



**HAL**  
open science

# Étude pharmacogénétique de patients atteints de schizophrénie à début précoce : séquençage de l'exome et analyses bio-informatiques

Maximilien Valente

► **To cite this version:**

Maximilien Valente. Étude pharmacogénétique de patients atteints de schizophrénie à début précoce : séquençage de l'exome et analyses bio-informatiques. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03858333

**HAL Id: dumas-03858333**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03858333v1>

Submitted on 17 Nov 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.

Thèse d'exercice de Médecine  
Présentée en vue de l'obtention du  
Grade de Docteur en Médecine  
De l'UNIVERSITE COTE D'AZUR

Par Maximilien VALENTE  
Né le 25/09/1989

**Etude Pharmacogénétique de Patients  
Atteints de Schizophrénie à Début Précoce**  
—————  
Séquençage de l'Exome et Analyses Bioinformatiques

Dirigée par le Dr Arnaud FERNANDEZ  
Co-dirigée par le Dr Suzanne THUMMLER  
Président du jury : Pr Michel BENOIT

Soutenue le 28 octobre 2022, à Nice



Liste des enseignants au 1er septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

**Doyen**

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

**Pédagogie**

**Pr. ALUNNI Véronique**

**Recherche**

**Pr. DELLAMONICA Jean**

**Etudiants**

**M. JOUAN Robin**

**Chargé de mission projet Campus**

**Pr. PAQUIS Philippe**

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Emile	Cardiologie (51.02)
M.	GILSON Eric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie (44.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELLAMONICA Jean	Réanimation médicale (48.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	GUERIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CARLES Michel	Maladies infectieuses - maladies tropicales (45.03)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Physiologie (44.02)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUEVARA Nicolas	Oto-Rhino-laryngologie ( 55.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ILIÉ Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
Mme	LEROY Sylvie	Pneumologie-Addictologie (51.01)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVLIEET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence ( 48-04)
M.	COURJON Johan	Maladie infectieuses - maladies tropicales (45.03)
Mme	DADONE-MONTAUDIÉ Bérangère	Cancérologie-radiothérapie (47.02)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	JOZWIAK Mathieu	Médecine intensive-Réanimation (48.02)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MARTIS Nihal	Méd interne-gériatrie et biolog du vieillissement (53.01)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale ( 52-02)
M.	MONTAUDIÉ Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie ( 49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Mme RAQUIN-POUILLON Maud Médecine Générale (53.03)



Liste des enseignants au 1er septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GASTAUD Pierre
M. ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GIBELIN Pierre
M. BATT Michel	M. GILLET Jean-Yves
M. BÉRARD Etienne	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LACOUR Jean-Philippe
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAMBERT Jean-Claude
Mme BUSSIÈRE Françoise	M. LAZDUNSKI Michel
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CANIVET Bertrand	M. LE FICHOUX Yves
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	M. MOUROUX Jérôme
M. DE PERETTI Fernand	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. PRINGUEY Dominique
M. DELMONT Jean	M. SANTINI Joseph
M. DEMARD François	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DESNUELLE Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. DOLISI Claude	M. THYSS Antoine
M. FENICHEL Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. FUZIBET Jean-Gabriel	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	

Liste des enseignants au 1er septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques  
M. BASTERIS Bernard  
M. BENOLIEL José  
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
Mme DONZEAU Michèle  
M. EMILIOZZI Roméo  
M. FOSSE Thierry  
M. FRANKEN Philippe

M. GASTAUD Marcel  
M. GIUDICELLI Jean  
M. MAGNÉ Jacques  
Mme MEMRAN Nadine  
M. MENGUAL Raymond  
M. PHILIP Patrick  
M. POIRÉE Jean-Claude  
Mme ROURE Marie-Claire  
M. TESTA Jean

Liste des enseignants au 1er septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

## REMERCIEMENTS

Je remercie le Docteur Arnaud FERNANDEZ d'avoir accepté de diriger cette thèse et pour ses conseils essentiels.

Je remercie le Docteur Suzanne THUMMLER d'avoir accepté de co-diriger cette thèse.

Je remercie le Professeur Michel BENOIT d'avoir accepté la présidence du jury et pour son accompagnement auprès des Internes niçois.

Je remercie le Professeur Florence ASKENAZY pour les recommandations dans la préparation de ce travail et pour l'accueil au sein de son service.

Je remercie Gaëlle LAURE pour le travail qu'elle a réalisé dans cette étude.

Je remercie mes encadrants de stage du CHU Pasteur, du Centre Hospitalier Sainte-Marie de Nice ainsi que de la Fondation Lenval de m'avoir transmis leur précieux savoir. Je pense notamment aux Dr Emmanuelle CHENU, Dr Robin KARDOUS, Dr Youlia ASTRUC, Dr Ludwig DEUTSCH, Dr Anouck ANTONIAZZI, Dr Claire ROMETTI et Dr Stéphane PAGLIAI.

Je remercie tous les psychologues et tous les soignants avec qui j'ai pu avoir de riches discussions cliniques durant cet internat.

Je remercie mes co-internes pour leur accompagnement confraternel.

Je remercie les patients et leurs familles d'avoir accepté leur participation à cette étude.

Je remercie mes parents et ma sœur pour leur accompagnement dans ce (très) long chemin des études universitaires que j'ai choisi.

Je remercie Anne pour sa présence, son écoute et son aide. Ses conseils, ses enseignements et son amour ont été déterminants.

Je dédie ce travail à mes deux filles adorées, Adèle et Judith.



*Il existe un tableau de Klee qui s'intitule « Angelus Novus ». Il représente un ange qui semble être en train de s'éloigner de quelque chose à laquelle son regard reste rivé. Ses yeux sont écarquillés, sa bouche ouverte, ses ailes déployées. Tel est l'aspect que doit avoir nécessairement l'Ange de l'Histoire. Il a le visage tourné vers le passé. Là où se présente à nous une chaîne d'événements, il ne voit qu'une seule et unique catastrophe, qui ne cesse d'amonceler ruines sur ruines et les jette à ses pieds. Il voudrait bien s'attarder, réveiller les morts et rassembler ce qui fut brisé. Mais du paradis souffle une tempête qui s'est prise dans ses ailes, si forte que l'ange ne les peut plus renfermer. Cette tempête le pousse irrésistiblement vers l'avenir auquel il tourne le dos, cependant que jusqu'au ciel devant lui s'accroissent les ruines. Cette tempête est ce que nous appelons le progrès.*

Walter Benjamin, *Thèses Sur Le Concept d'Histoire*, Thèse IX, 1942

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	
1. Schizophrénie très précoce	13
a. Définition et historique	13
b. Diagnostic	14
c. Epidémiologie	17
2. Génétique et schizophrénie	17
a. Lien entre anomalies génétiques et schizophrénie	17
b. Pharmacogénétique et pharmaco-résistance	18
3. Physiopathologie de la schizophrénie	20
MATERIELS ET METHODES	23
1. Schéma de l'étude	23
2. Critères d'inclusion	23
3. Mesures	24
4. Traitements des données biographiques et cliniques	24
5. Collection des échantillons sanguins	25
6. Séquençage des exomes	25
7. Analyses bioinformatiques	26
RESULTATS	30
DISCUSSION	35
BIBLIOGRAPHIE	38

# INTRODUCTION

## 1. Schizophrénie Très Précoce :

### a. Définition et historique :

Les troubles psychiatriques définis aujourd'hui sous le terme de « schizophrénie » sont connus depuis l'antiquité. Ce sont principalement les manifestations aiguës et les symptomatologies riches qui sont décrites, au niveau comportemental, mais également sur le cours et le contenu du discours. Les formes chroniques et déficitaires étaient quant à elles confondues avec l'*idiotie*<sup>1</sup>.

A l'Age classique, soit à partir du XVIIème siècle, les *fous* étaient enfermés (Hôpital Général de Paris et autres hôpitaux généraux de grandes villes de France), la confusion était grande, ils y étaient admis avec les *délinquants, les mendiants, les vagabonds et les prostitués*, par ordre du roi. Durant cette période du *Grand Renfermement*, le soin était inexistant, avec pour seul objectif une gestion de l'ordre public sous une modalité qui donnera ensuite naissance aux prisons d'un côté et à l'institution psychiatrique de l'autre. La Révolution française a vu la dépénalisation des troubles psychiques et la création d'établissements spécifiques, les *asiles*. Des études sur les *troubles de l'esprit* ont alors émergé avec un examen plus approfondi des troubles de la pensée, du langage, mais aussi des manifestations émotionnelles ou des interactions sociales. La folie se constitue alors comme maladie mentale, notamment par le travail des *aliénistes* comme Philippe Pinel et Jean-Etienne Esquirol en France (XVIIIème siècle)<sup>2</sup>.

De la première apparition du terme de *psychose* par Ernst Von Feuchtersleben en 1845 (Autriche), jusqu'à la caractérisation actuelle par le DSM-5 (2013) dans le chapitre « Spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques », en passant par l'invention du terme de *schizophrénie* par Ernst Bleuler (Suisse) en 1911, la nosographie n'a cessé d'être remaniée.

Les premières descriptions de schizophrénie chez l'enfant sont réalisées au début du XXème siècle par un psychiatre italien, Sante De Sanctis (1862-1935). Dans le prolongement de la nosographie alors toute récente de Bleuler, il définit une *Dementia Praecocissima* (« Démence précocissime »)<sup>3</sup>, puis utilise le terme de *schizophrénie infantile*<sup>4</sup>.

Aujourd'hui, deux dénominations sont généralement utilisées dans la littérature internationale :

- Early-Onset Schizophrenia/EOS (ou Schizophrénie Précoce) : début des symptômes avant l'âge de 19 ans

- Childhood-onset schizophrenia/COS (ou Schizophrénie Très Précoce) : début des symptômes avant l'âge de 13 ans<sup>5</sup>.

La clinique de ces formes de schizophrénie est calquée sur celle de l'adulte. Compte-tenu de la spécificité liée au développement cérébral à l'enfance et à l'adolescence, ainsi qu'aux dynamiques psychiques qui s'y rapportent, la pertinence de ces observations questionnent.

#### b. Diagnostic :

Deux classifications internationales font référence à ce jour, la CIM-10 et le DSM-5. Principalement utilisées dans la recherche, elles permettent d'objectiver les symptômes et constituent une aide diagnostique sur laquelle s'appuyer. Cependant, ces deux outils ne reconnaissent pas le diagnostic de schizophrénie très précoce.

Malgré les biais liés aux spécificités de l'enfant, notamment l'impossibilité d'évaluer les habiletés sociales de la même manière qu'un adulte, les critères diagnostiques restent les mêmes que ceux de l'adulte.

- Critères diagnostiques de la CIM-10.<sup>6</sup> :
  1. Écho de la pensée, pensées imposées ou vol de la pensée, divulgation de la pensée.
  2. Idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, se rapportant clairement à des mouvements corporels ou à des pensées, actions ou sensations spécifiques, ou perception délirante.
  3. Hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix commentent en permanence le comportement du patient, ou parlent de lui ou autres types d'hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix émanent d'une partie du corps.
  4. Autres idées délirantes persistantes, culturellement inadéquates ou invraisemblables, concernant p. ex. l'identité religieuse ou politique ou des pouvoirs surhumains (être capable de contrôler le temps, ou de communiquer avec des extraterrestres...).
  5. Hallucinations persistantes de n'importe quel type, accompagnées soit d'idées délirantes fugaces ou à peine ébauchées, sans contenu affectif évident, soit



d'idées surinvesties persistantes, ou hallucinations survenant quotidiennement pendant des semaines ou des mois d'affilée.

6. Interruptions ou altération par interpolations du cours de la pensée. Rendant le discours incohérent et hors de propos, ou néologismes.
7. Comportement catatonique : excitation, posture catatonique, flexibilité cireuse, négativisme, mutisme ou stupeur.
8. Symptômes "négatifs" : apathie importante, pauvreté du discours, émoussement affectif ou réponses affectives inadéquates (ces symptômes sont généralement responsables d'un retrait social et d'une altération des performances sociales). Il doit être clairement établi que ces symptômes ne sont pas dus à une dépression ou à un traitement neuroleptique.
9. Modification globale, persistante et significative de certains aspects du comportement, se manifestant par une perte d'intérêt, un comportement sans but, une inactivité, une attitude centrée sur soi-même, et un retrait social.

#### Symptômes caractéristiques :

- $\geq 1$  critère (symptômes 1 à 4) ou  $\geq 2$  critères (symptômes 5 à 8) pendant une période  $\geq 1$  mois,
- ou critère n°9 durant une période  $\geq 12$  mois sans faire référence à une phase prodromique non psychotique.

- Critères diagnostiques selon le DSM-5<sup>7</sup> :

- 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. Le trouble schizo-affectif, 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 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).

Ces deux classifications étant principalement utilisées dans la recherche et ne constituant pas l'outil quotidien du clinicien, il est admis que l'apparition de symptômes positifs avant l'âge de 13 ans, tels que les *idées délirantes*, les *hallucinations acoustico-verbales* ou la *désorganisation comportementale et de la pensée* sont significatives pour poser le diagnostic de *schizophrénie très précoce*<sup>8</sup>.

De plus, il existe un recouvrement des symptômes cliniques de la schizophrénie très précoce avec ceux du Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) et du Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH)<sup>9,10</sup>.

### c. Épidémiologie :

La COS est une maladie rare, dont la prévalence habituellement observée est inférieure à 1/40.000, son étude est donc difficile<sup>11,12</sup>.

Pour comparaison, la prévalence de la schizophrénie de l'adulte, dont le début de symptômes apparaît habituellement lors de l'adolescence ou chez les jeunes adultes<sup>13</sup> est de 5/1.000<sup>14</sup>.

Par ailleurs, la nosographie, non consensuelle à ce jour, complexifie l'analyse des résultats des études internationales. En effet, pour un certain nombre d'auteurs, la COS est une variation plus précoce et grave que la EOS. Comme mentionné précédemment, les comorbidités avec d'autres pathologies psychiatriques finissent de rendre difficile l'analyse de la fréquence et de la distribution de la COS dans la population générale.

Enfin, les symptômes apparaissant durant l'enfance, il est parfois difficile de les retrouver dans l'histoire de la maladie chez des patients plus âgés n'ayant jamais eu de suivi psychiatrique précoce.

## 2. Génétique et schizophrénie :

### a. Liens entre anomalies génétiques et schizophrénie :

Dans les années 1950, des études cliniques sur jumeaux (*Twin Studies*) portant sur le diagnostic de schizophrénie avant l'adolescence ont avancé la possibilité d'une forte héritabilité génétique sur la base de résultats concernant des jumeaux monozygotes comparés aux dizygotes (71% versus 17% d'héritabilité). Ces données sont cependant nuancées par la présence de facteurs exogènes prédisposants nombreux (82%) tels que les conditions socio-économiques familiales, l'état psychologique et psychiatrique des parents ou des événements de vie traumatiques comme le divorce des parents ou le décès d'un ou des parents<sup>15</sup>. L'accès aux données génétiques est extrêmement réduit à cette époque, alors que les technologies d'études génomiques actuelles ont permis de faire corrélérer les phénotypes cliniques aux observations génétiques. Ces études historiques sont un des points de départ des hypothèses génétiques concernant l'étiologie de la schizophrénie très précoce.

Les techniques de CGH-Array (puces à ADN) ont permis l'identification d'anomalies cytogénétiques tels que les CNVs (Copy Number Variations). Un CNV n'étant pas toujours pathogène, il a fallu relier les gènes impliqués dans les variations de nombres de copies avec le phénotype. Ainsi, dans la schizophrénie, plusieurs délétions (1q21, 2p53, 3q29, 15p11.2, 15q11.3, 17q12, 22q11.2) et duplications (7q36.3, 25q11-13, 16p11.2 and 16p13.1) ont été mises en évidence<sup>16</sup>. Ces régions contiennent des séquences de nombreuses protéines ayant un rôle dans le développement cérébral

telles que des protéines membranaires synaptiques, des protéines de signalisation intracellulaires impliquées notamment dans la potentialisation à long terme ou bien des facteurs de transcription<sup>17</sup>. Par ailleurs, selon ces mêmes études, les CNVs semblent également plus fréquents dans les Schizophrénies Très Précoces.

L'arrivée du Séquençage Nouvelle Génération (New Generation Sequencing, NGS) dans les années 2000 a permis de confirmer les résultats concernant l'implication des CNVs, mais a également rendu possible l'obtention de données de haute résolution avec la détection des Single Nucleotide Variation (SNV). En effet, il est désormais possible d'observer des mutations au sein d'un seul nucléotide d'un gène ciblé. Il est donc envisageable de faire des corrélations entre des mutations ponctuelles et des phénotypes de patients malades. De ce fait, il a pu être montré que le taux de SNV était plus important chez des patients schizophrènes adultes<sup>18</sup>, mais également pour des patients atteints de COS<sup>19</sup>.

#### b. Pharmacogénétique et pharmaco-résistance :

La pharmacogénétique étudie les gènes impliqués dans la réponse à un traitement médicamenteux. Elle concerne des gènes du métabolisme et des gènes des protéines ciblées par le traitement (et par l'ensemble de ses métabolites actifs) ; le nombre des objets d'études peut donc être très élevé.

L'étude du génome permet de déterminer l'efficacité des traitements selon le profil génétique en présence (ou *Statut Métabolique*). La singularité mise en évidence permet de s'adapter de manière individuelle et ainsi d'améliorer l'efficacité des prises en charge pharmacologiques, notamment par l'ajustement du dosage du traitement. Ces études génétiques, de plus en plus fréquentes dans la pratique quotidienne, participent à l'avènement de la *Médecine Personnalisée*. Ces études pharmacogénétiques permettent en outre d'explorer les cas de pharmacorésistance chez les patients.

L'étude de la pharmacorésistance nécessite une approche pharmacocinétique, mais aussi pharmacodynamique. La pharmacocinétique explore les mécanismes de détoxification et la pharmacodynamie décrit la manière dont les molécules exogènes vont interagir avec leurs cibles.

Actuellement, les études pharmacogénétiques de routine se limitent à l'étude d'une partie de la pharmacocinétique, à savoir l'exploration des variabilités individuelles des protéines de la famille des cytochromes P450. Ces investigations permettent d'adapter les traitements au polymorphisme génétique.

L'ensemble de la pharmacocinétique se résume en trois phases de détoxification des molécules exogènes, processus aussi appelé *biotransformation* :

- Phase 1 : *Fonctionnalisation*, par les cytochromes P450 qui catalysent des réactions d'oxydation/réduction et d'hydrolyse. Les enzymes sont présentes dans de nombreux tissus, mais principalement dans le foie et l'intestin. Ces réactions augmentent la polarité des substrats, les rendant plus solubles ; elles permettent aussi l'activation d'une fonction thérapeutique ou toxique de la molécule. C'est la voie métabolique la plus importante et la plus étudiée<sup>20</sup>.
- Phase 2 : *Conjugaison*, par les UDP glucuronyltransferase, qui catalysent principalement les réactions de glucuroconjugaison (ou glucoronidation), c'est-à-dire l'ajout d'un acide glucuronique par les enzymes appelées UDP-glucuronyl-transférases (UGT). Cette réaction améliore la solubilité de la molécule exogène dans l'eau et permet son excrétion rénale et biliaire<sup>21</sup>. Par ailleurs, cette réaction inactive et diminue la toxicité éventuelle de la molécule avant qu'elle ne soit excrétée.
- Phase 3 : *Excrétion*, par les transporteurs membranaires tel que la P-glycoprotéine.

Ces trois étapes sont réalisées dans le compartiment intracellulaire.

Sur le plan de la pharmacodynamie, nous savons que d'autres protéines sont impliquées : des transporteurs membranaires, mais aussi les cibles des molécules tels que, par exemple, les récepteurs à la dopamine dans l'étude de l'efficacité des antipsychotiques. La physiopathologie de la schizophrénie est encore inconnue, ce qui rend l'étude de routine de ces autres cibles non pertinentes à ce jour. Toutefois, certains polymorphismes des récepteurs à la dopamine ou à la sérotonine (déjà largement documentés dans la littérature) modifient l'affinité du traitement pharmacologique avec la cible. Leur recherche plus fréquente pourrait très prochainement donner une aide supplémentaire à la prise en charge des patients pharmaco-résistants<sup>22</sup>.

Une meilleure compréhension de la physiopathologie de la schizophrénie améliorerait en somme la prise en charge pharmacologique des patients.

Comme évoqué ci-dessus, la COS est une maladie rare ; elle est également grave, avec des symptômes parfois très bruyants et souvent résistants aux traitements<sup>23</sup>. De ce fait, certains traitements de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne sont parfois utilisés, avec la Clozapine comme premier représentant, comme il est habituel de le faire dans la population adulte. La Clozapine est de plus en plus utilisée depuis près de 20 ans pour le traitement de la COS, avec une meilleure efficacité que les autres antipsychotiques.

Il sera intéressant de comprendre les mécanismes en lien avec la résistance aux traitements observée chez les patients ayant un diagnostic de COS.

### 3. Physiopathologie biologique de la schizophrénie :

Les connaissances théoriques concernant les mécanismes physiopathologiques de la schizophrénie restent à ce jour au stade d'*hypothèses de travail*. Parmi les grandes idées qui ont émergé depuis près de soixante-dix ans, la première et la plus importante est l'*hypothèse dopaminergique*. Dans les années 90 est ensuite arrivée l'*hypothèse glutamatergique* ; puis les années 2000 ont amené l'*hypothèse gabaergique*. Plus récemment encore, les études ont conduit à l'*hypothèse inflammatoire et immune*. Ces grands champs d'étude regroupent bien évidemment des domaines très variés issus de démarches expérimentales nombreuses, depuis les neurosciences cognitives jusqu'à la génétique, en passant par la biologie moléculaire et cellulaire.

#### a. Hypothèses Dopaminergiques :

La place qu'occupe l'étude des voies dopaminergiques est toute particulière, puisqu'elle est l'objet des premières études pharmacologiques sur la schizophrénie dans les années 1950 et est toujours aujourd'hui la cible principale des traitements médicamenteux antipsychotiques.

Au commencement, le chirurgien Henri Laborit a travaillé dans les années 1950 sur les propriétés antihistaminiques des phénothiazines dans la prise en charge des états de choc. Il observa des effets significatifs sur le plan comportemental. Les patients présentaient une « anesthésie consciente », ils perdaient de l'intérêt pour leur environnement tout en maintenant un état de conscience. Il proposa la poursuite de ces travaux à deux psychiatres français de l'hôpital Saint-Anne, Pierre Deniker et Jean Delay. Confirmant les premières suppositions, ce traitement s'est avéré efficace sur les symptômes de psychose. Le premier antipsychotique est ainsi commercialisé en 1952 : la Chlorpromazine/Largactil. La dopamine n'ayant pas encore été identifiée à cette date (elle ne sera isolée que quelques années plus tard), son effet sur les récepteurs D2 était encore totalement inconnu. Les conclusions faisant suite à ces observations, exemple de sérendipité, constituent le point de départ des recherches sur l'implication des voies dopaminergiques dans la schizophrénie<sup>24</sup>.

En 2006, des travaux sur des souris mutées sur-exprimant de manière sélective le récepteur D2 dans le striatum ont montré l'apparition de symptômes de déficit cognitif et d'anomalies des fonctions du cortex frontal modulées par la voie dopaminergique ; des symptômes similaires à ceux de la schizophrénie chez l'humain ont donc été observés (principalement : mémoire et adaptation comportementale)<sup>25</sup>.

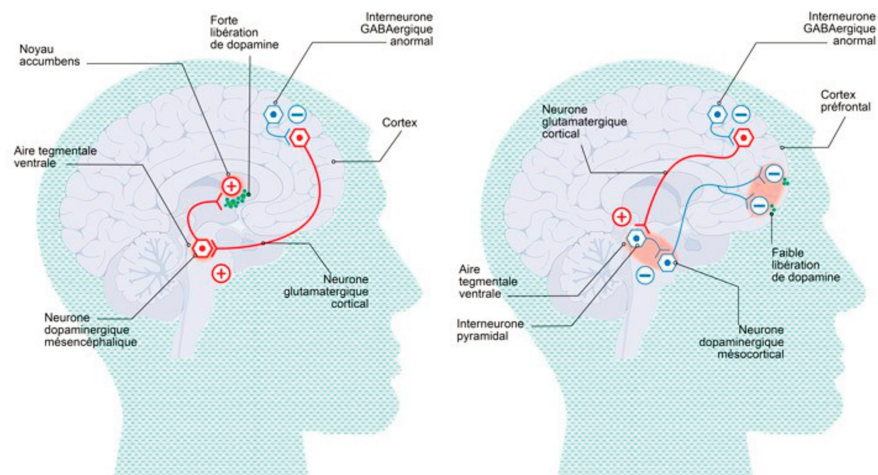
De plus, depuis les années 1970, de nombreux travaux sur les effets des amphétamines (qui augmentent la quantité de dopamine synaptique par inhibition de la recapture et libération des vésicules synaptiques) ont montré une exacerbation de symptômes de schizophrénie. L'induction des symptômes par les amphétamines représente actuellement un des modèles animaux d'étude de la schizophrénie<sup>26</sup>.

Il est aujourd'hui prouvé que les traitements antipsychotiques ont tous en commun une activité d'antagonistes des récepteurs D2 post-synaptiques, principalement responsable de la fonction anti-productive (sur les symptômes positifs de la schizophrénie). Ces traitements entraînent une diminution de l'activité de la dopamine sur la voie dopaminergique mésocorticolimbique. Longtemps, l'hypothèse d'une suractivité dopaminergique dans le *noyau accumbens* était la principale explication étiologique. Cependant, la complexité du fonctionnement cérébral ne permet pas de conclure à la seule implication de cette voie dans la genèse de la pathologie, ce qui est d'ailleurs désormais montré par l'action de traitements antipsychotiques de seconde génération ciblant également les voies sérotoninergiques et adrénergiques avec une grande efficacité clinique (ex : Clozapine).

Fig. 1  
Hypothèses physiopathologiques de survenues des principaux symptômes de schizophrénie :

Gauche : **symptômes positifs**

Droite : **symptômes négatifs**.



« La schizophrénie, un trouble mental aux multiples visages ». Boris Chaumette. Cerveau & Psycho, 2021.

En outre, les voies dopaminergiques sont elles-mêmes modulées par des faisceaux glutamatergiques et gabaergiques issus de différentes régions cérébrales (cf. schéma ci-dessous).

#### b. Hypothèses Glutamatergiques :

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du cerveau, il se lie à ses différents récepteurs : AMPAR, NMDAR, Kaïnate et mGluR. Il a été observé qu'une diminution de l'activité glutamatergique par un antagoniste des NMDAR induit l'apparition de symptômes de la maladie. Des

études de différents domaines : souris mutées, études post-mortem, imagerie, études génétiques et études cliniques par antagoniste des NMDAR confirment ces observations<sup>27</sup>.

L'apparition de symptômes psychotiques a également été rapportée chez des patients ayant un mésusage de produits telle que la Ketamine<sup>28</sup> ou le PCP<sup>29</sup> (anesthésiants), antagonistes des récepteurs NMDA.

#### c. Hypothèses Gabaergiques :

Le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur majoritaire du cerveau, il est libéré par les *interneurones* et intervient dans toutes les régions cérébrales en tant que modulateur du signal électrique. Ainsi, les interneurones modulent également l'activité des neurones glutamatergiques corticaux, dont ceux impliqués dans les voies dopaminergiques.

Certains interneurones corticaux, les *interneurones à Parvalbumine (PV)*, ont pour fonction de moduler les signaux électriques avec leurs propriétés de *fast-spiking*. De cette manière, ils permettent la synchronisation temporelle des inhibitions corticales, mais aussi la synchronisation des *oscillations gamma*. Une altération de la fonction des interneurones à PV et des oscillations gamma ont été observées chez des patients atteints de schizophrénie<sup>30</sup>.

#### d. Hypothèses inflammatoires et immunes :

Depuis le début des années 2000, des chercheurs s'intéressent à l'interaction entre le système immunitaire, le système inflammatoire et le cerveau. Il a notamment été rapporté une augmentation de l'interleukine pro-inflammatoire IL-6 circulante dans l'enfance chez les patients avec un haut risque de psychose et de dépression au début de l'âge adulte<sup>31</sup>.

En 2007, une nouvelle pathologie a été décrite, *l'encéphalite autoimmune anti-NMDAR*, démontrant qu'un autoanticorps à lui seul peut induire des troubles psychotiques graves, par diminution de l'activité des récepteurs NMDA<sup>32</sup>. Avant cette période, il était largement admis que le cerveau était protégé des atteintes autoimmunes par l'existence de la barrière hématoencéphalique.

Quelques études ont pu montrer l'efficacité de l'immunothérapie sur des premiers épisodes psychotiques, cependant le nombre de cas rapportés reste faible<sup>33</sup>.

Globalement, ces théories doivent encore être largement explorées et approfondies.



## MATERIELS ET METHODES

### 1. Schéma de l'étude :

Les patients inclus sont issus de l'étude GenAuDiss.

GenAuDiss est une étude transversale multicentrique. Des patients avec un diagnostic de Schizophrénie à début précoce ont été recrutés de 2011 à 2013 au sein d'un Programme Hospitalier interrégional de Recherche Clinique (NCT01512641) ; l'objectif principal du PHRC était l'estimation de la prévalence des troubles dissociatifs dans la population d'enfants de service de pédopsychiatrie ou de structures médico-éducatives. Un total de 6 patients et 14 parents de premier-degré ont été inclus depuis ce programme. De plus, dans cette étude, le recrutement a continué à rester ouvert aux patients correspondant aux critères d'inclusion, tout comme leurs parents de premier-degré. Les participants ont été inclus soit directement dans le centre d'étude, soit après avoir été adressés par leurs psychiatres de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA).

Les centres d'investigation de GenAuDiss sont : l'hôpital pour enfants de Nice CHU-Lenval, l'hôpital universitaire de Marseille, l'hôpital la Fontonne (Antibes) et l'hôpital Bonnet (Fréjus). A ce jour, 13 patients et 31 parents de premier degré (soit 44 sujets) ont été inclus dans le protocole d'étude GenAuDiss. A l'inclusion (V1), l'évaluation clinique (psychiatrique et neuro-cognitive) a été réalisée chez les patients, mais également sur les parents de premier-degré (parents ou fratrie). Les bilans biologiques ont été réalisés dans un second temps, dans les 6 mois après la première visite.

Au final, 9 patients et 16 parents/fratrie ont bénéficié du séquençage de leur exome.

### 2. Critères d'inclusion :

L'étude a été proposée aux enfants et adolescents ayant un diagnostic de Schizophrénie à Début Précoce (Early-Onset Schizophrenia, EOS) avec une comorbidité du Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA), ainsi qu'à leurs parents de premier-degré.

#### Critères majeurs d'inclusion :

- Etre âgé de 7 à 22 ans à l'inclusion ;
- Diagnostic d'EOS (début avant 18 ans), diagnostiqué par un entretien semi-structuré (*Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia–Present and Lifetime Version - K-SADS-PL*, section psychose) ;

- Diagnostic du Trouble du Spectre de l'Autisme (réalisé par la *Autism Diagnostic Interview-Revised* - ADI-R) ;
- Un QI>50 à la *Wechsler Intelligence Scale for Children* (WISC- IV, version abrégée).

Critères majeurs d'inclusion pour les parents et fratries :

- Lien biologique au premier-degré (pas d'adoption) avec le cas-index.

Critères d'exclusion :

- Refus ou retrait du consentement ;
- Enfant sans langage verbal ;
- Adultes sous mesure de protection (relatif).

3. Mesures :

Les mesures quantitatives et qualitatives suivantes ont été réalisées durant l'étude :

- Les paramètres cliniques sont issus du dossier médical (incluant la grossesse, la naissance, etc.) tout comme les éléments biographiques tels que les événements de vie significatifs (datés et identifiés) incluant les traumatismes et les expositions environnementales (par exemple aux toxiques et autres substances) ;
- Les paramètres cliniques issus de l'examen physique (exemple : poids corporel, IMC, pression artérielle) ;
- Les entretiens semi-structurés pour évaluer le diagnostic principal à l'inclusion (K-SADS-PL<sup>34</sup>, ADI-R<sup>35</sup>, Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)<sup>36, 37</sup>).
- Les hétéroévaluations cliniques avec des échelles de cotation spécifiques (WISC-IV<sup>38</sup> or -V<sup>39</sup>, Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)<sup>40</sup>, Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)<sup>41</sup>, Trail Making Test (TMT) A, TMT B and verbal fluency).
- Les auto-questionnaires (Cloninger's Temperament and Character Inventory (TCI 226)<sup>42, 43</sup> et Baron Cohen's Autism Quotient (AQ)<sup>44</sup>)
- Analyses génétiques (incluant les tests ADN pour le syndrome de l'X-fragile, le caryotype de haute résolution, les CNVs issus de CGH array et les SNP de l'ADN depuis le séquençage de l'exome).

#### 4. Traitements des données biographiques et cliniques :

Chaque investigateur des différents sites d'études est responsable de la collection et de la saisie des données dans le document *Case Report Form* (CRF) au moment de la visite afin de réaliser le contrôle de la qualité des données, ainsi que la bonne application des obligations réglementaires. Les résultats ont été saisis manuellement dans la base de données par l'assistant de recherche clinique au sein du principal centre d'investigation. Afin d'éviter les oublis de données et les erreurs de saisie, un double contrôle a été réalisé avant la sauvegarde définitive des fichiers. L'extraction des données et leur analyse ont été réalisées par le Département de Recherche Clinique et d'Innovation (DRCI) de l'Hôpital Universitaire de Nice.

#### 5. Collection des échantillons sanguins :

Les échantillons sanguins des trios (patients et leurs parents) ont été collectés par l'équipe du Centre Hospitalier Universitaire pour Enfants Lenval à Nice. Les échantillons ont été anonymisés et les ADN ont été extraits du sang par l'utilisation du kit GenElute Mammalian Genomic DNA Miniprep (SIGMA Cat. No. G1N70). En premier lieu, nous avons effectué les tests courants (incluant les tests ADN pour le syndrome de l'X-fragile, le caryotype de haute résolution et le CGH-Array). En cas de résultats négatifs à cette étape, nous avons effectué le séquençage de l'exome sur les trios. Les échantillons d'ADN isolés ont été envoyés à IntegraGen SA (Evry, France) pour le séquençage de l'exome.

L'ensemble de la procédure est résumée dans le *tableau 1* et les informations cliniques des 9 trios dans le *tableau 2*. On y retrouve également le chimiogramme des 9 patients qui évoque une pharmacorésistance pour la majorité d'entre eux, également rapportée dans leur dossier clinique.

#### 6. Séquençage des exomes :

Les banques génomiques, la récupération des exomes, le séquençage et l'analyse des données ont été effectués par IntegraGen SA (Evry, France). L'ADN génomique a été isolé en utilisant une méthode d'enrichissement (SureSelect XT Clinical Research Exome, Agilent) utilisant leur banque génomique de sondes d'oligonucléotides biotinylés (SureSelect XT Clinical Research Exome—54Mb, Agilent), suivi d'un séquençage par la méthode Illumina, sous la forme d'appariement de 75 paires de bases (Illumina HiSeq4000).

La capture des séquences, l'enrichissement et le stockage en solution ont été réalisés selon les instructions du fabricant (SureSelect, Agilent) sans modification, exceptée la préparation de la banque génomique par l'utilisation du NEBNext® Ultra kit (New England Biolabs®). Pour la préparation de la banque génomique, 600ng de chaque ADN ont été fragmentés par sonication et purifiés pour obtenir des fragments de 150-200bp. Les nucléotides adaptateurs de bout de brins des kits NEB ont été liés par un mécanisme de réparation ; les fragments complets ont été ensuite purifiés et enrichis par 8 cycles de PCR. 1200ng de cette banque génomique purifiée ont été ensuite hybridés aux sondes de la banque génomique SureSelect durant 72h. Après hybridation, lavage et mise en solution, les fragments élués ont subi une amplification par 9 cycles de PCR, puis ont été purifiés et quantifiés par qPCR afin d'obtenir une quantité suffisante pour les applications ultérieures. Chaque échantillon d'ADN enrichi en solution a été séquençé sur Illumina HiSeq4000 par fragment de 75 paires de base. L'analyse des images et l'identification nucléotidique des pics de chromatographie (*Base Calling*) sont réalisées par le logiciel d'analyse Illumina Real Time Analysis (2.7.3) selon les paramètres par défaut.

Le *Base Calling* a été réalisé en utilisant un logiciel d'analyse en temps-réel (Real-Time Analysis sequence pipeline, 2.7.3) selon les paramètres par défaut. Les séquences lues ont été cartographiées avec la référence de génome humain hg38/GRCh38, en utilisant Elandv2e (Illumina, CASAVA1.8.2) permettant des alignements à *trous* et *multiseed*.

## 7. Analyses bioinformatiques :

L'analyse des données de séquençage, cartographié avec le génome de référence hg38 avec le Burrows-Wheeler Aligner (BWA), a été réalisée avec le logiciel Sirius (IntegraGen SA, Evry). Les duplications de lectures (par exemple les lectures de bout de chaîne dans lequel l'insert de la molécule d'ADN a montré un début et une fin identiques dans le génome) ont été supprimées (logiciel Sambada). L'identification des SNVs et des petites insertions/délétions (jusqu'à 20 pb) pour l'analyse de l'ADN constitutionnel (incluant l'ADN de la lignée germinale) est réalisé via le logiciel GVCf GATK Haplotype Caller du Broad Institute's.

L'analyse d'ADN de la lignée somatique est réalisée avec le logiciel MuTect du Broad Institute (2.0). Un algorithme d'IntegraGen a extrait et ensuite éliminé les mutations somatiques identifiées comme étant des artefacts ou des mutations de la lignée germinale. Seules les mutations somatiques avec un PASS ou t\_lod\_fstar ayant un score d'au moins 1 ont été retenues. Le score somatique est calculé pour chaque mutation et gradué de 1 à 30 avec un score de 30 correspondant à la plus grande certitude. Ce score prend en compte la fréquence et le nombre d'allèles mutés dans chacun des échantillons afin de minimiser les faux-positifs. Les mutations avec un score QSS < 20 (Quantitative Single-letter

Sequencing) et un *tumor VAF* < 0,02 (Variant Allele Frequencies) sont supprimées.

Le programme *Ensembl's VEP* analyse les variants, il détermine les effets sur les transcrits et protéines. Cet outil fait des prédictions des conséquences fonctionnelles des variants. Pour l'ensemble de ces analyses, il prend en compte les données disponibles sur *gnomAD*, *1000 Genomes Project* et la base de données *Kaviar*. De plus, une base de données d'IntegraGen extrait les artefacts séquencés.

Cinq algorithmes bioinformatiques de pathogénicité sont disponibles pour prédire les conséquences fonctionnelles, moléculaires et phénotypiques des SNPs codants et non codants (*DANN*, *FATHMM*, *MutationTaster*, *SIFT* et *Polyphen*). La signification clinique et pathologique est ajoutée via la base de données ClinVar. D'autres informations, incluant les scores de qualité, le statut homozygote/hétérozygote, le nombre de variants lus et la présence des variants dans la base de données COSMIC sont également rapportés. *RegulomeDB* est utilisé pour identifier les SNPs situés ou supposés être présents dans un Regulatory Element d'une région intergénique.

Conformément aux bonnes pratiques, GATK (V4.1.4.1) est utilisé pour étudier les *Copy Number Aberrations* (CNA) (par exemple les gains du nombre de copies ou les pertes), en comparant les données d'exome avec un pool d'échantillons de référence et par comparaison de la B-allele frequency (BAF) avec la distribution des fréquences des variants de SNP rapportée dans *GnomAD*. Tous les changements sont indiqués avec *AnnotSV* pour fournir un résumé compréhensif des variations structurelles du génome humain.

Pour l'analyse des *Copy Number Variations* (CNV) via les CNA et le BAF, les gènes à l'étude ont été saisis manuellement dans le logiciel. Les analyses sont faites avec les paramètres par défaut.

Les *Single Nucleotides Variation* (SNV) sont identifiés par le logiciel Sirius (IntegraGen), échantillon par échantillon (patients et parents/fratrie), en interrogeant le logiciel selon le motif d'héritage de la mutation (autosomique récessif, autosomique dominant, récessif lié à l'X, dominant lié à l'X ou De novo), avec les paramètres par défaut.

**Tableau 1** – Résumé de la procédure

PATIENTS	V0: Selection	V1: Inclusion	V2
Critères d'inclusion	+		
Consentement	+		
Histoire de la maladie et arbre généalogique		+	
<b>Evaluation psychiatrique</b>			
K-SADS-PL troubles psychotiques	+		
ADI-R	+		
K-SADS (entière) (DSM4/5)		+	
SANS		+	
PANSS		+	
<b>Evaluation neuropsychologique</b>			
WISC-IV (version abrégée)	+		
QI		+	
<b>Tests génétiques</b>			
Tests sanguins			+

FRATRIE/PARENTS	V0: Selection	V1: Inclusion	V2
Critères d'inclusion	+		
Consentement	+		
Histoire de la maladie		+	
<b>Evaluation psychiatrique</b>			
K-SADS-PL (version entière) ou MINI/MINI-S (DSM 4/5)		+	
AQ		+	
TCI 226 (uniquement pour les parents)		+	
<b>Evaluation neuropsychologique</b>			
QI (version abrégée)		+	
<b>Tests génétiques</b>			
Tests sanguins			+

## Tableau 2 – Résumé clinique et chimiogramme du patient

	Famille 1	Famille 2	Famille 3	Famille 4	Famille 5	Famille 6	Famille 7	Famille 8	Famille 9
<b>Complications de la grossesse</b>									
Trouble de la fertilité maternelle	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Fécondation In Vitro	Non
Drogues	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Consommation de tabac (mère) durant le grossesse	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Non
<b>Caractéristiques à la naissance</b>									
Age de la mère à la naissance de l'enfant (années)	21	32	32	33	26	29	34	33	34
Age du père à la naissance de l'enfant (années)	24	35	40	32	24	51	32	34	40
Poids de naissance (Kilogramme)	3	3,02	1,57	3,5	2,95	Normal	3,18	3,28	Normal
Grossesse multiple	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Jumeaux	Non
Type de délivrance	Voie Basse	Voie Basse	Voie Basse	Voie Basse	Voie Basse (aide instrumentale)	Voie Basse	Voie Basse	Voie Basse	Voie Basse
Score d'Appgar	10 10 10	10 10 10	10 10 10	10 10 10	09 10 10	10 10 10	10 10 10	08 10 10	10 10 10
Age gestationnel (semaines)	33	39	35	41	41	Normal	40	39	Normal
<b>Evenement périnatal</b>									
Infections	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Bronchiolite néonatale	Non	Non
Troubles digestif, endocrinien ou métabolique	Non	Non	Non	Non	Jaunisse néonatale	Non	Non	Non	Non
Autre événement périnatal	Non	Non	Non	Non	Depression maternelle	Non	Non	Circulaire du cordon (unique)	Non
<b>Malformation congénital</b>	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>Trouble neurodéveloppemental</b>									
Quotient Intellectuel (QI)	96	73	53	105	47	40	69	63	71
Communication	Non	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Moteur	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui
Apprentissage	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Trouble du spectre de l'autisme (TSA)	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
<b>Consanguinité</b>	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>Chimiogramme:</b>									
	Aripiprazole (2011) Quetiapine (2014)	Ritaline (2008) Tegretol + Risperdal (2009) Risperdal (2014)	Risperdal + Tercian(2009) Abilify (2014)	Depamide (2012) Depamide + Abilify (2014)	Risperdal (2009) Risperdal + Depakote + Tercian Clozapine Olanzapine + Depakote +Nozinan Haldol Olanzapine + Depakote + Neuleptil +Atarax Olanzapine + Depakote + Tercian Quetiapine + Depakote + Tercian (2014) Depakote + Risperdal (puis Xepilion) (2014) Solian + Teralithe + Loxapac (2015)	Risperdal + Tercian (2009)	Risperdal (2009-2012)	Risperdal (2006-2008) Abilify + Nozinan (2008-2011) Olanzapine+Depakote (2011-2013) Quasym + Risperdal (2013?-?)	Tercian (2008) Laroxyl +Xanax (2012 à 2016) Abilify + Depakote (2016 à 2020)

## RESULTATS

Les 9 trios, soit 27 sujets, ont bénéficié de l'analyse de leur exome à la recherche de *Copy Number Variation* (CNV) et de *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP).

Des anomalies ont été identifiées sur le *trio 1*, aucune chez les autres trios. Les résultats ci-dessous concernent donc uniquement le patient du *trio 1*, avec des informations complémentaires sur les parents lorsque cela est pertinent.

Pour les SNP, les anomalies sont classées selon un score de probabilité de pathogénicité, de 1 (bénin) à 5 (pathogénique) en utilisant les algorithmes détaillés en Matériels et Méthodes. Par choix, seuls les scores de 4 (Probablement pathogénique) et 5 (Pathogénique) ont été relevés dans cette étude.

Les CNV ont été recherchés sur une liste de 357 gènes choisis et issus de l'ensemble de la littérature sur le sujet. Ces gènes ont été identifiés dans les mécanismes de pharmacorésistance ou de physiopathologie de la schizophrénie (chez l'enfant et/ou l'adulte). Seuls les gènes comportant des anomalies identifiées et significatives sont rapportés dans les résultats des *Tableaux 3 et 4*.

Les résultats des analyses par CNA et BAF sont représentés sur la *figure 1*.

### - Gènes de pharmacogénétique : (résumé des résultats dans le *Tableau 3*)

Les gènes à l'étude se limitent aux protéines impliquées dans la pharmacocinétique. L'étude de la pharmacodynamie sera elle indirectement faite par les autres gènes sélectionnés (voir ci-dessous), à savoir les cibles thérapeutiques tels que les récepteurs aux neurotransmetteurs par exemple.

Concernant le patient du *trio 1*, il a été identifié une anomalie (SNV) sur le gène du cytochrome P450 1B1 (CYP1B1), une mutation faux-sens avec un score de pathogénicité maximum à 5 (selon les algorithmes et la base de données ClinVar), localisé sur le chromosome 2 (localisation Chr2:38075207). De plus, plusieurs pertes de matériel génétique ont été observées (CNV) concernant plusieurs gènes de la famille des UDP Glucuronosyltransferases (UGT2B7, UGT2B15, UGT2B17, UGT2B4, UGT2B10, UGT2B28, UGT2B11 et UGT2A3), avec un nombre de copies=1,26 et un BAF=45,46% (cf *Tableau 1*). Ces gènes participent à la phase 2 du métabolisme des xénobiotiques.

Enfin, des anomalies sur les gènes HLA-B et HLA-C ont été observées, avec une perte de 88kb sur le chromosome 6 (nombre de copies= 1,39 ; BAF=41,8%). Par ailleurs, pour la perte sur le gène HLA-C, elle semble héritée des deux parents (*Tableau 3*). Ces gènes codent pour les sous-unités du CMH de classe I, des mutations sur ces gènes sont connues comme influençant la réponse aux thymorégulateurs de la famille des antiépileptiques<sup>45</sup>.



- Autres gènes :

Les gènes à l'étude sont rapportés de la littérature, notamment d'études génétiques. Certains sont également considérés comme potentiellement impliqués dans la physiopathologie de la schizophrénie en raison de leur fonction et de leur expression cérébrale.

Il existe de nombreux SNV significatifs concernant des gènes très divers, de l'immunité (C3), de réparation de l'ADN (FAM168A), des protéines récepteurs (TGFB2, NCOA2), des canaux ioniques (KCNB1, des protéines du cytosquelette (DYNC2H1, ALMS1), des protéines de signalisation intracellulaires (SH3KBP1) (résultats détaillés en *Tableau 4*).

Deux SNP sont identifiés, sur NLGN2, une protéine d'adhésion synaptique, et PRKACB une sous-unité régulatrice de la Protéine Kinase C (PKC), une protéine de signalisation intracellulaire. NLGN2 présente une perte de matériel génétique (nombre de copies= 1,31 ; BAF=45,83%) de 16kb sur le chromosome 17 (position : chr17:7393416-7408962) et une délétion de PRKACB de 24kb (nombre de copies= 0,24).

*Echantillon 1 (patient) :*

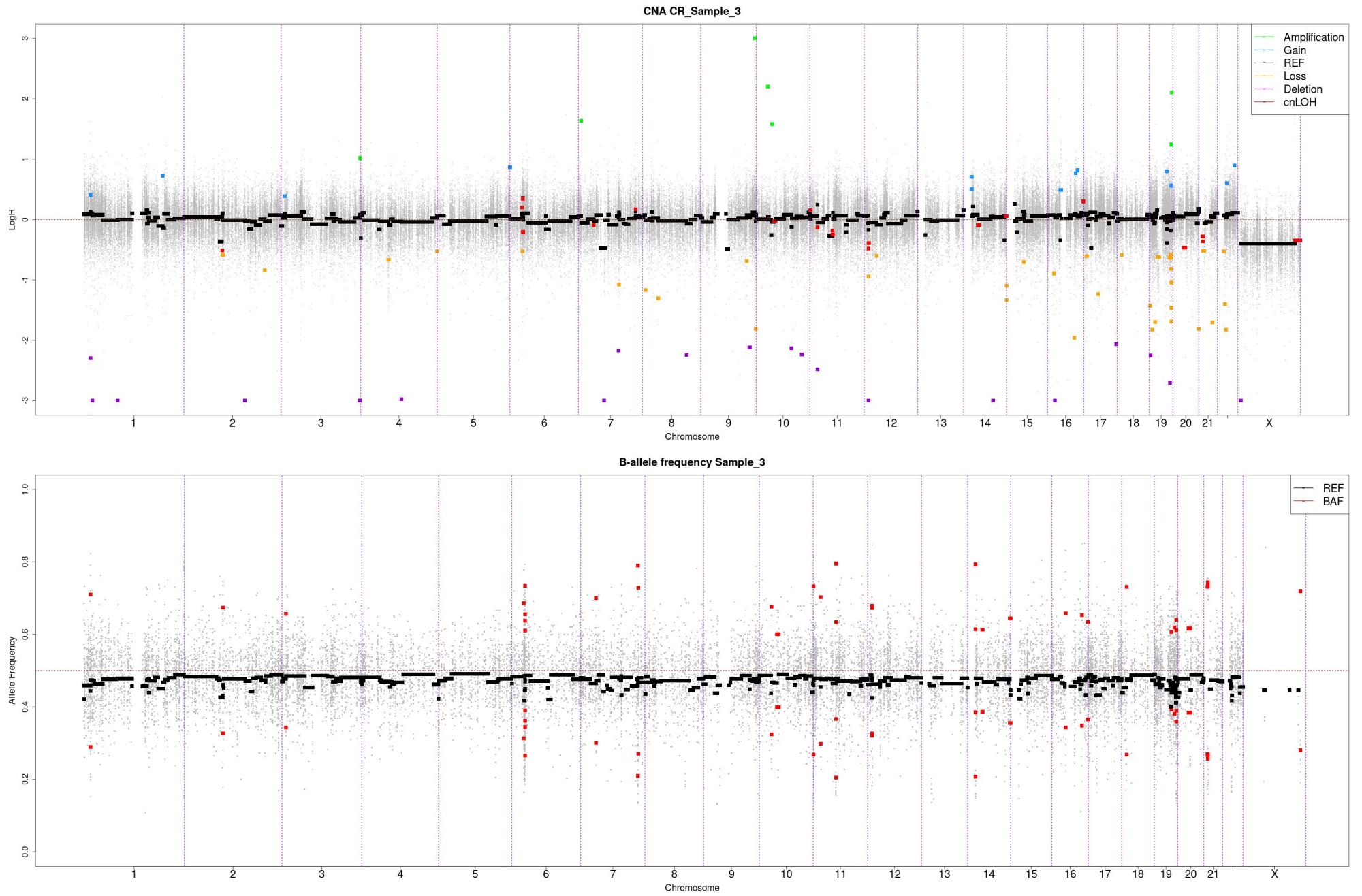
**Tableau 3** - Gènes de pharmacogénétique :

	Gène	Famille	Mutations	Position	Héritage	Fonction
<i>SNV</i>	<b>CYP1B1</b>	Cytochrome P450 Family 1 Subfamily B Member 1	SNV: Mutation faux-sens	Chr2: 38075207	Autosomique dominant	Cytochrome, rôle dans le métabolisme des molécules exogènes
<i>SNP</i>	<b>UGT2B7</b>	UDP Glucuronosyltransferase Family 2 Member B7	Perte (1Mb, HTZ)	chr4:68496392-69525979	De Novo	Glucuronosyltransferase, impliqué dans le métabolisme des molécules exogènes
	<b>UGT2B15</b>	UDP Glucuronosyltransferase Family 2 Member B15	Perte (1Mb, HTZ)	chr4:68496392-69525979	De Novo	Glucuronosyltransferase, impliqué dans le métabolisme des molécules exogènes
	<b>UGT2B17</b>	UDP Glucuronosyltransferase Family 2 Member B17	Perte (1Mb, HTZ)	chr4:68496392-69525979	De Novo	Glucuronosyltransferase e, impliqué dans le métabolisme des molécules exogènes
	<b>UGT2B4</b>	UDP Glucuronosyltransferase Family 2 Member B4	Perte (1Mb, HTZ)	chr4:68496392-69525979	De Novo	Glucuronosyltransferase, impliqué dans le métabolisme des molécules exogènes
	<b>UGT2B10</b>	UDP Glucuronosyltransferase Family 2 Member B10	Perte (1Mb, HTZ)	chr4:68496392-69525979	De Novo	Glucuronosyltransferase, impliqué dans le métabolisme des molécules exogènes
	<b>UGT2B28</b>	UDP Glucuronosyltransferase Family 2 Member B28	Perte (1Mb, HTZ)	chr4:68496392-69525979	De Novo	Glucuronosyltransferase, impliqué dans le métabolisme des molécules exogènes
	<b>UGT2B11</b>	UDP Glucuronosyltransferase Family 2 Member B11	Perte (1Mb, HTZ)	chr4:68496392-69525979	De Novo	Glucuronosyltransferase, impliqué dans le métabolisme des molécules exogènes
	<b>UGT2A3</b>	UDP Glycosyltransferase Family 2 Member A3	Perte (1Mb, HTZ)	chr4:68496392-69525979	De Novo	Glucuronosyltransferase, impliqué dans le métabolisme des molécules exogènes
	<b>HLA-B</b>	Human Leukocyte Antigen	Perte (88kb, # copies=1,39)	chr6:31269755-31357408	De novo	Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe 1 (CMH 1)
	<b>HLA-C</b>	Human Leukocyte Antigen	Perte (88kb, # copies=1,39)	chr6:31269755-31357408	père: perte de 82 kb (# copies= 0,82); Mère: perte de 3kb (# copies= 1,06)	Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe 1 (CMH 1)

**Tableau 4** - Autres gènes

	Gène	Famille	Mutations	Position	Héritage	Fonction
SNV	<b>C3</b>	Complement C3 Family With Sequence Similarity 168 Member	SNV, Splice donor variant	Chr19: 6697651	De Novo, HTZ	Protéine de l'immunité inné (système du complément)
	<b>FAM168A</b>	A Methionyl-TRNA	SNV; Mutation Non-sens	Chr11: 73409650	De Novo, HTZ	Protéine de réparation par excision de base
	<b>MARS</b>	Synthetase 1	SNV; Mutation Faux-sens	Chr12:5750427	De Novo, HTZ	Biosynthèse des protéines avec ARNt
	<b>UROC1</b>	Urocanate Hydratase 1	SNV; Mutation Faux-sens	Chr3:12650405	De Novo, HTZ	Catabolisme de l'Histidine
	<b>TGFBR2</b>	Transforming Growth Factor Beta Receptor 2 SH3 Domain Containing	SNV; Mutation Faux-sens	9	De Novo, HTZ	Sous-unité de la protéine TGF-beta, impliquée dans la prolifération cellulaire, régulation du cycle cellulaire, immunosuppression
	<b>SH3KBP1</b>	Kinase Binding Protein 1	Délétion, Frameshift, splice region	Chr3: 30672150	De Novo, HTZ	Protéine de signalisation intracellulaire
	<b>NCOA2</b>	Nuclear Receptor Coactivator 2	SNV, splice acceptor variant	ChrX: 19588797	Récessif lié à l'X Autosomique récessif (parents HTZ, patient HOM muté)	Protéine coactivatrice des récepteurs nucléaires aux hormones
	<b>CAPN1</b>	Calpain 1	Délétion, Frameshift	Chr8: 70144849	Autosomique dominant	Protéase dépendante du Calcium
	<b>DUOX2</b>	Dual Oxidase 2 Potassium Voltage- Gated Channel	Insertion ; frameshift	65186196	Autosomique dominant	Oxydase NADPH dépendante, catabolisme des hormones thyroïdiennes
	<b>KCNB1</b>	Subfamily B Member 1 Dynein Cytoplasmic 2	SNV, Mutation Faux-sens	Chr15: 45101218	Autosomique dominant	Canal potassique Voltage-Dépendant
	<b>DYNC2H1</b>	Heavy Chain 1 Solute Carrier Family 3	Délétion, Frameshift	Chr20: 49374519	De Novo, HTZ	Dynéine, protéine des microtubules
	<b>SLC3A1</b>	Member A1 ALMS1 Centrosome And Basal Body	Insertion ; frameshift	Chr11: 103197963	De Novo, HTZ	Transporteur transmembranaire de monoamine
	<b>ALMS1</b>	Associated Protein	SNV; Mutation non-sens	Chr2: 44304223	Autosomique dominant	Protéine de structure des microtubules (mutée dans le Syndrome d'Alström: dystrophie cône et batonnets, surdité, CMD, Obésité, diabète type 2, IHC et IR)
SNP	<b>NLGN2</b>	Neurologin 2 Protein Kinase CAMP- Activated Catalytic	Perte (16kb, # copies= 1,31, BAF=45,83%)	Chr2: 73386151	Autosomique dominant	Neurologin, protéine d'adhésion synaptique
	<b>PRKACB</b>	Subunit B	Délétion (24kb, nombre de copies= 0,24)	chr17:7393416- 7408962	De Novo	PKC, Protéines de signalisation intracellulaire (sous-unité régulatrice)
				chr1:84078075- 84078621	De Novo	

**Figure 1** - Représentation des analyses par CNA/BAF (patient du *Trio 1*) par chromosome



## DISCUSSION

Les résultats ont permis de mettre en évidence des anomalies multiples sur un unique trio, à savoir le *trio 1*.

Concernant les gènes de pharmacogénétique, il est intéressant d'observer que des mutations ont été identifiées sur des protéines de la phase 1 et de la phase 2 de la *biotransformation*.

Sur la phase 1, nous avons identifié une mutation sur le cytochrome p450 1B1 qui altère sa fonction. Aucune étude dans la littérature ne rapporte l'implication de CYP1B1 dans les mécanismes de détoxification des antipsychotiques, des thymorégulateurs ou des anxiolytiques.

Sur la phase 2, nous avons identifié huit SNP concernant des protéines de la famille des UDP Glucuronosyltransferase avec la présence de la seule famille des UGT2. Ces protéines ont été peu étudiées en comparaison des cytochromes P450 ; cependant, quelques données convergentes sont rapportées dans la littérature. La protéine UGT2B7, présentant une *perte* dans le patient du *trio 1*, a notamment pour substrat deux benzodiazépines (Oxazepam et Lorazepam<sup>46</sup>), des opioïdes (morphine, buprénorphine et codéine), ainsi que deux thymorégulateurs de la famille des antiépileptiques (l'Acide Valproïque<sup>47</sup> et la Lamotrigine<sup>48</sup>). Une *perte* correspondrait donc à une inactivation et une détoxification plus longue des métabolites secondaires. De plus, l'UGT2B7 a des substrats endogènes, notamment la sérotonine, ce qui peut faire supposer un catabolisme plus long pour ce patient. Il reste encore beaucoup à faire pour connaître l'ensemble des substrats des différentes UGT et les anomalies ici identifiées sur les UGT sont probablement non interprétables dans l'état actuel des connaissances à ce sujet. De plus, l'utilité clinique de l'exploration des UGT dans la pratique quotidienne n'a pas encore été établie.

Ces données de pharmacogénétique peuvent initier un axe de recherche pour des explorations complémentaires concernant la pharmacorésistance de ce patient.

D'autres gènes ont été explorés, notamment les gènes déjà identifiés comme étant en lien avec la physiopathologie de la schizophrénie ou fortement suspectés du fait de leur localisation ou de leur proximité fonctionnelle avec des gènes déjà identifiés. Ils sont présentés dans le *Tableau 4*.

NLGN2 est le gène de la Neurologin-2, une protéine d'adhésion synaptique. L'atteinte de la neurologin est notamment connue (NLGN3 et NLGN4) pour être associée à un diagnostic de Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA)<sup>49</sup>. La neurologin est une protéine ayant une fonction importante dans la synaptogénèse. Le patient du *trio 1* est porteur d'une perte de matériel génétique (CNV) *De Novo* sur la région de ce gène et présente par ailleurs un diagnostic de TSA.

SH3KBP1 est un gène d'une protéine de signalisation intracellulaire présente chez le patient du *trio 1*, une délétion d'un nucléotide (SNP) ayant pour conséquence un *frameshift*. La mutation est homozygote et présente sur les deux parents (tous deux hétérozygotes). La protéine n'est très probablement pas fonctionnelle. Par ailleurs, il est identifié à plusieurs reprises dans la littérature comme étant un gène candidat dans les TSA<sup>50</sup>, avec des cas rapportés de patients atteints de TSA ayant une mutation sur ce gène<sup>51</sup>.

KCNB1 est un gène qui code pour un canal potassique voltage-dépendant, déjà identifié comme étant altéré dans certaines formes d'épilepsie. Il présente chez le patient du *trio 1* une mutation faux-sens (hétérozygote, *De Novo*) altérant très probablement sa fonction. Il a également été décrit comme ayant un rôle dans l'apparition de la schizophrénie lorsqu'il contient des anomalies<sup>52</sup>.

Il est possible de faire un rapprochement entre *TSA* et *schizophrénie à début précoce* dans cette étude, notamment concernant les observations génétiques et cliniques évoquées ci-dessus.

Le diagnostic de *TSA* du patient du *trio 1* est antérieur à son diagnostic de *Schizophrénie à début précoce*, or on peut rencontrer des difficultés à discriminer un *TSA* d'une *schizophrénie à début précoce* chez certains jeunes patients.

Historiquement, le terme *autisme* a d'ailleurs été longtemps associé à la *schizophrénie infantile*, jusqu'à leur séparation sémantique en 1979. Un certain flou diagnostique peut exister au regard de la clinique du patient et des éléments génétiques en présence, renforçant la continuité déjà revendiquée par certains entre ces deux pathologies.

Enfin, le *trio 1* concentre des anomalies multiples et variées qui devront probablement nécessiter des études complémentaires pour pouvoir conclure. Il serait intéressant de modéliser les structures biochimiques (secondaire, tertiaire et quaternaire) des protéines présentant des mutations et d'identifier les conséquences fonctionnelles. De plus, l'étude du *génomome entier* semble désormais nécessaire, les régions introniques ont largement démontré leur importance dans l'identification de mutations ayant un impact fonctionnel. Les régions introniques participent notamment à la régulation de l'expression protéique, mais aussi, de rares régions introniques sont également codantes.

Il ne sera pas possible de conclure concernant la résistance aux traitements du patient du *trio 1*, mais les données actuelles constituent une première piste intéressante pour de prochains travaux de recherche.

Au-delà de cette étude particulière, il serait pertinent de généraliser les examens pharmacogénétiques dans le travail quotidien du psychiatre, afin de mieux prévoir les effets des traitements et les résistances, sur le modèle des stratégies thérapeutiques actuelles en oncologie.

L'augmentation des posologies, observée dans la pratique médicale dans les cas de résistance pharmacologique, majore dans le même temps les effets secondaires des traitements, sans certitude de leur efficacité finale. La poursuite des recherches sur les trois phases de la *biotransformation* des médicaments paraît donc indispensable pour identifier les paramètres les plus pertinents qui serviront dans un avenir proche à optimiser les résultats cliniques au quotidien et à sécuriser l'emploi des molécules dont on connaît les effets secondaires fréquents. Les futurs cliniciens s'appuieront probablement sur les améliorations techniques des méthodes de séquençage et d'analyses bioinformatiques, toujours plus précises, rapides et moins coûteuses.

## BIBLIOGRAPHIE

- 
- <sup>1</sup> Vassilis Kapsambellis. Manuel de psychiatrie clinique et psychopathologie de l'adulte, p.401. Edition PUF. 2018.
- <sup>2</sup> Michel Foucault. Histoire de la Folie à l'Age Classique. Editions Gallimard. 1976
- <sup>3</sup> Trénel M. . La démence précoce ou schizophrénie d'après la conception de Bleuler. Revue Neurologique. 1912.
- <sup>4</sup> Danion-Grilliat A., Bursztejn C. Psychiatrie de l'enfant. Médecine Sciences Publication. Paris; 2011.
- <sup>5</sup> Asarnow JR, Tompson MC, McGrath EP. Annotation: childhood-onset schizophrenia: clinical and treatment issues. J Child Psychol Psychiatry. 2004 Feb;45(2):180-94. doi: 10.1111/j.1469-7610.2004.00213.x. PMID: 14982235.
- <sup>6</sup> CIM-10 version 2008, consultable sur le site de l'OMS : <https://icd.who.int/browse10/2008/fr#/F20>
- <sup>7</sup> DSM-5 : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, Elsevier-Masson 2015.
- <sup>8</sup> Fernandez A, Drozd MM, Thümmeler S, Dor E, Capovilla M, Askenazy F, Bardoni B. Childhood-Onset Schizophrenia: A Systematic Overview of Its Genetic Heterogeneity From Classical Studies to the Genomic Era. Front Genet. 2019 Dec 18;10:1137. doi: 10.3389/fgene.2019.01137. PMID: 31921276; PMCID: PMC6930680.
- <sup>9</sup> Rapoport J, Chavez A, Greenstein D, Addington A, Gogtay N. Autism spectrum disorders and childhood-onset schizophrenia: clinical and biological contributions to a relation revisited. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009 Jan;48(1):10-8. doi: 10.1097/CHI.0b013e31818b1c63. PMID: 19218893; PMCID: PMC2664646.
- <sup>10</sup> Ross CA, Margolis RL, Reading SA, Pletnikov M, Coyle JT. Neurobiology of schizophrenia. Neuron. 2006 Oct 5;52(1):139-53. doi: 10.1016/j.neuron.2006.09.015. PMID: 17015232.
- <sup>11</sup> Fernandez A, Drozd MM, Thümmeler S, Dor E, Capovilla M, Askenazy F, Bardoni B. Childhood-Onset Schizophrenia: A Systematic Overview of Its Genetic Heterogeneity From Classical Studies to the Genomic Era. Front Genet. 2019 Dec 18;10:1137. doi: 10.3389/fgene.2019.01137. PMID: 31921276; PMCID: PMC6930680.
- <sup>12</sup> Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood onset schizophrenia and early onset schizophrenia spectrum disorders. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2013 Oct;22(4):539-55. doi: 10.1016/j.chc.2013.04.001. Epub 2013 Jun 18. PMID: 24012072; PMCID: PMC3771646.
- <sup>13</sup> Chen L, Selvendra A, Stewart A, Castle D. Risk factors in early and late onset schizophrenia. Compr Psychiatry. 2018 Jan;80:155-162. doi: 10.1016/j.comppsy.2017.09.009. Epub 2017 Sep 20. PMID: 29096206.
- <sup>14</sup> Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. Psychiatr Clin North Am. 2007 Sep;30(3):323-38. doi: 10.1016/j.psc.2007.04.007. PMID: 17720026; PMCID: PMC2727721.
- <sup>15</sup> KALLMANN FJ, ROTH B. Genetic aspects of preadolescent schizophrenia. Am J Psychiatry. 1956 Feb;112(8):599-606. doi: 10.1176/ajp.112.8.599. PMID: 13292546.
- <sup>16</sup> Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. Mol Psychiatry. 2012 Dec;17(12):1228-38. doi: 10.1038/mp.2012.23. Epub 2012 Apr 10. PMID: 22488257; PMCID: PMC3504171.
- <sup>17</sup> Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Collier DA et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. Nature. 2009 Aug 6;460(7256):744-7. doi: 10.1038/nature08186. Epub 2009 Jul 1. PMID: 19571808; PMCID: PMC3077530.



- 
- <sup>18</sup> Awadalla P, Gauthier J, Myers RA, Casals F, Hamdan FF, Rouleau GA et al. Direct measure of the de novo mutation rate in autism and schizophrenia cohorts. *Am J Hum Genet.* 2010 Sep 10;87(3):316-24. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.07.019. PMID: 20797689; PMCID: PMC2933353.
- <sup>19</sup> Ambalavanan A, Girard SL, Ahn K, Zhou S, Dionne-Laporte A, Spiegelman D, Bourassa CV, Gauthier J, Hamdan FF, Xiong L, Dion PA, Joobor R, Rapoport J, Rouleau GA. De novo variants in sporadic cases of childhood onset schizophrenia. *Eur J Hum Genet.* 2016 Jun;24(6):944-8. doi: 10.1038/ejhg.2015.218. Epub 2015 Oct 28. PMID: 26508570; PMCID: PMC4867457.
- <sup>20</sup> Rendic S, Di Carlo FJ. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev.* 1997 Feb-May;29(1-2):413-580. doi: 10.3109/03602539709037591. PMID: 9187528.
- <sup>21</sup> de Leon J. Glucuronidation enzymes, genes and psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003 Mar;6(1):57-72. doi: 10.1017/S1461145703003249. PMID: 12899737.
- <sup>22</sup> Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry.* 2007 Aug;12(8):707-47. doi: 10.1038/sj.mp.4002009. Epub 2007 Jun 5. PMID: 17549063.
- <sup>23</sup> Gogtay N, Rapoport J. Clozapine use in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 Feb;9(3):459-65. doi: 10.1517/14656566.9.3.459. PMID: 18220495.
- <sup>24</sup> Shen WW. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry.* 1999 Nov-Dec;40(6):407-14. doi: 10.1016/s0010-440x(99)90082-2. PMID: 10579370.
- <sup>25</sup> Snyder SH. Dopamine receptor excess and mouse madness. *Neuron.* 2006 Feb 16;49(4):484-5. doi: 10.1016/j.neuron.2006.02.002. PMID: 16476659.
- <sup>26</sup> Featherstone RE, Kapur S, Fletcher PJ. The amphetamine-induced sensitized state as a model of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007 Nov 15;31(8):1556-71. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.08.025. Epub 2007 Aug 28. PMID: 17884274.
- <sup>27</sup> Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol.* 2006 Jul-Aug;26(4-6):365-84. doi: 10.1007/s10571-006-9062-8. Epub 2006 Jun 14. PMID: 16773445.
- <sup>28</sup> Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Rodenhiser-Hill J, Mann JJ, Van Heertum RL, Cooper TB, Carlsson A, Laruelle M. Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2000 Oct 1;48(7):627-40. doi: 10.1016/s0006-3223(00)00976-8. PMID: 11032974.
- <sup>29</sup> LUBY ED, COHEN BD, ROSENBAUM G, GOTTLIEB JS, KELLEY R. Study of a new schizophrenomimetic drug; sernyl. *AMA Arch Neurol Psychiatry.* 1959 Mar;81(3):363-9. doi: 10.1001/archneurpsyc.1959.02340150095011. PMID: 13626287.
- <sup>30</sup> Nakazawa K, Zsiros V, Jiang Z, Nakao K, Kolata S, Zhang S, Belforte JE. GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology. *Neuropharmacology.* 2012 Mar;62(3):1574-83. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.01.022. Epub 2011 Jan 26. PMID: 21277876; PMCID: PMC3090452.
- <sup>31</sup> Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry.* 2015 Mar;2(3):258-270. doi: 10.1016/S2215-0366(14)00122-9. Epub 2015 Feb 25. PMID: 26359903; PMCID: PMC4595998.
- <sup>32</sup> Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008 Dec;7(12):1091-8. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2. Epub 2008 Oct 11. PMID: 18851928; PMCID: PMC2607118.

- 
- <sup>33</sup> Zandi MS, Irani SR, Lang B, Waters P, Jones PB, McKenna P, Coles AJ, Vincent A, Lennox BR. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *J Neurol*. 2011 Apr;258(4):686-8. doi: 10.1007/s00415-010-5788-9. Epub 2010 Oct 26. PMID: 20972895; PMCID: PMC3065649.
- <sup>34</sup> Kaufman J, Birmaher B, Brent D, *et al*. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980-8
- <sup>35</sup> Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview- Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1994;24:659-85.
- <sup>36</sup> Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, *et al*. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD- 10. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 20:2233.
- <sup>37</sup> Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, *et al*. *Mini International Neuropsychiatric Interview French Version 5.0. 0*. Paris, France: INSERM, 1998.
- <sup>38</sup> Wechsler D. *WISC-IV: Wechsler Intelligence Scale for Children, Integrated: Technical and Interpretive Manual*: Harcourt Brace and Company, 2004.
- <sup>39</sup> Wechsler D. *WISC-V. NCS Pearson*: Incorporated, 2014.
- <sup>40</sup> Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
- <sup>41</sup> Andreasen NC. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). *The British Journal of Psychiatry* 1989.
- <sup>42</sup> Robert CC, Thomas RP, Dragan MS, *et al*. *The Temperament and Character Inventory (TCI): A guide to its development and use*. 1994.
- <sup>43</sup> Pélissolo A, Veyseyre O, Lépine JP. Validation of a computerized version of the temperament and character inventory (TCI) in psychiatric inpatients. *Psychiatry Res* 1997;72:195-9.
- <sup>44</sup> Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, *et al*. The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/ high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *J Autism Dev Disord* 2001;31:5-17.
- <sup>45</sup> Bousman CA, Bengesser SA, Aitchison KJ, Amare AT, Aschauer H, Baune BT, Asl BB, Bishop JR, Burmeister M, Chaumette B, Chen LS, Cordner ZA, Deckert J, Degenhardt F, DeLisi LE, Folkersen L, Kennedy JL, Klein TE, McClay JL, McMahon FJ, Musil R, Saccone NL, Sangkuhl K, Stowe RM, Tan EC, Tiwari AK, Zai CC, Zai G, Zhang J, Gaedigk A, Müller DJ. Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2021 Jan;54(1):5-17. doi: 10.1055/a-1288-1061. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33147643.
- <sup>46</sup> de Leon J. Glucuronidation enzymes, genes and psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003 Mar;6(1):57-72. doi: 10.1017/S1461145703003249. PMID: 12899737.
- <sup>47</sup> Wang P, Lin XQ, Cai WK, Xu GL, Zhou MD, Yang M, He GH. Effect of UGT2B7 genotypes on plasma concentration of valproic acid: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 Apr;74(4):433-442. doi: 10.1007/s00228-017-2395-z. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29243113.
- <sup>48</sup> Suzuki T, Mihara K, Nagai G, Kagawa S, Nakamura A, Nemoto K, Kondo T. Relationship Between UGT1A4 and UGT2B7 Polymorphisms and the Steady-State Plasma Concentrations of Lamotrigine in Patients With

---

Treatment-Resistant Depressive Disorder Receiving Lamotrigine as Augmentation Therapy. *Ther Drug Monit.* 2019 Feb;41(1):86-90. doi: 10.1097/FTD.0000000000000577. PMID: 30489548.

<sup>49</sup> Jamain S, Quach H, Betancur C, Råstam M, Colineaux C, Gillberg IC, Soderstrom H, Giros B, Leboyer M, Gillberg C, Bourgeron T; Paris Autism Research International Sibpair Study. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet.* 2003 May;34(1):27-9. doi: 10.1038/ng1136. PMID: 12669065; PMCID: PMC1925054.

<sup>50</sup> Kong SW, Collins CD, Shimizu-Motohashi Y, Holm IA, Campbell MG, Lee IH, Brewster SJ, Hanson E, Harris HK, Lowe KR, Saada A, Mora A, Madison K, Hundley R, Egan J, McCarthy J, Eran A, Galdzicki M, Rappaport L, Kunkel LM, Kohane IS. Characteristics and predictive value of blood transcriptome signature in males with autism spectrum disorders. *PLoS One.* 2012;7(12):e49475. doi: 10.1371/journal.pone.0049475. Epub 2012 Dec 5. PMID: 23227143; PMCID: PMC3515554.

<sup>51</sup> Piton A, Gauthier J, Hamdan FF, Lafrenière RG, Yang Y, Henrion E, Laurent S, Noreau A, Thibodeau P, Karemera L, Spiegelman D, Kuku F, Duguay J, Destroismaisons L, Jolivet P, Côté M, Lachapelle K, Diallo O, Raymond A, Marineau C, Champagne N, Xiong L, Gaspar C, Rivière JB, Tarabeux J, Cossette P, Krebs MO, Rapoport JL, Addington A, Delisi LE, Motttron L, Joobor R, Fombonne E, Drapeau P, Rouleau GA. Systematic resequencing of X-chromosome synaptic genes in autism spectrum disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2011 Aug;16(8):867-80. doi: 10.1038/mp.2010.54. Epub 2010 May 18. PMID: 20479760; PMCID: PMC3289139.

<sup>52</sup> Peltola MA, Kuja-Panula J, Liuhanen J, Vöikar V, Piepponen P, Hiekkalinna T, Taira T, Lauri SE, Suvisaari J, Kuleskaya N, Paunio T, Rauvala H. AMIGO-Kv2.1 Potassium Channel Complex Is Associated With Schizophrenia-Related Phenotypes. *Schizophr Bull.* 2016 Jan;42(1):191-201. doi: 10.1093/schbul/sbv105. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26240432; PMCID: PMC4681558.

La schizophrénie à début précoce est une maladie rare et grave pour laquelle il a été observé une pharmacorésistance plus importante au sein des patients atteints.

Nous avons étudié une cohorte de patients atteints de schizophrénie à début précoce par une méthode de séquençage de l'exome et des analyses bioinformatiques.

Les exomes de gènes sélectionnés ont ainsi été observés à la recherche d'anomalies (CNV/SNP) pouvant expliquer la pharmacorésistance. En nous appuyant sur les grandes hypothèses physiopathologiques actuelles, nous avons également analysé des gènes pouvant comporter une anomalie et qui seraient impliqués dans les mécanismes d'apparition de la schizophrénie.

Sur un unique patient, nous avons identifié plusieurs gènes porteurs d'anomalies à haut score de pathogénicité. Il s'agit de gènes de pharmacogénétique (CYP1B1, UGT2B7), mais également de gènes de synapse, de signalisation intracellulaire à expression cérébrale ou impliqués dans les potentiels d'action neuronaux (NLGN2, SH3KBP1, KCNB1).

En somme, les examens de pharmacogénétique permettant aujourd'hui d'explorer les variabilités interindividuelles ont pour objectif d'améliorer l'efficacité des prises en charge médicamenteuses. Il reste cependant encore des études à mener pour mieux comprendre les voies impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques.