avec la schizophrénie est la microdélétion 22q11. (44,45) Cette délétion est associée avec un grand nombre d'autres phénotypes psychiatriques et non psychiatriques. (43) La prévalence des troubles du spectre de la schizophrénie parmi les porteurs de cette délétion selon les études peut atteindre 41 %. (50) D'autres troubles psychiatriques

comme les TSA, les troubles anxieux ou les troubles de l'humeur unipolaires ont montré une augmentation de la prévalence parmi les porteurs de la délétion. (48)

La charge globale en CNV rares est augmentée parmi les cas de schizophrénie. Cet enrichissement semble supérieur pour les délétions larges (>1Mb) touchant les des régions exoniques. On retrouve une augmentation de la charge en CNV de novo parmi les individus atteints de schizophrénie. (51–55)

Individuellement, plusieurs études distinctes portant sur des échantillons limités de patients ont mis en évidence des *loci* spécifiques touchés par des CNV. La réunion de plusieurs bases de données internationales au sein du *Schizophrenia Working Group* du PGC a permis de rassembler un échantillon de plus de 40,000 cas ainsi que de centraliser et d'uniformiser les méthodes. Ainsi, une association significative a été identifiée pour 8 *loci* touchés par des CNV et une association probable pour 8 autres *loci*. (Annexe IV). (51)

Du fait de leur largeur, les CNV recouvrent souvent un grand nombre de gènes. Par conséquent il est difficile de déterminer quel(s) gène(s) sont impliqués dans la physiopathologie du trouble. Le gène NRXN 1 a pu être identifié en analysant la zone de recouvrement de plusieurs CNV non récurrents (*figure 5*). (65,66)

L'analyse des gènes endommagés par les CNV a permis l'association de plusieurs voies biologiques. On retrouve en particulier des gènes impliqués dans la fonction synaptique, le développement cérébral ou l'activité glutamatergique. (Annexe V) (51,52,56,57,66)

La totalité des CNV impliqués de façon significative dans la schizophrénie sont également associés aux troubles du neurodéveloppement précoce comme les TSA et la DI. De plus, les porteurs sains de CNV présentent une altération des fonctions

cognitives. Il existe donc une variabilité phénotypique dans l'expression des CNV.
(70,71)

Après exclusion des *loci* identifiés, l'étude du PGC retrouve la persistance d'un enrichissement significatif en CNV parmi les cas. Il semble donc que d'autres CNV de fréquence encore plus faible aient un impact sur le risque de schizophrénie. Les CNV associés à la DI notamment ont montré un impact parmi les cas de schizophrénie.
(51,72)

5.1.2 Les variants communs

Des études de GWAS ont permis l'étude de l'impact des variants communs dans la schizophrénie. Ces études analysent des centaines de milliers de SNP d'impact faible sur le risque de développer le trouble. De grands échantillons sont nécessaires pour tenir compte du biais de comparaisons multiples.

Les premières études de GWAS ont porté sur des échantillons de dimension réduite. Elles ont ainsi identifié un faible nombre de *loci* significativement associés à la schizophrénie. Le PGC a récemment pu réunir un échantillon de près de 70,000 cas permettant l'identification de 270 *loci* associés à la schizophrénie de façon significative.

Il est estimé que les variants communs permettraient d'expliquer 24 % de la variance de schizophrénie. Les 270 *loci* identifiés expliqueraient environ 2.6 % de la variance du trouble. Plusieurs milliers de variants communs participeraient au risque de schizophrénie. (80)

L'analyse de l'expression tissulaire et cellulaire des gènes impactés inclue principalement le cerveau et les cellules neuronales ; en particulier, les interneurones inhibiteurs du cortex cérébral et les neurones excitateurs du cortex cérébral et de l'hippocampe. On retrouve également un enrichissement en variants communs parmi les cellules gliales ainsi que pour les lymphocytes B. (78–81)

L'analyse des voies biologiques met en évidence des voies touchant la méthylation des histones, la fonction synaptique dont la signalisation glutamatergique, les canaux calciques voltage dépendants ou le récepteur DRD2. Le facteur du complément C4 a montré une association, il jouerait un rôle dans l'élimination synaptique au cours du développement cérébral notamment lors de l'adolescence et au début de l'âge adulte. (77–80,82)

Les voies biologiques touchées par les variants communs sont partagées avec d'autres troubles du neurodéveloppement ou troubles psychiatriques. Par ailleurs on retrouve un partage des gènes touchés par les variants communs avec les gènes touchés par les variants rares dans la schizophrénie ainsi que dans la DI et TSA. (78,80,83)

Le score PRS permet de tenir compte de l'impact global des variants communs malgré l'identification d'une minorité d'entre eux. Ainsi, le score PRS est d'avantage associé aux symptômes négatifs de la schizophrénie ainsi qu'aux troubles cognitifs. Il montre un partage en variants communs avec d'autres troubles psychiatriques, en particulier le trouble bipolaire et le trouble schizo-affectif. Un partage est également identifié avec certaines pathologies non psychiatriques comme les diabètes ou la maladie de Crohn. (87)

Enfin, le score PRS permet d'entrevoir les interactions entre variants rares et variants communs. Il est notamment augmenté parmi les patients schizophrènes porteurs de CNV associés à la schizophrénie. Ces interactions orientent le modèle génétique de la schizophrénie vers un modèle à seuil polygénique. (88–91)

5.1.3 Les variants ponctuels rares

La majorité des études de grande ampleur ayant utilisé la technique de séquençage haut débit pour la recherche de variants ponctuels rares d'effet fort associés à la schizophrénie sont des études séquençage de l'exome.

L'étude des variants de novo montre un enrichissement modeste mais significatif en variants de novo parmi les cas de schizophrénie. Cet enrichissement intéresse principalement les variants prédits comme étant délétères sur la fonction protéique (PTV et faux sens prédits comme altérant la fonction protéique). Cet enrichissement est toutefois moindre en comparaison d'autres troubles du neurodéveloppement comme les TSA ou la DI. Les variants de novo touchent d'avantage les cas avec un niveau scolaire plus faible ainsi que des scores d'attention soutenue et des fonctions exécutives abaissés. Certaines études impliquent le rôle des variants synonymes sur des sites de régulation de la chromatine ou à proximité de sites d'épissage. (92–97)

Les études cas contrôle ont mis en évidence une augmentation de la charge en variants ultra rares délétères (PTV ou faux sens prédits comme étant délétères sur la fonction protéique) parmi les cas. (108,109)

Parmi les groupes de gènes touchés par ces variants, on retrouve les gènes intolérants aux mutations et conservés au cours de l'évolution. L'impact de ces gènes par un variant délétère est en faveur d'une pathogénicité des variants conduisant à une élimination du variant par pression de sélection. Parmi les voies biologiques enrichies, on retrouve des gènes à expression cérébrales, des gènes liées à la fonction synaptique dont la voie glutamatergique, des gènes liés à la régulation des histones. L'enrichissement en variants rares concerne également les gènes touchés par les variants communs ainsi que les gènes touchés dans les troubles du neurodéveloppement précoce. (Annexe V) (84,94–96,104,108,109,111–113)

La charge en variants ultra rares délétères est plus importante parmi les cas de schizophrénie avec DI comorbide. (113)

La dernière étude portant sur les variants ponctuels identifie 10 gènes spécifiquement associées à la schizophrénie et 22 gènes associés avec un FDR < 5 %. Par ailleurs une étude portant sur les variants ponctuels dans le trouble bipolaire rapporte un gène associé significativement avec la schizophrénie et le trouble bipolaire. (84,114)

L'étude des CNV exoniques de petite taille par séquençage de l'exome retrouve également un enrichissement significatif parmi les cas de schizophrénie. Ils touchent des groupes de gènes déjà impliqués dans la schizophrénie lors d'études précédentes. (115)

5.2 Discussion : La place de la schizophrénie parmi les autres troubles psychiatriques

5.2.1 Polygénéicité

Les troubles psychiatriques sont hautement polygéniques, les études ont permis l'identification de nombreux allèles communs de risque faible ainsi que des allèles rares à forte pénétrance. Les résultats n'ont cependant pas été de la même ampleur en fonction des troubles. Nous prendrons ici les résultats d'études concernant le trouble bipolaire et les TSA.

Considérons dans un premier temps les résultats d'études concernant les variants communs, de nombreux *loci* ont pu être identifiés. Pour les TSA par exemple, 5 *loci* ont été rapportés dans une étude portant sur 18,381 cas et 27,969 contrôles. (118) Pour le trouble bipolaire, ce sont 64 *loci* qui ont été récemment rapportés par une étude portant sur plus de 40,000 cas. (119)

Concernant les variants rares, les résultats semblent plus contrastés. Le rôle des CNV a été identifié de façon robuste dans la DI, les TSA ainsi que pour la schizophrénie avec l'identification de *loci* associés de façon spécifique. (120) En revanche, l'implication des CNV dans le cadre du trouble bipolaire est moins clair. Un CNV a été impliqué (121), cependant une autre étude semble limiter l'enrichissement en CNV pathogènes aux troubles schizo-affectifs. (122) Cette différence pourrait être expliquée par la prévalence plus importante de troubles cognitifs dans le cadre des troubles schizo-affectifs, les CNV pathogènes identifiés pour les TSA et la

schizophrénie ayant été associés avec une perturbation des fonctions cognitives dans la population générale. (123)

Les variants ponctuels rares retrouvés par la technique de séquençage de l'exome montrent également une disparité dans leurs résultats. La schizophrénie et les TSA ont pu identifier des gènes touchés par des mutations altérant la fonction protéique, touchant particulièrement des gènes hautement conservés dans l'évolution. Ainsi, les résultats des études pour les TSA ont rapporté 102 gènes associés ($FDR \leq 0.1$), impactés significativement par des variants endommageant les protéines. (124) Concernant le trouble bipolaire, il n'est pas retrouvé de gène significativement impliqué, cependant, la combinaison des données avec celles issues d'une étude sur la schizophrénie, a permis d'identifier le gène AKAP11. (114)

5.2.2 Pléiotropie

Les différentes études portant sur la génétique de la schizophrénie ont montré un degré important de pléiotropie, un même variant partageant des phénotypes différents. Ce recoupement concerne d'une part les variants communs. En effet, le *Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium* a conduit une étude de GWAS portant sur 232,964 cas et 494,162 contrôles regroupant 8 troubles psychiatriques distincts. Ils ont ainsi identifié 109 *loci* associés avec au moins deux troubles différents et 23 *loci* avec au moins 4 troubles différents. Les *loci* identifiés montrent une expression préférentielle corticale, neuronale, dans des voies biologiques intéressant le neurodéveloppement et voies spécifiques de

neurotransmission dont les récepteurs au glutamate. Ils montrent une expression débutant au deuxième trimestre de grossesse puis en postnatal. (125)

L'utilisation du PRS permet de s'abstenir de l'identification significative de *loci* individuels à risque faible afin de considérer l'impact en masse des SNP. La schizophrénie et le trouble bipolaire ont montré un partage de variants communs à risque dès les premières études de GWAS. (75)

Le score PRS de la schizophrénie semble plus associé avec le trouble schizo-affectif en comparaison avec le trouble bipolaire de type 1 avec symptômes psychotiques, lui-même supérieur au trouble bipolaire de type 1 sans symptôme psychotique. (114)

Le score PRS du trouble bipolaire, montre une corrélation génétique supérieure entre le trouble bipolaire de type 1 et la schizophrénie en comparaison au trouble bipolaire de type 2. Le trouble bipolaire de type 2 à contrario montre une corrélation plus grande avec le trouble dépressif majeur en comparaison au trouble bipolaire de type 1. (119)

Les variants rares montrent également une pléiotropie. Tous les CNV associés jusqu'ici avec la schizophrénie sont également associés avec la DI ou les TSA avec toutefois une fréquence et pénétrance moindre retrouvées pour la schizophrénie. Les CNV associés aux troubles du neurodéveloppement précoce comme le TSA et la DI semblent également pourvoyeur d'un risque pour développer la schizophrénie. La contribution des CNV dans le cadre des troubles bipolaires semble moins claire à ce jour.

Les études d'exome montrent également un recoupement entre les variants rares pour les différents troubles. La schizophrénie a montré ce recoupement avec les

variants retrouvés pour les TSA et la DI, ce recoupement semble toutefois partiel, avec certains variants spécifiques à la schizophrénie. (84) Les variants rares altérant les protéines impactant le trouble bipolaire montrent également un enrichissement significatif parmi les gènes identifiés dans la schizophrénie et dans les TSA. (114)

5.2.3 Modèle de continuum neurodéveloppemental

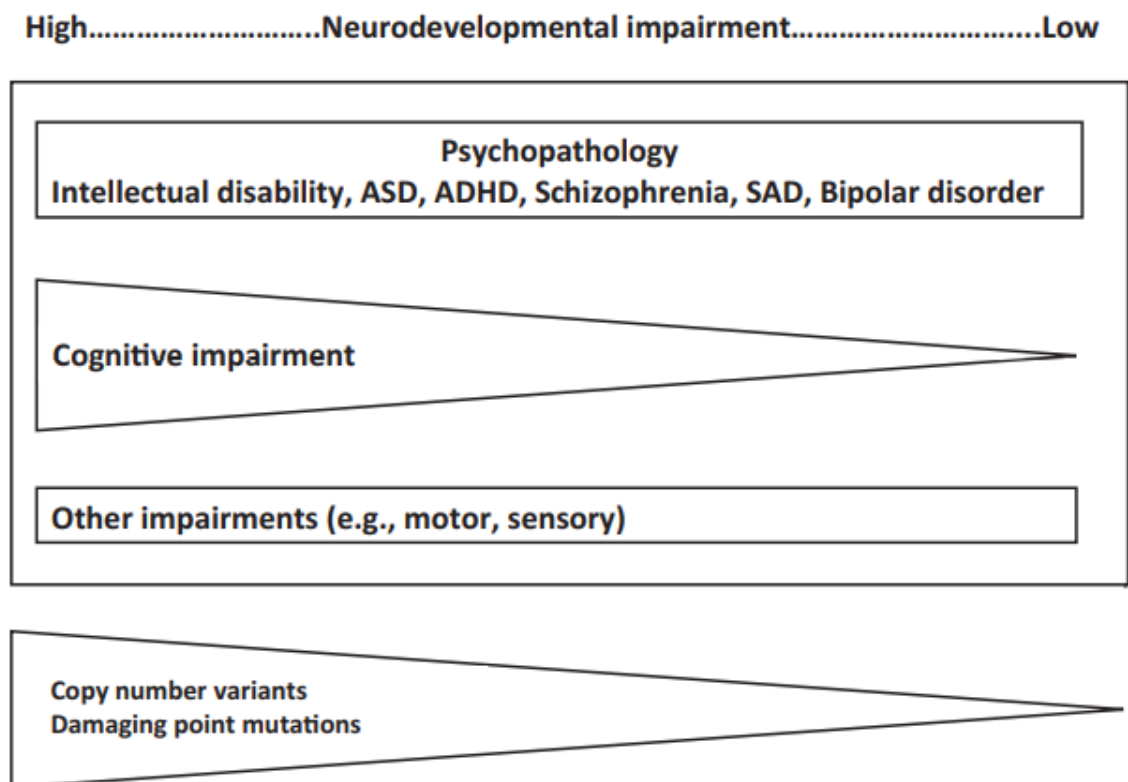


Figure 14 : Modèle de continuum neurodéveloppemental. Owen et al. (2017) (126)

L'étude des variants rares a montré des résultats contrastés en fonction des troubles étudiés. Les études actuelles permettent une vision plus globale de

l'implication génétique des troubles psychiatriques et neurodéveloppementaux. Plusieurs éléments semblent en faveur d'un continuum. L'étude des variants rares montre l'impact différent selon les troubles.

Les études concernant les CNV ont montré un enrichissement différent selon les troubles. Girirajan et al. rapportent une charge en CNV larges (>1Mb) plus importante parmi les cas de TSA en comparaison avec les cas de DI. (126) De même, il est rapporté une charge en CNV ainsi qu'une pénétrance supérieure pour les TSA et la DI en comparaison à la schizophrénie. (127) Concernant le trouble bipolaire, plusieurs études ont rapporté une charge en CNV moindre pour le trouble bipolaire en comparaison avec la schizophrénie (121,128). L'implication des CNV n'est pas claire et semble se limiter aux troubles schizo-affectifs dont l'altération cognitive est plus importante. (122) Girirajan et al. montrent également une charge en CNV plus importante parmi les cas de TSA avec une DI comorbide en comparaison aux TSA sans DI associée. (126)

Concernant les variants ponctuels retrouvés par séquençage de l'exome. L'enrichissement en variants rares de novo dans la schizophrénie est moindre en comparaison avec les TSA et la DI. (95) Pour le trouble bipolaire, en analysant les deux études les plus récentes, l'enrichissement en variants rares PTV est moins important que l'enrichissement retrouvé pour la schizophrénie. (84,114) L'enrichissement en variants de novo est plus important pour les TSA avec DI comorbide en comparaison aux TSA sans DI comorbide. (129) Les cas de schizophrénie avec une DI comorbide présentent un taux de variants délétère augmenté en comparaison aux individus schizophrènes sans DI associée. (113) De même, il avait été constaté un taux de mutations LoF de novo plus important parmi les individus atteints de schizophrénie avec un niveau scolaire plus bas (96).

Le rôle des variants rares semble donc corrélé selon le degré d'altération cognitive. Les troubles du neurodéveloppement précoce comme les TSA et la DI montrent une implication des variants rares plus importante que la schizophrénie. Elle-même montre une implication des variants rares plus importante que le trouble bipolaire. Au sein d'un même trouble, le rôle des variants rares varie selon le degré d'altération cognitive. (130) (*figure 14*)

Ce continuum, mis en lumière par l'impact des variants rares, rejoint les résultats d'études portant sur le recoupement clinique existant entre les troubles. (15) A l'image des études portant sur d'autres biomarqueurs, le modèle génétique des troubles psychiatriques échappe aux classifications syndromiques utilisées en pratique clinique tant pour les variants rares que les variants communs. (131)

5.3 Perspectives

5.3.1 Implications fonctionnelles

Le PRS issu d'études portant sur les variants communs possède pour l'instant un pouvoir de prédiction trop faible pour être utilisé en pratique clinique.

La plus grande partie des variants communs comme rares reste à découvrir. En effet, les variants communs expliqueraient environ 24 % de la variance génétique. Les 270 *loci* identifiés à ce jour expliqueraient 2.6 % de la variance (80). Les variants CNV identifiés de façon significative expliqueraient 0.85 % de la variance (51). Les variants ponctuels significatifs issus d'études de séquençage de l'exome sont portés par 0.86%

des patients schizophrènes. Il existe donc une part importante d'héritabilité génétique non expliquée à ce jour.

Les analyses de voies biologiques ont permis d'identifier des voies biologiques touchées par les différents variants. Certaines sont communes aux différents variants comme les fonctions synaptiques, NMDAR, ARC, ou les gènes dont l'ARNm est cible de protéines régulatrices synaptiques. Certaines voies sont spécifiques de variants comme l'implication des facteurs du complément dans les gènes touchés par les SNP. (Annexe V)

Certaines voies biologiques sont partagées entre différents troubles, c'est le cas par exemple, de fonctions synaptiques, des groupes ARC, NMDAR, les cibles de FMRP, la régulation des histones retrouvés également dans les TSA et la DI. (96,132) Ces éléments semblent converger vers une participation de variants rare avec un effet important partagés avec des troubles du neurodéveloppement précoce.

Les approches génomiques fonctionnelles intègrent les données génomiques aux annotations fonctionnelles. Ainsi, les données de transcriptome (analyse des ARN messagers et donc de l'expression du génome) permettent d'affiner les découvertes de variants vers des gènes, des voies biologiques, des tissus, des périodes développementales ou des cellules spécifiques selon l'expression génétique. (133)

On constate un partage de certaines voies biologiques entre variants rares et variants communs. Les variants communs concernent une part importante de patients atteints de schizophrénie. Les variants rares touchent une minorité de patients avec un effet fort. L'étude d'un grand nombre de variants de faible impact rend difficile l'étude de tels variants sur des modèles animaux ou cellulaires. Les variants rares d'effet fort peuvent permettre la création de modèles plus facilement étudiables en

recherche pour la découverte de voies biologiques pour la compréhension physiopathologique du trouble ou pour l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Les résultats pourraient s'appliquer de façon plus large aux patients non porteurs de variants rares. (134)

L'augmentation des échantillons permettra d'identifier de nouveaux *loci* communs ainsi que d'autres variants rares. Le développement des études portant sur le génome ainsi que la meilleure compréhension du rôle des portions non codantes du génome et de l'épigénétique pourraient permettre la meilleure compréhension de cette héritabilité manquante.

5.3.2 Implications en pratique

La technique de l'ACPA est utilisée en pratique courante pour les troubles du neurodéveloppement précoce comme les TSA ou la DI à la recherche de CNV larges pathogènes dans un objectif de conseil génétique. Cet examen retrouve une délétion ou duplication entre 10 et 20 % des cas. Il est estimé que 5 % ou plus des cas de schizophrénie seraient porteurs de CNV pathogène. (135) Une étude d'ACPA portant sur 459 adultes atteints de schizophrénie a permis de trouver un CNV cliniquement significatif pour 8.1 % d'entre eux. Les individus porteurs n'avaient pas de phénotype distinctif en comparaison à d'autres patients schizophrènes (pas de malformation congénitale ni de trouble du neurodéveloppement). Les implications concernant le conseil génétique incluent les conséquences pour les apparentés comprenant la fratrie et les descendants. La prise en charge médicale peut également être adaptée ; dans

le cadre du syndrome microdélétionnel 22q11 par exemple, qui regroupe un grand nombre d'atteintes d'organes et systèmes. (136)

Parmi les troubles du neurodéveloppement précoce, l'utilisation de la technique de séquençage haut débit permet d'augmenter le seuil diagnostique des tests génétiques. Ainsi en comparaison avec la technique d'ACPA, le séquençage de l'exome permettrait un diagnostic dans 35 % des cas de DI contre 15 % pour l'ACPA. Dans le cadre de des TSA, elle permettrait le diagnostic dans 15 % des cas contre 10% pour l'ACPA. La combinaison des deux méthodes augmente encore le seuil diagnostique. Le seuil diagnostique semble plus élevé en cas de QI bas, de comorbidités neurologiques, de dysmorphie ou d'anomalie congénitale. (137)

Balakrishna et al., en 2019, ont mené une étude de séquençage de l'exome sur 591 trios de patients schizophrènes en recherchant des variants rares de novo délétères parmi un groupe de gènes comprenant notamment des gènes impliqués dans l'épilepsie, dans la DI ainsi que le gène SETD1A (seul gène identifié à l'époque pour la schizophrénie). Ils retrouvent un taux faible de variants rares probablement pathogènes, touchant environ 1% des cas. (138)

L'association significative de gènes et de groupes de gènes supplémentaires touchés par des variants délétères devrait permettre d'augmenter le pouvoir diagnostique de la technique de séquençage de l'exome dans le cadre de la schizophrénie.

5.3.3 Schizophrénie résistante et début précoce

Dans une étude portant sur un échantillon de 612 cas dont 227 avec une schizophrénie résistante, Mowry et al. rapportent une association entre la résistance au traitement et la charge en duplications larges rares. (139)

Certaines études ont considéré l'impact des variants communs dans les cas de schizophrénie résistante. Les résultats sont contrastés en fonction des études. Frank et al. ont comparé le score PRS parmi 434 cas ayant reçu de la clozapine et 370 cas n'en ayant pas reçu. Ils retrouvent une augmentation du PRS parmi les cas ayant eu un traitement par Clozapine. (140) Wimberley et al. n'ont pas retrouvé d'élévation du score PRS sur un échantillon de 862 individus avec une schizophrénie dont 181 ayant reçu un traitement par clozapine ou ayant reçu 2 monothérapies antipsychotiques et étant toujours hospitalisés. (141) Mowry et al. n'ont pas retrouvé d'enrichissement. (139)

Ruderfer et al. en 2016, ont conduit une étude sur un échantillon de 2,536 patients et 2,543 contrôles. Ils retrouvent un enrichissement en variants rares délétères parmi le groupe de gènes impliqués ou prédits dans la réponse aux antipsychotiques dans les études de pharmacogénomique. Parmi les 531 cas ayant un traitement par clozapine, l'enrichissement en mutations rares délétères est supérieur aux cas sans traitement par clozapine. Il existe également un enrichissement de loci de variants communs parmi ce groupe de gènes. (142)

Peu d'études ont porté sur des échantillons d'individus avec une schizophrénie résistante au traitement. De plus, celles-ci portent sur des échantillons de taille limitée, avec des critères de résistance au traitement différents. Dans le cadre des études de

GWAS, le score de PRS est estimé pour un seuil de significativité des variants différent selon les études.

Les études portant sur la schizophrénie à début précoce sont peu nombreuses. Walsh et al. dans une étude portant sur 150 cas et 268 témoins, ont rapporté une augmentation du taux de de CNV larges parmi les cas de schizophrénie débutant avant l'âge de 18 ans. Ahn et al. en 2014, dans une étude portant sur 126 cas de schizophrénie très précoce (<13 ans) ont reproduit cet enrichissement en CNV larges. (143) Par la suite, Ahn et al. dans une étude portant sur 130 cas de schizophrénie très précoce ont montré une augmentation du score polygénique issu des études de GWAS portant sur l'adulte.

Les études génétiques portant sur la schizophrénie à début précoce sont peu nombreuses et portent sur un nombre limité de cas. Elles peuvent présenter un intérêt du fait leur lien étroit avec les troubles neurodéveloppementaux à début précoce. (144)

5.3.4 Investigations autour du cas clinique :

Le cas clinique présenté dans ce travail présente une schizophrénie ultra-résistante à début précoce. Les investigations réalisées ont cherché à exclure dans un premier temps un diagnostic différentiel médical. La réalisation d'une ACPA n'a pas permis de mettre en évidence de CNV pathogène. Ce patient n'est pas éligible au séquençage du génome en raison de l'absence de symptômes non psychiatrique rentrant dans les indications.

Il s'agit d'un cas sporadique, aucun antécédent familial n'ayant été rapporté. Le séquençage portera donc sur l'ADN du patient ainsi que celui de ses deux parents afin de permettre une comparaison des séquences, à la recherche d'un potentiel variant de novo.

La détection d'un CNV exonique de petite taille n'est pas réalisable en pratique, ces variants ne pourront donc pas être détectés.

A la lumière de la revue de littérature, il existe des éléments montrant un intérêt pour la réalisation d'un examen de séquençage de l'exome dans le cadre de la schizophrénie. En effet, cet examen peut permettre la détection de variants d'URV touchant un des gènes identifiés de façon significative lors des études de séquençage de l'exome.

Cet examen pourrait également permettre la mise en évidence d'un gène d'intérêt compris parmi les groupes de gènes ayant montré une association significative avec la schizophrénie lors d'études de séquençage de l'exome ou d'études de GWAS. Le recoupement décrit avec les gènes associés aux troubles du neurodéveloppement précoce comme les TSA ou la DI peut permettre la détection d'un variant parmi ces groupes.

6 Conclusion

La schizophrénie est un trouble psychiatrique chronique qui touche environ 1% de la population et débute dans la majorité des cas entre la fin de l'adolescence et le début de l'âge adulte. La physiopathologie de ce trouble est en grande partie inconnue. Les traitements pharmacologiques actuels présentent une efficacité limitée, notamment sur les symptômes négatifs et cognitifs, et des effets indésirables invalidants. Les conséquences sanitaires, sociales et économiques de la schizophrénie en font un sujet de recherche majeur et un enjeu de santé publique.

Des facteurs de risque environnementaux ont pu être identifiés, comme des événements traumatiques de la période périnatale ou de l'enfance, la vie en milieu urbain ou l'usage de cannabis. La participation de la composante génétique de la schizophrénie est acquise depuis longtemps. L'héritabilité est élevée, les facteurs génétiques permettraient d'expliquer 80% de la variance. Le développement des techniques ainsi que des outils bio-informatiques dans le domaine de la génétique ont permis, au cours des dernières décennies, de fournir des informations précieuses pour la compréhension de l'hérédité complexe sous-jacente au trouble. L'agrégation de données au sein de consortiums internationaux a permis de multiplier la puissance des études et de fournir des résultats significatifs à partir de dizaines de milliers de cas.

Ce travail de thèse a pour objectif principal d'apporter un état des lieux des connaissances concernant l'architecture génétique de la schizophrénie et d'argumenter l'indication d'investigations autour d'un cas clinique.

La schizophrénie présente une hérédité complexe aux liens potentiels avec d'autres affections psychiatriques ou neurodéveloppementales. Le rôle de l'environnement peut impliquer des mécanismes d'épigénétique. Elle associe la contribution de variants communs et de variants rares.

Les variants communs, identifiés lors de grandes études d'association pangénomique, sont estimés à plusieurs milliers. Individuellement, ils sont associés à un risque faible de développer le trouble. En revanche, de façon collective, leur grand nombre et leur fréquence élevée en font la source principale de la variabilité génétique du trouble.

Les variants rares quant à eux sont associés à un risque élevé de développer le trouble. Soumis à une pression de sélection, ils constituent des événements rares et ne concernent qu'une minorité de patients. Ils ont été identifiés dans un premier temps sous la forme de larges variants du nombre de copies (CNV) détectables par analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA). Depuis la découverte de la microdélétion 22q11.2, le répertoire en CNV larges associés à la schizophrénie s'est enrichi. Avec l'avancée technologique dans le domaine de la génétique, des variants rares de petite taille ont montré leur implication dans la schizophrénie, touchant des gènes ou des groupes de gènes spécifiques. Ces variants sont détectables par des techniques de séquençage haut débit (Séquençage du génome et séquençage de l'exome).

Dans ce travail, nous présentons un cas concret, caractérisé par un tableau de schizophrénie résistante au traitement. Certaines formes du trouble, dites schizophrénie syndromique, font suspecter l'implication d'un variant rare sous-jacent. Dans un premier temps, une technique d'ACPA peut être effectuée à la recherche d'un

CNV large. En cas de résultat négatif, une recherche de petits variants rares peut être demandée par une technique de séquençage haut débit. Le séquençage entier du génome est actuellement d'accès limité et répond à des indications strictes auxquelles notre cas ne correspondait pas. Le séquençage de l'exome, qui correspond aux parties codantes du génome, est quant à lui plus accessible et constitue une alternative.

Notre travail de thèse se propose donc de réunir les éléments de la littérature scientifique justifiant l'intérêt de la réalisation du séquençage d'exome pour notre patient. Il représente le travail préalable pour retenir l'indication de sa réalisation en collaboration avec l'équipe de génétique du CHU de Clermont Ferrand.

Pr Pierre CLAVELOU
Doyen - Directeur



Pr Pierre-Michel LLORCA
Le Président du Jury

A handwritten signature in black ink, corresponding to the name Pr Pierre-Michel LLORCA.

Bibliographie :

1. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry*. juin 2014;13(2):153-60.
2. Dieset I, Andreassen OA, Haukvik UK. Somatic Comorbidity in Schizophrenia: Some Possible Biological Mechanisms Across the Life Span. *Schizophr Bull*. nov 2016;42(6):1316-9.
3. McGue M, Gottesman II. The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. févr 1991;240(3):174-81.
4. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *The Lancet*. juill 2016;388(10039):86-97.
5. Dumas N, Bonnot O. Schizophrénies à début précoce. //www.em-premium.com/data/traites/pps/37-63496/ [Internet]. 20 nov 2013 [cité 25 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/851931/resultatrecherche/1>
6. Vaillle-Perret E, Tourtauchaux R, Galland F, Pontonnier A-L, Legrand G, Jalenques I. Schizophrénie tardive? //www.em-premium.com/data/revues/00034487/v167i6/S0003448709001887/ [Internet]. 3 août 2009 [cité 25 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/222936/resultatrecherche/1>
7. Is an Early Age at Illness Onset in Schizophrenia Associated With Increased Genetic Susceptibility? Analysis of Data From the Nationwide Danish Twin Register | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2352396417301445?token=95F081B72875D15C7C206163EE290E3DE36593F85EF8DE9A98A3151704AEE1A135E05A289A8B7CE37C5C25CE0D87333B&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210925081240>
8. Krebs M-O. Signes précoces de schizophrénie: des prodromes à la notion de prévention. Paris: Dunod; 2015.
9. Collège national des Universitaires de Psychiatrie (France), Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique (France), Collège universitaire national des enseignants en addictologie (France). Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie. 2020.
10. American Psychiatric Association, GUILABERT C, GUELFY J-D, CROCQ M-A, Boyer P, PULL C-B, et al. DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux [Internet]. 2015 [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.vlebooks.com/vleweb/product/openreader?id=none&isbn=9782294743382>
11. Franck N. Clinique de la schizophrénie. //www.em-premium.com/data/traites/ps/37-59577/ [Internet]. 15 déc 2012 [cité 25 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/737505/resultatrecherche/28>
12. HAS. guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf [Internet]. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf

13. Griswold KS, Regno PAD, Berger RC. Recognition and Differential Diagnosis of Psychosis in Primary Care. *AFP*. 15 juin 2015;91(12):856-63.
14. Themes UFO. Mood disorders [Internet]. Basicmedical Key. 2017 [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://basicmedicalkey.com/mood-disorders/>
15. Tamminga CA, Ivleva EI, Keshavan MS, Pearlson GD, Clementz BA, Witte B, et al. Clinical Phenotypes of Psychosis in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *AJP*. nov 2013;170(11):1263-74.
16. Clementz BA, Trotti RL, Pearlson GD, Keshavan MS, Gershon ES, Keedy SK, et al. Testing Psychosis Phenotypes From Bipolar–Schizophrenia Network for Intermediate Phenotypes for Clinical Application: Biotype Characteristics and Targets. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. août 2020;5(8):808-18.
17. NIMH » About RDoC [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/about-rdoc>
18. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJM, Birnbaum ML, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. 1 mars 2017;174(3):216-29.
19. Demily C. Génétique de la schizophrénie. //www.em-premium.com/data/traites/ps/37-75232/ [Internet]. 1 août 2018 [cité 18 sept 2021]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/1232725/resultatrecherche/1>
20. Krahn M, Lévy N, Bartoli M. Le séquençage de nouvelle génération (*Next-Generation Sequencing* , ou NGS) appliqué au diagnostic de maladies monogéniques hétérogènes: Notions essentielles pour le dialogue entre cliniciens et généticiens. *Cah Myol*. juin 2016;(13):31-3.
21. Schizophrénies syndromiques [Internet]. PFMG 2025. [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://pfm2025.aviesan.fr/professionnels/preindications-et-mise-en-place/schizophrénies-syndromiques/>
22. Hehir-Kwa JY, Pfundt R, Veltman JA. Exome sequencing and whole genome sequencing for the detection of copy number variation. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 3 août 2015;15(8):1023-32.
23. Malhotra D, Sebat J. CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell*. 16 mars 2012;148(6):1223-41.
24. LaFramboise T. Single nucleotide polymorphism arrays: a decade of biological, computational and technological advances. *Nucleic Acids Res*. juill 2009;37(13):4181-93.
25. Jean-Michel Dupont, Egloff M, Pebrel-Richard C. Guide-interpretation-des-CNV-2020.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.acpa-achropuce.com/wp-content/uploads/2021/01/Guide-interpretation-des-CNV-2020.pdf>
26. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 21 oct 2004;431(7011):931-45.
27. Lacoste C, Fabre A, Pécheux C, Lévy N, Krahn M, Malzac P, et al. Le séquençage d'ADN à haut débit en pratique clinique. *Archives de Pédiatrie*. 1 avr 2017;24(4):373-83.

28. Seaby EG, Pengelly RJ, Ennis S. Exome sequencing explained: a practical guide to its clinical application. *Briefings in Functional Genomics*. 1 sept 2016;15(5):374-84.
29. About gnomAD | gnomAD [Internet]. [cité 17 sept 2021]. Disponible sur: <https://gnomad.broadinstitute.org/about>
30. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 8 oct 2009;461(7265):747-53.
31. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature*. 18 août 2016;536(7616):285-91.
32. Ng PC, Henikoff S. SIFT: Predicting amino acid changes that affect protein function. *Nucleic Acids Res*. 1 juill 2003;31(13):3812-4.
33. Schwarz JM, Rödelsperger C, Schuelke M, Seelow D. MutationTaster evaluates disease-causing potential of sequence alterations. *Nat Methods*. août 2010;7(8):575-6.
34. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods*. avr 2010;7(4):248-9.
35. Jian X, Boerwinkle E, Liu X. In silico prediction of splice-altering single nucleotide variants in the human genome. *Nucleic Acids Res*. 16 déc 2014;42(22):13534-44.
36. Alkan C, Coe BP, Eichler EE. Genome structural variation discovery and genotyping. *Nat Rev Genet*. mai 2011;12(5):363-76.
37. « Homogénéisation de l'interprétation de variants de séquence. :22.
38. Acuna-Hidalgo R, Veltman JA, Hoischen A. New insights into the generation and role of de novo mutations in health and disease. *Genome Biol*. 28 nov 2016;17:241.
39. Dehghan A. Genome-Wide Association Studies. *Methods Mol Biol*. 2018;1793:37-49.
40. Kosmicki JA, Churchhouse CL, Rivas MA, Neale BM. Discovery of rare variants for complex phenotypes. *Hum Genet*. juin 2016;135(6):625-34.
41. Bundy H, Stahl D, MacCabe JH. A systematic review and meta-analysis of the fertility of patients with schizophrenia and their unaffected relatives: Fertility in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. févr 2011;123(2):98-106.
42. Chow EWC, Bassett AS, Weksberg R. Velo-cardio-facial syndrome and psychotic disorders: Implications for psychiatric genetics. *Am J Med Genet*. 15 juin 1994;54(2):107-12.
43. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JAS, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 19 nov 2015;1:15071.
44. Lindsay EA, Morris MA, Gos A, Nestadt G, Wolyniec PS, Lasseter VK, et al. Schizophrenia and chromosomal deletions within 22q11.2. *Am J Hum Genet*. juin 1995;56(6):1502-3.

45. Karayiorgou Mar, Goldberg R, Borrowii J, Gost A, Nestadt G, Wolyniec PS, et al. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;5.
46. Carlson C, Sirotkin H, Pandita R, Goldberg R, McKie J, Wadey R, et al. Molecular Definition of 22q11 Deletions in 151 Velo-Cardio-Facial Syndrome Patients. *The American Journal of Human Genetics*. sept 1997;61(3):620-9.
47. Shaikh TH. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Human Molecular Genetics*. 1 mars 2000;9(4):489-501.
48. Rees E, Kirov G, Sanders A, Walters JTR, Chambert KD, Shi J, et al. Evidence that duplications of 22q11.2 protect against schizophrenia. *Mol Psychiatry*. janv 2014;19(1):37-40.
49. Green T, Gothelf D, Glaser B, Debbane M, Frisch A, Kotler M, et al. Psychiatric Disorders and Intellectual Functioning Throughout Development in Velocardiofacial (22q11.2 Deletion) Syndrome. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. nov 2009;48(11):1060-8.
50. Schneider M, Debbané M, Bassett AS, Chow EWC, Fung WLA, van den Bree MBM, et al. Psychiatric Disorders From Childhood to Adulthood in 22q11.2 Deletion Syndrome: Results From the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *AJP*. juin 2014;171(6):627-39.
51. Psychosis Endophenotypes International Consortium, CNV and Schizophrenia Working Groups of the Psychiatric Genomics Consortium, Marshall CR, Howrigan DP, Merico D, Thiruvahindrapuram B, et al. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet*. janv 2017;49(1):27-35.
52. Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, Addington AM, Pierce SB, Cooper GM, et al. Rare Structural Variants Disrupt Multiple Genes in Neurodevelopmental Pathways in Schizophrenia. *Science*. 25 avr 2008;320(5875):539-43.
53. The International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature*. sept 2008;455(7210):237-41.
54. Kirov G, Grozeva D, Norton N, Ivanov D, Mantripragada KK, Holmans P, et al. Support for the involvement of large copy number variants in the pathogenesis of schizophrenia. *Human Molecular Genetics*. 15 avr 2009;18(8):1497-503.
55. Levinson DF, Duan J, Oh S, Wang K, Sanders AR, Shi J, et al. Copy Number Variants in Schizophrenia: Confirmation of Five Previous Findings and New Evidence for 3q29 Microdeletions and VIPR2 Duplications. *AJP*. mars 2011;168(3):302-16.
56. Xu B, Roos JL, Levy S, van Rensburg EJ, Gogos JA, Karayiorgou M. Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia. *Nat Genet*. juill 2008;40(7):880-5.
57. Malhotra D, McCarthy S, Michaelson JJ, Vacic V, Burdick KE, Yoon S, et al. High Frequencies of De Novo CNVs in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Neuron*. déc 2011;72(6):951-63.

58. Kirov G, Pocklington AJ, Holmans P, Ivanov D, Ikeda M, Ruderfer D, et al. De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. févr 2012;17(2):142-53.
59. Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietiläinen OPH, Ingason A, Steinberg S, et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*. sept 2008;455(7210):232-6.
60. Moreno-De-Luca D, Mulle JG, Kaminsky EB, Sanders SJ, Myers SM, Adam MP, et al. Deletion 17q12 Is a Recurrent Copy Number Variant that Confers High Risk of Autism and Schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics*. nov 2010;87(5):618-30.
61. McCarthy SE, Makarov V, Kirov G, Addington AM, McClellan J, Yoon S, et al. Microduplications of 16p11.2 are associated with schizophrenia. *Nat Genet*. nov 2009;41(11):1223-7.
62. Mulle JG, Dodd AF, McGrath JA, Wolyniec PS, Mitchell AA, Shetty AC, et al. Microdeletions of 3q29 Confer High Risk for Schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics*. août 2010;87(2):229-36.
63. Ingason A, Rujescu D, Cichon S, Sigurdsson E, Sigmundsson T, Pietiläinen OPH, et al. Copy number variations of chromosome 16p13.1 region associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. janv 2011;16(1):17-25.
64. Guha S. Implication of a Rare Deletion at Distal 16p11.2 in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 1 mars 2013;70(3):253.
65. Rujescu D, Ingason A, Cichon S, Pietiläinen OPH, Barnes MR, Touloupoulou T, et al. Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia. *Human Molecular Genetics*. 1 mars 2009;18(5):988-96.
66. Kirov G, Rujescu D, Ingason A, Collier DA, O'Donovan MC, Owen MJ. Neurexin 1 (NRXN1) Deletions in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1 sept 2009;35(5):851-4.
67. Vacic V, McCarthy S, Malhotra D, Murray F, Chou H-H, Peoples A, et al. Duplications of the neuropeptide receptor gene VIPR2 confer significant risk for schizophrenia. *Nature*. 24 mars 2011;471(7339):499-503.
68. Pocklington AJ, Rees E, Walters JTR, Han J, Kavanagh DH, Chambert KD, et al. Novel Findings from CNVs Implicate Inhibitory and Excitatory Signaling Complexes in Schizophrenia. *Neuron*. juin 2015;86(5):1203-14.
69. Ruderfer DM, Hamamsy T, Lek M, Karczewski KJ, Kavanagh D, Samocha KE, et al. Patterns of genic intolerance of rare copy number variation in 59,898 human exomes. *Nat Genet*. oct 2016;48(10):1107-11.
70. Rees E, Kendall K, Pardiñas AF, Legge SE, Pocklington A, Escott-Price V, et al. Analysis of Intellectual Disability Copy Number Variants for Association With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 1 sept 2016;73(9):963.
71. Kirov G, Rees E, Walters JTR, Escott-Price V, Georgieva L, Richards AL, et al. The Penetrance of Copy Number Variations for Schizophrenia and Developmental Delay. *Biological Psychiatry*. mars 2014;75(5):378-85.

72. Stefansson H, Meyer-Lindenberg A, Steinberg S, Magnusdottir B, Morgen K, Arnarsdottir S, et al. CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature*. janv 2014;505(7483):361-6.
73. Millar JK. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Human Molecular Genetics*. 22 mai 2000;9(9):1415-23.
74. Stoll G, Pietiläinen OPH, Linder B, Suvisaari J, Brosi C, Hennah W, et al. Deletion of TOP3 β , a component of FMRP-containing mRNPs, contributes to neurodevelopmental disorders. *Nat Neurosci*. sept 2013;16(9):1228-37.
75. O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskvina V, et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet*. sept 2008;40(9):1053-5.
76. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*. août 2009;460(7256):744-7.
77. The Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet*. oct 2011;43(10):969-76.
78. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. juill 2014;511(7510):421-7.
79. Li Z, Chen J, Yu H, He L, Xu Y, Zhang D, et al. Genome-wide association analysis identifies 30 new susceptibility loci for schizophrenia. *Nat Genet*. nov 2017;49(11):1576-83.
80. The Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Ripke S, Walters JT, O'Donovan MC. Mapping genomic loci prioritises genes and implicates synaptic biology in schizophrenia [Internet]. *Genetic and Genomic Medicine*; 2020 sept [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.09.12.20192922>
81. Goudriaan A, de Leeuw C, Ripke S, Hultman CM, Sklar P, Sullivan PF, et al. Specific Glial Functions Contribute to Schizophrenia Susceptibility. *Schizophr Bull*. juill 2014;40(4):925-35.
82. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*. févr 2016;530(7589):177-83.
83. The Network and Pathway Analysis Subgroup of the Psychiatric Genomics Consortium. Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways. *Nat Neurosci*. févr 2015;18(2):199-209.
84. Singh T, Neale BM, Daly MJ. Exome sequencing identifies rare coding variants in 10 genes which confer substantial risk for schizophrenia [Internet]. *Genetic and Genomic Medicine*; 2020 sept [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.09.18.20192815>
85. Maher BS. Polygenic Scores in Epidemiology: Risk Prediction, Etiology, and Clinical Utility. *Curr Epidemiol Rep*. déc 2015;2(4):239-44.

86. The International Schizophrenia Consortium. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. août 2009;460(7256):748-52.
87. Mistry S, Harrison JR, Smith DJ, Escott-Price V, Zammit S. The use of polygenic risk scores to identify phenotypes associated with genetic risk of schizophrenia: Systematic review. *Schizophrenia Research*. juill 2018;197:2-8.
88. Tansey KE, Rees E, Linden DE, Ripke S, Chambert KD, Moran JL, et al. Common alleles contribute to schizophrenia in CNV carriers. *Mol Psychiatry*. août 2016;21(8):1085-9.
89. Bergen SE, Ploner A, Howrigan D, CNV Analysis Group and the Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, O'Donovan MC, Smoller JW, et al. Joint Contributions of Rare Copy Number Variants and Common SNPs to Risk for Schizophrenia. *AJP*. janv 2019;176(1):29-35.
90. International 22q11.2DS Brain and Behavior Consortium, Cleynen I, Engchuan W, Hestand MS, Heung T, Holleman AM, et al. Genetic contributors to risk of schizophrenia in the presence of a 22q11.2 deletion. *Mol Psychiatry* [Internet]. 3 févr 2020 [cité 18 août 2021]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41380-020-0654-3>
91. Bassett AS, Lowther C, Merico D, Costain G, Chow EWC, van Amelsvoort T, et al. Rare genome-wide copy number variation and expression of schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry*. 1 nov 2017;174(11):1054-63.
92. Girard SL, Gauthier J, Noreau A, Xiong L, Zhou S, Jouan L, et al. Increased exonic de novo mutation rate in individuals with schizophrenia. *Nat Genet*. sept 2011;43(9):860-3.
93. Xu B, Roos JL, Dexheimer P, Boone B, Plummer B, Levy S, et al. Exome sequencing supports a de novo mutational paradigm for schizophrenia. *Nat Genet*. sept 2011;43(9):864-8.
94. Xu B, Ionita-Laza I, Roos JL, Boone B, Woodrick S, Sun Y, et al. De novo gene mutations highlight patterns of genetic and neural complexity in schizophrenia. *Nat Genet*. déc 2012;44(12):1365-9.
95. Howrigan DP, Rose SA, Samocha KE, Fromer M, Cerrato F, Chen WJ, et al. Exome sequencing in schizophrenia-affected parent-offspring trios reveals risk conferred by protein-coding de novo mutations. *Nat Neurosci*. févr 2020;23(2):185-93.
96. Fromer M, Pocklington AJ, Kavanagh DH, Williams HJ, Dwyer S, Gormley P, et al. De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature*. 13 févr 2014;506(7487):179-84.
97. Takata A, Ionita-Laza I, Gogos JA, Xu B, Karayiorgou M. De Novo Synonymous Mutations in Regulatory Elements Contribute to the Genetic Etiology of Autism and Schizophrenia. *Neuron*. mars 2016;89(5):940-7.
98. Mansour H, Fathi W, Klei L, Wood J, Chowdari K, Watson A, et al. Consanguinity and increased risk for schizophrenia in Egypt. *Schizophr Res*. juill 2010;120(1-3):108-12.
99. Chaleby K, Tuma TA. Cousin marriages and schizophrenia in Saudi Arabia. *Br J Psychiatry*. avr 1987;150:547-9.

100. Keller MC, Simonson MA, Ripke S, Neale BM, Gejman PV, Howrigan DP, et al. Runs of homozygosity implicate autozygosity as a schizophrenia risk factor. *PLoS Genet.* 2012;8(4):e1002656.
101. Lencz T, Lambert C, DeRosse P, Burdick KE, Morgan TV, Kane JM, et al. Runs of homozygosity reveal highly penetrant recessive loci in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11 déc 2007;104(50):19942-7.
102. Heron EA, Cormican P, Donohoe G, O'Neill FA, Kendler KS, Riley BP, et al. No evidence that runs of homozygosity are associated with schizophrenia in an Irish genome-wide association dataset. *Schizophr Res.* avr 2014;154(1-3):79-82.
103. Rees E, Kirov G, Walters JT, Richards AL, Howrigan D, Kavanagh DH, et al. Analysis of exome sequence in 604 trios for recessive genotypes in schizophrenia. *Transl Psychiatry.* juill 2015;5(7):e607-e607.
104. Gulsuner S, Walsh T, Watts AC, Lee MK, Thornton AM, Casadei S, et al. Spatial and Temporal Mapping of De Novo Mutations in Schizophrenia to a Fetal Prefrontal Cortical Network. *Cell.* août 2013;154(3):518-29.
105. Petrovski S, Wang Q, Heinzen EL, Allen AS, Goldstein DB. Genic Intolerance to Functional Variation and the Interpretation of Personal Genomes. *PLoS Genet.* 22 août 2013;9(8):e1003709.
106. Takata A, Xu B, Ionita-Laza I, Roos JL, Gogos JA, Karayiorgou M. Loss-of-Function Variants in Schizophrenia Risk and SETD1A as a Candidate Susceptibility Gene. *Neuron.* mai 2014;82(4):773-80.
107. Need AC, McEvoy JP, Gennarelli M, Heinzen EL, Ge D, Maia JM, et al. Exome Sequencing Followed by Large-Scale Genotyping Suggests a Limited Role for Moderately Rare Risk Factors of Strong Effect in Schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics.* août 2012;91(2):303-12.
108. Purcell SM, Moran JL, Fromer M, Ruderfer D, Solovieff N, Roussos P, et al. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature.* 13 févr 2014;506(7487):185-90.
109. Genovese G, Fromer M, Stahl EA, Ruderfer DM, Chambert K, Landén M, et al. Increased burden of ultra-rare protein-altering variants among 4,877 individuals with schizophrenia. *Nat Neurosci.* nov 2016;19(11):1433-41.
110. Ruderfer DM, Lim ET, Genovese G, Moran JL, Hultman CM, Sullivan PF, et al. No evidence for rare recessive and compound heterozygous disruptive variants in schizophrenia. *Eur J Hum Genet.* avr 2015;23(4):555-7.
111. Leonenko G, Richards AL, Walters JT, Pocklington A, Chambert K, Al Eissa MM, et al. Mutation intolerant genes and targets of FMRP are enriched for nonsynonymous alleles in schizophrenia. *Am J Med Genet.* oct 2017;174(7):724-31.
112. Singh T, Kurki MI, Curtis D, Purcell SM, Crooks L, McRae J, et al. Rare loss-of-function variants in SETD1A are associated with schizophrenia and developmental disorders. *Nat Neurosci.* avr 2016;19(4):571-7.

113. Singh T, Walters JTR, Johnstone M, Curtis D, Suvisaari J, Torniainen M, et al. The contribution of rare variants to risk of schizophrenia in individuals with and without intellectual disability. *Nat Genet.* août 2017;49(8):1167-73.
114. Palmer DS, Howrigan DP, Chapman SB, Adolfsson R, Bass N, Blackwood D, et al. Exome sequencing in bipolar disorder reveals shared risk gene *AKAP11* with schizophrenia [Internet]. *Genetic and Genomic Medicine*; 2021 mars [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.03.09.21252930>
115. Szatkiewicz JP, Fromer M, Nonneman RJ, Ancalade N, Johnson JS, Stahl EA, et al. Characterization of Single Gene Copy Number Variants in Schizophrenia. *Biological Psychiatry.* avr 2020;87(8):736-44.
116. Steinberg S, Gudmundsdottir S, Sveinbjornsson G, Suvisaari J, Paunio T, Torniainen-Holm M, et al. Truncating mutations in *RBM12* are associated with psychosis. *Nat Genet.* août 2017;49(8):1251-4.
117. Homann OR, Misura K, Lamas E, Sandrock RW, Nelson P, McDonough SI, et al. Whole-genome sequencing in multiplex families with psychoses reveals mutations in the *SHANK2* and *SMARCA1* genes segregating with illness. *Mol Psychiatry.* déc 2016;21(12):1690-5.
118. Grove J, Ripke S, Als TD, Mattheisen M, Walters RK, Won H, et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet.* mars 2019;51(3):431-44.
119. Mullins N, Forstner AJ, O'Connell KS, Coombes B, Coleman JRI, Qiao Z, et al. Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nat Genet.* juin 2021;53(6):817-29.
120. Rees E, Kirov G. Copy number variation and neuropsychiatric illness. *Current Opinion in Genetics & Development.* juin 2021;68:57-63.
121. Green EK, Rees E, Walters JTR, Smith K-G, Forty L, Grozeva D, et al. Copy number variation in bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* janv 2016;21(1):89-93.
122. Charney AW, Stahl EA, Green EK, Chen C-Y, Moran JL, Chambert K, et al. Contribution of rare copy number variants to bipolar disorder risk is limited to schizoaffective cases. *Biol Psychiatry.* 15 juill 2019;86(2):110-9.
123. Stefansson H, Meyer-Lindenberg A, Steinberg S, Magnusdottir B, Morgen K, Arnarsdottir S, et al. CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature.* janv 2014;505(7483):361-6.
124. Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, Breen MS, De Rubeis S, An J-Y, et al. Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell.* 6 févr 2020;180(3):568-584.e23.
125. Genomic relationships, novel loci, and pleiotropic mechanisms across eight psychiatric disorders. *Cell.* 12 déc 2019;179(7):1469-1482.e11.
126. Girirajan S, Brkanac Z, Coe BP, Baker C, Vives L, Vu TH, et al. Relative Burden of Large CNVs on a Range of Neurodevelopmental Phenotypes. *PLoS Genet.* 10 nov 2011;7(11):e1002334.

127. Kirov G, Rees E, Walters JTR, Escott-Price V, Georgieva L, Richards AL, et al. The Penetrance of Copy Number Variations for Schizophrenia and Developmental Delay. *Biological Psychiatry*. mars 2014;75(5):378-85.
128. Grozeva D, Kirov G, Ivanov D, Jones IR, Jones L, Green EK, et al. Rare Copy Number Variants: A Point of Rarity in Genetic Risk for Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 1 avr 2010;67(4):318-27.
129. Sanders SJ, He X, Willsey AJ, Ercan-Sencicek AG, Samocha KE, Cicek AE, et al. Insights into Autism Spectrum Disorder Genomic Architecture and Biology from 71 Risk Loci. *Neuron*. 23 sept 2015;87(6):1215-33.
130. Owen MJ, O'Donovan MC. Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum:evidence from genomics. *World Psychiatry*. oct 2017;16(3):227-35.
131. Prata DP, Costa-Neves B, Cosme G, Vassos E. Unravelling the genetic basis of schizophrenia and bipolar disorder with GWAS: A systematic review. *Journal of Psychiatric Research*. juill 2019;114:178-207.
132. Singh T, Walters JTR, Johnstone M, Curtis D, Suvisaari J, Torniainen M, et al. Rare schizophrenia risk variants are enriched in genes shared with neurodevelopmental disorders [Internet]. 2016 août [cité 30 sept 2021] p. 069344. Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/069344v1>
133. Hernandez LM, Kim M, Hoftman GD, Haney JR, de la Torre-Ubieta L, Pasaniuc B, et al. Transcriptomic Insight Into the Polygenic Mechanisms Underlying Psychiatric Disorders. *Biological Psychiatry*. janv 2021;89(1):54-64.
134. Rees E, Owen MJ. Translating insights from neuropsychiatric genetics and genomics for precision psychiatry. *Genome Med*. déc 2020;12(1):43.
135. Baker K, Costain G, Fung WLA, Bassett AS. Chromosomal microarray analysis—a routine clinical genetic test for patients with schizophrenia. *The Lancet Psychiatry*. 1 oct 2014;1(5):329-31.
136. Costain G, Lionel AC, Merico D, Forsythe P, Russell K, Lowther C, et al. Pathogenic rare copy number variants in community-based schizophrenia suggest a potential role for clinical microarrays. *Hum Mol Genet*. 15 nov 2013;22(22):4485-501.
137. Savatt JM, Myers SM. Genetic Testing in Neurodevelopmental Disorders. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9:52.
138. Balakrishna T, Curtis D. Assessment of Potential Clinical Role for Exome Sequencing in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. févr 2020;46(2):328-35.
139. Martin AK, Mowry B. Increased rare duplication burden genomewide in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Psychol Med*. févr 2016;46(3):469-76.
140. Frank J, Lang M, Witt SH, Strohmaier J, Rujescu D, Cichon S, et al. Identification of increased genetic risk scores for schizophrenia in treatment-resistant patients. *Mol Psychiatry*. févr 2015;20(2):150-1.
141. Wimberley T, Gasse C, Meier SM, Agerbo E, MacCabe JH, Horsdal HT. Polygenic Risk Score for Schizophrenia and Treatment-Resistant Schizophrenia. *Schizophr Bull*. sept 2017;43(5):1064-9.

142. Ruderfer DM, Charney AW, Readhead B, Kidd BA, Kähler AK, Kenny PJ, et al. Polygenic overlap between schizophrenia risk and antipsychotic response: a genomic medicine approach. *Lancet Psychiatry*. avr 2016;3(4):350-7.
143. Ahn K, Gotay N, Andersen TM, Anvari AA, Gochman P, Lee Y, et al. High rate of disease-related copy number variations in childhood onset schizophrenia. *Mol Psychiatry*. mai 2014;19(5):568-72.
144. De Berardis D, De Filippis S, Masi G, Vicari S, Zuddas A. A Neurodevelopment Approach for a Transitional Model of Early Onset Schizophrenia. *Brain Sciences*. 23 févr 2021;11(2):275.

Annexe I : Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group
 Consensus Guidelines : Critères de consensus et définition schizophrénie résistante.
 (Howes et al. 2017)

Consensus criteria for assessment and definition of treatment resistant schizophrenia

| Domain | Subdomain | Minimum Requirement | Optimum Requirement |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Current symptoms | Assessment | Interview using standardised rating scale (e.g., PANSS, BPRS, SANS, SAPS) | Prospective evaluation of treatment using standardised rating scale |
| | Severity | At least moderate severity | At least moderate severity and <20% symptom reduction during prospective trial/observation ≥ 6 weeks |
| | Duration | ≥ 12 weeks | ≥ 12 weeks. Specify duration of treatment resistance. |
| | Subjective distress | Not required | Not required |
| | Functioning | At least moderate functional impairment measured using a validated scale (eg z) | At least moderate functional impairment measured using a validated scale (eg SOFAS) |
| Adequate treatment | Assessment of past response | Information to be gathered from patient/ carer reports, staff and case notes, pill counts and dispensing charts. | Information to be gathered from patient/ carer reports, staff and case notes, pill counts and dispensing charts. |
| | Duration | ≥ 6 weeks at a therapeutic dose Record minimum and mean (sd) duration for each treatment episode | ≥ 6 weeks at a therapeutic dose Record minimum and mean (sd) duration for each treatment episode |
| | Dose | Equivalent to ≥ 600 mg chlorpromazine per day ¹ Record minimum and mean (sd) dose for each drug | Equivalent to ≥ 600 mg chlorpromazine per day ¹ Record minimum and mean (sd) dose for each drug |
| | Number of anti-psychotics | ≥ 2 past adequate treatment episodes with different antipsychotic drugs Specify median number of failed antipsychotic trials. | ≥ 2 past treatment episodes with different antipsychotic drugs and at least one utilizing a long-acting injectable antipsychotic (for at least 4 months). Specify median number of failed antipsychotic trials. |
| | Current Adherence | $\geq 80\%$ of prescribed doses taken. Adherence should be assessed using ≥ 2 of pill counts, dispensing chart reviews and patient/carer report. Antipsychotic plasma levels monitored on at least one occasion. Specify methods used to establish adherence. | As for minimum criteria and additionally trough antipsychotic serum levels measured on at least two occasions separated by at least two weeks (without prior notification of patient). |
| Symptom Domain | Positive/Negative/Cognitive | | |
| Time course | Early-onset (within 1 year of treatment onset)/ Medium-term onset (within >1-5 years of treatment onset)/ Late-onset (after >5 years of treatment onset) | | |
| Ultra-treatment resistant: clozapine | Meets the criteria for treatment resistance above plus failure to respond to adequate clozapine treatment ² | | |

BPRS- Brief Psychiatric Rating Scale; CGI-S-TRS - Clinical Global Impressions-Severity Treatment Resistant Schizophrenia scale; PANSS- Positive and Negative Syndrome Scale; ECT - Electro-convulsive therapy; SANS - Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAPS - Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SOFAS- Social and Occupational Functioning Scale

Schizophrénie

Critères diagnostiques

295.90 (F20.9)

- A. Deux (ou plus) parmi les symptômes suivants, chacun devant être présent dans une proportion significative de temps au cours d'une période d'un mois (ou moins en cas de traitement efficace). Au moins l'un des symptômes (1), (2) ou (3) doit être présent :
1. Idées délirantes.
 2. Hallucinations.
 3. Discours désorganisé (p. ex. incohérences ou déraillements fréquents).
 4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.
 5. Symptômes négatifs (aboulie ou diminution de l'expression émotionnelle).
- B. Durant une proportion significative de temps depuis le début du trouble, le niveau de fonctionnement dans un domaine majeur tel que le travail, les relations interpersonnelles ou l'hygiène personnelle est passé d'une façon marquée en dessous du niveau atteint avant le début du trouble (ou, quand le trouble apparaît pendant l'enfance ou l'adolescence, le niveau prévisible de fonctionnement interpersonnel, scolaire ou professionnel n'a pas été atteint).
- C. Des signes continus du trouble persistent depuis au moins 6 mois. Pendant cette période de 6 mois les symptômes répondant au critère A (c.-à-d. les symptômes de la phase active) doivent avoir été présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace) ; dans le même laps de temps des symptômes prodromiques ou résiduels peuvent également se rencontrer. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes du trouble peuvent ne se manifester que par des symptômes négatifs, ou par deux ou plus des symptômes listés dans le critère A présents sous une forme atténuée (p. ex. croyances étranges ou expériences de perceptions inhabituelles).
- D. Un trouble schizoaffectif, ou dépressif, ou un trouble bipolaire avec manifestations psychotiques ont été exclus parce que 1) soit il n'y a pas eu d'épisode maniaque ou dépressif caractérisé concurremment avec la phase active des symptômes, 2) soit, si des épisodes de trouble de l'humeur ont été présents pendant la phase active des symptômes, ils étaient présents seulement pendant une courte période de temps sur la durée totale des phases actives et résiduelles de la maladie.
- E. Le trouble n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (p. ex. une drogue donnant lieu à abus, ou un médicament) ou à une autre pathologie médicale.
- F. S'il existe des antécédents de trouble du spectre de l'autisme ou de trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic surajouté de schizophrénie est posé seulement si des symptômes hallucinatoires et délirants importants, en plus des autres symptômes de schizophrénie nécessaires au diagnostic, sont aussi présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace).

Spécifier si :

Les spécifications de l'évolution qui suivent ne doivent être utilisées qu'après une durée d'un an du trouble et si elles ne sont pas en contradiction avec les critères évolutifs propres au diagnostic :

Premier épisode, actuellement en épisode aigu : Première manifestation du trouble remplissant les critères diagnostiques de définition et les critères de durée. Un *épisode aigu* est une période de temps durant laquelle les critères symptomatiques sont remplis.

Premier épisode, actuellement en rémission partielle : Une *rémission partielle* après un épisode antérieur est une période de temps durant laquelle se maintient une amélioration et où les critères diagnostiques du trouble ne sont que partiellement remplis.

Premier épisode, actuellement en rémission complète : Une *rémission complète* après un épisode antérieur est une période de temps durant laquelle aucun symptôme spécifique de la maladie n'est présent.

Épisodes multiples, actuellement épisode aigu : Des épisodes multiples ne peuvent être établis qu'après un minimum de deux épisodes (un épisode, une rémission, et un minimum d'une rechute).

Épisodes multiples, actuellement en rémission partielle

Épisodes multiples, actuellement en rémission complète

Continu : Les symptômes remplissant les critères symptomatiques diagnostiques du trouble sont présents la majorité du temps de la maladie, les périodes de symptômes subliminaux étant très brefs au regard de l'ensemble de l'évolution.

Non spécifié

Spécifier si :

Avec catatonie (pour la définition, se référer aux critères de catatonie associée à un autre trouble mental, p. 140).

Note de codage : Utiliser le code additionnel 293.89 (F06.1) catatonie associée à la schizophrénie pour indiquer la présence d'une catatonie comorbide.

Spécifier la sévérité actuelle :

La sévérité est cotée par une évaluation quantitative des symptômes psychotiques primaires, dont les idées délirantes, les hallucinations, la désorganisation du discours, les comportements psychomoteurs anormaux et les symptômes négatifs. Chacun de ces symptômes peut être coté pour sa sévérité actuelle (en prenant en compte l'intensité la plus sévère au cours des 7 derniers jours) sur une échelle de 5 points, allant de 0 (absent) à 4 (présent et grave). (Cf. dans le chapitre « Mesures d'évaluation » l'évaluation dimensionnelle de la sévérité des symptômes psychotiques par le clinicien.)

N.B. : Un diagnostic de schizophrénie peut être posé sans utiliser la spécification de sévérité.

Annexe III : Loci de CNV ayant montré une association ou une association probable dans l'étude du Schizophrenia Working Group du PGC (2017) (51)

| CHR | START | END | locus GENE | Status | Putative Mechanism | CNV test | Direction | FWER | BH-FDR | CAS | CON | Regional P-value | Odds Ratio [95% CI] |
|-----|-------------|-------------|--------------------|-----------------------|--------------------|-----------|------------|------|----------|-----|-----|------------------|---------------------|
| 22 | 17,400,000 | 19,750,000 | 22q11.21 | Previously Implicated | NAHR | loss | risk | yes | 3.54E-15 | 64 | 1 | 5.70E-18 | 67.7 [9.3-492.8] |
| 16 | 29,560,000 | 30,110,000 | 16p11.2 (proximal) | Previously Implicated | NAHR | gain | risk | yes | 5.82E-10 | 70 | 7 | 2.52E-12 | 9.4 [4.2-20.9] |
| 2 | 50,000,992 | 51,113,178 | 2p16.3 NRXN1 | Previously Implicated | NHEJ | loss | risk | yes | 3.52E-07 | 35 | 3 | 4.92E-09 | 14.4 [4.2-46.9] |
| 15 | 28,920,000 | 30,270,000 | 15q13.3 | Previously Implicated | NAHR | loss | risk | yes | 2.22E-05 | 28 | 2 | 2.13E-07 | 15.6 [3.7-66.5] |
| 1 | 144,646,000 | 146,176,000 | 1q21.1 | Previously Implicated | NAHR | loss+gain | risk | yes | 0.00011 | 60 | 14 | 1.50E-06 | 3.8 [2.1-6.9] |
| 3 | 197,230,000 | 198,840,000 | 3q29 | Previously Implicated | NAHR | loss | risk | yes | 0.00024 | 16 | 0 | 1.86E-06 | INF |
| 16 | 28,730,000 | 28,960,000 | 16p11.2 (distal) | Previously Reported | NAHR | loss | risk | yes | 0.0029 | 11 | 1 | 5.52E-05 | 20.6 [2.6-162.2] |
| 7 | 72,380,000 | 73,780,000 | 7q11.23 | Previously Reported | NAHR | gain | risk | yes | 0.0048 | 16 | 1 | 1.68E-04 | 16.1 [3.1-125.7] |
| X | 153,800,000 | 154,225,000 | Xq28 (distal) | Novel | NAHR | gain | risk | no | 0.049 | 18 | 2 | 3.61E-04 | 8.9 [2.0-39.9] |
| 22 | 17,400,000 | 19,750,000 | 22q11.21 | Previously Reported | NAHR | gain | protective | no | 0.024 | 3 | 16 | 4.54E-04 | 0.15 [0.04-0.52] |
| 7 | 64,476,203 | 64,503,433 | 7q11.21 ZNF92 | Novel | NAHR | loss+gain | protective | no | 0.033 | 131 | 180 | 6.71E-04 | 0.66 [0.52-0.84] |
| 13 | 19,309,593 | 19,335,773 | 13q12.11 ZMYM5 | Novel | NHAR | gain | protective | no | 0.024 | 15 | 38 | 7.91E-04 | 0.36 [0.19-0.67] |
| X | 148,575,477 | 148,580,720 | Xq28 MAGEA11 | Novel | NAHR | gain | protective | no | 0.044 | 12 | 36 | 1.06E-03 | 0.35 [0.18-0.68] |
| 15 | 20,350,000 | 20,640,000 | 15q11.2 | Previously Implicated | NAHR | loss | risk | no | 0.044 | 98 | 50 | 1.34E-03 | 1.8 [1.2-2.6] |
| 9 | 831,690 | 959,090 | 9p24.3 DMRT1 | Novel | NHEJ | loss+gain | risk | no | 0.049 | 13 | 1 | 1.35E-03 | 12.4 [1.6-98.1] |
| 8 | 100,094,670 | 100,958,984 | 8q22.2 VPS13B | Novel | NHEJ | loss | risk | no | 0.048 | 7 | 1 | 1.74E-03 | 14.5 [1.7-122.2] |
| 7 | 158,145,959 | 158,664,998 | 7p36.3 VIPR2 WDR60 | Previously Reported | NAHR | loss+gain | risk | no | 0.046 | 20 | 6 | 5.79E-03 | 3.5 [1.3-9.0] |

Annexe IV : Variants ponctuels significativement associés à la schizophrénie (2020) (84)

| Gene Symbol | Case PTV | Ctrl PTV | Case mis3 | Ctrl mis3 | Case mis2 | Ctrl mis2 | De novo PTV | De novo mis3 | De novo mis2 | P value | Q value | OR (PTV) | OR (Class I) | OR (Class II) |
|-------------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|--------------|--------------|----------|----------|------------------|------------------|--------------------|
| SETD1A | 15 | 3 | 3 | 4 | 11 | 10 | 3 | | | 2.00E-12 | 3.62E-08 | 20.1 (5.68-108) | 10.3 (4.12-29.3) | 4.42 (1.7-11.6) |
| CUL1 | 8 | 1 | 2 | 0 | 7 | 16 | 3 | | | 2.01E-09 | 1.82E-05 | 36.1 (5.01-1570) | 44.2 (6.42-1880) | 1.76 (0.611-4.51) |
| XPO7 | 12 | 1 | 1 | 1 | 10 | 32 | 1 | | | 7.18E-09 | 4.34E-05 | 52.2 (7.84-2190) | 28.1 (6.46-253) | 1.25 (0.55-2.62) |
| TRIO | 18 | 16 | 0 | 0 | 24 | 102 | 2 | | | 6.35E-08 | 2.88E-04 | 5.02 (2.47-10.4) | 5.02 (2.47-10.4) | 0.944 (0.579-1.48) |
| CACNA1G | 10 | 13 | 8 | 4 | 55 | 134 | | | 1 | 4.57E-07 | 1.54E-03 | 3.09 (1.21-7.63) | 4.25 (2.07-8.78) | 1.68 (1.21-2.31) |
| SP4 | 13 | 6 | 3 | 3 | 0 | 2 | 1 | | | 5.08E-07 | 1.54E-03 | 9.37 (3.38-29.7) | 7.59 (3.2-19.3) | 0 (0-21.4) |
| GRIA3 | 5 | 0 | 3 | 2 | 10 | 24 | 1 | 1 | | 5.98E-07 | 1.55E-03 | Inf (4.73-Inf) | 20.1 (4.28-188) | 1.67 (0.714-3.63) |
| GRIN2A | 9 | 2 | 3 | 0 | 13 | 22 | | | | 7.37E-07 | 1.67E-03 | 18.1 (3.74-172) | 24.1 (5.36-221) | 2.37 (1.1-4.92) |
| HERC1 | 28 | 32 | 0 | 0 | 2 | 8 | | | | 1.26E-06 | 2.54E-03 | 3.51 (2.04-6.03) | 3.51 (2.04-6.03) | 1 (0.104-5.03) |
| RBI1CC1 | 9 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | | | 2.00E-06 | 3.63E-03 | 10 (2.89-43.9) | 10 (2.89-43.9) | 0 (0-Inf) |

Annexe V : Groupes de gènes enrichis par type de variants.

| | Activité synaptique | Densité post synaptique | ARC | NMDAR | Cibles de protéines régulatrices synaptiques FMRP, RBFox, CELF4 | Canaux calciques voltage dépendants | Cibles MIR 137 | Cytosquelette et filaments d'actine | Gènes à contrainte évolutive | Gènes régulateurs de la chromatine | Activité GABA | Activité GTPase | Dystrophine | Complément et immunité | Régulation de la sécrétion d'insuline par le peptide 1 Glucagon-like | Dopamine Receptor D2 |
|------------------|---------------------|-------------------------|----------|----------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|---------------|-----------------|------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| CNV | <u>X</u> | <u>X</u> | <u>X</u> | <u>X</u> | | | | | | | <u>X</u> | <u>X</u> | <u>X</u> | | | |
| DNM | <u>X</u> | <u>X</u> | <u>X</u> | <u>X</u> | <u>X</u> | <u>X</u> | | <u>X</u> | <u>X</u> | <u>X</u> | | | | | | |
| dURV | <u>X</u> | <u>X</u> | <u>X</u> | <u>X</u> | <u>X</u> | <u>X</u> | <u>X</u> | <u>X</u> | <u>X</u> | <u>X</u> | | | | | | |
| Variants communs | <u>X</u> | <u>X</u> | | <u>X</u> | | <u>X</u> | <u>X</u> | | <u>X</u> | <u>X</u> | <u>X</u> | | | <u>X</u> | <u>X</u> | <u>X</u> |

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

**INDICATION DE LA REALISATION DU SEQUENÇAGE HAUT DEBIT
(SEQUENÇAGE D'EXOME / SEQUENÇAGE DU GENOME) DANS LA
SCHIZOPHRENIE SYNDROMIQUE OU ULTRA-RESISTANTE : REVUE DE LA
LITTERATURE ET DISCUSSION AUTOUR D'UN CAS CLINIQUE.**

Résumé :

CONTEXTE : La schizophrénie est une maladie fréquente touchant le sujet jeune, source de handicap majeure avec une participation génétique élevée. Certaines formes syndromiques de la schizophrénie font suspecter l'implication d'un variant rare sous-jacent. La technique par analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) se limite à la recherche de larges variations du nombre de copies (CNV). En cas de résultat négatif, il est possible de recourir aux techniques de séquençage haut débit à la recherche de petits variants rares. La technique de séquençage entier du génome est d'accès restreint. Le séquençage de l'exome, plus accessible pourrait constituer une alternative en pratique clinique.

OBJECTIF : Réaliser une revue de la littérature sur les études s'intéressants à l'architecture génétique de la schizophrénie et réunir les éléments scientifiques pertinents en vue de retenir l'indication de la réalisation d'une technique de séquençage d'exome chez un cas concret de schizophrénie ultrarésistante avec une composante thymique.

METHODE : A partir des bases de données pubmed ainsi que des données issues d'études de consortiums internationaux de génomique en psychiatrie, nous avons sélectionné les études nous paraissant les plus pertinentes. Nous avons priorisé les études utilisant la technique du séquençage d'exome.

RESULTATS : Les études font ressortir, pour la schizophrénie, un modèle d'hérédité complexe associant des variants communs, qui contribuent en majorité à la variabilité génétique du trouble, et des variants rares n'impactant qu'une minorité de patients. Parmi ces derniers, les études utilisant la technique de séquençage d'exome ont permis de mettre en évidence des gènes ou groupes de gènes spécifiques impactés par des variants de petite taille.

CONCLUSION : La technique de séquençage d'exome montre un intérêt pour la détection de petits variants rares en cas d'ACPA négative. Elle constitue une alternative pour notre cas non éligible au séquençage du génome.

Mots-clés :

- Exome (Whole exome sequencing)
- Séquençage nucléotidique à haut débit (Next Generation Sequencing)
- Schizophrénie (Schizophrenia)
- Pharmacorésistance (Drug resistance)
- Génétique (Genetics)