

La vulnérabilité en santé mentale

Journées du réseau PIC, Lille le 20 septembre 2012

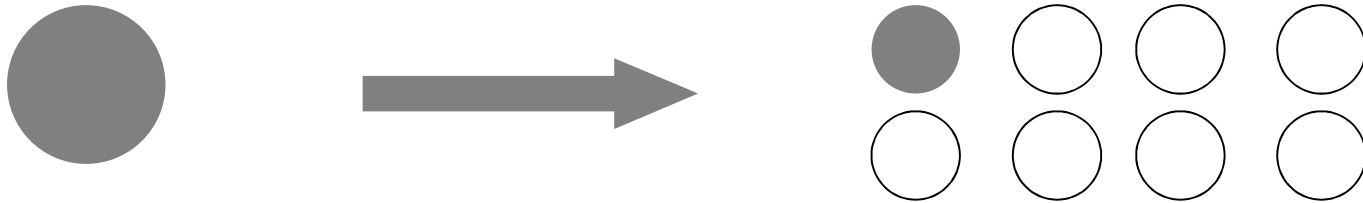
Dr Stéphane MOUCHABAC
Service de Psychiatrie
Hôpital Saint-Antoine,
Sorbonnes Universités, Paris

vulnérabilité

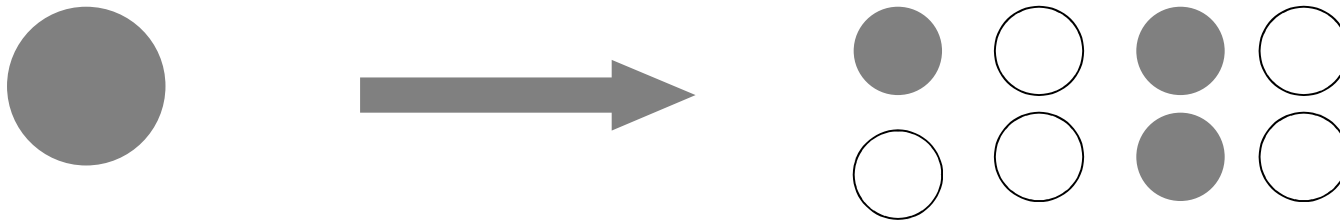
*Latin : vulnerare, blesser.
caractère de ce qui est
vulnérable, de ce qui peut être
attaqué, blessé, pris.*

Larousse

Agrégation familiale



pas de concentration: peu génétique

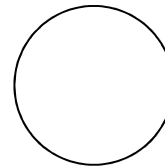
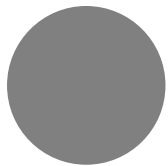
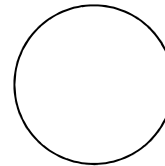
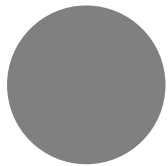


concentration ($>$ population générale): génétique probable

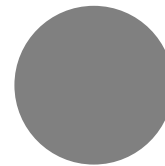
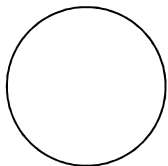
Études d'adoption

famille biologique

famille adoptive enfant



$G > E$

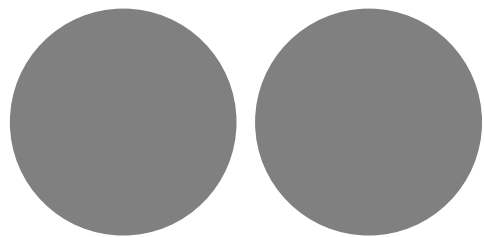
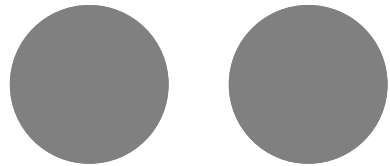


$G < E$

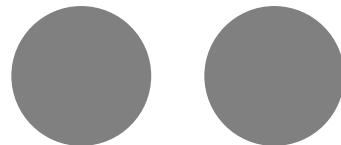
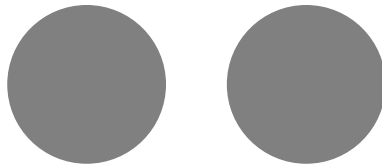
Études de jumeaux

Taux de concordance

Monozygotes



Dizygotes



Effet

G



E



Débat inné /acquis « Le gène de »



Etape 1

Années 90

Études d'association:effet G

Épidémiologie analytique :
effet E

Années 1990-2000

Trop dualiste
Complexité mal cernée
Déception



fin

GWAS

Étude d'association pangénomique

Étude association à l'échelle du génome (300'000 à 2-3 millions polymorphismes, marqueurs (SNPs)

Avantage : pas d'hypothèse a priori

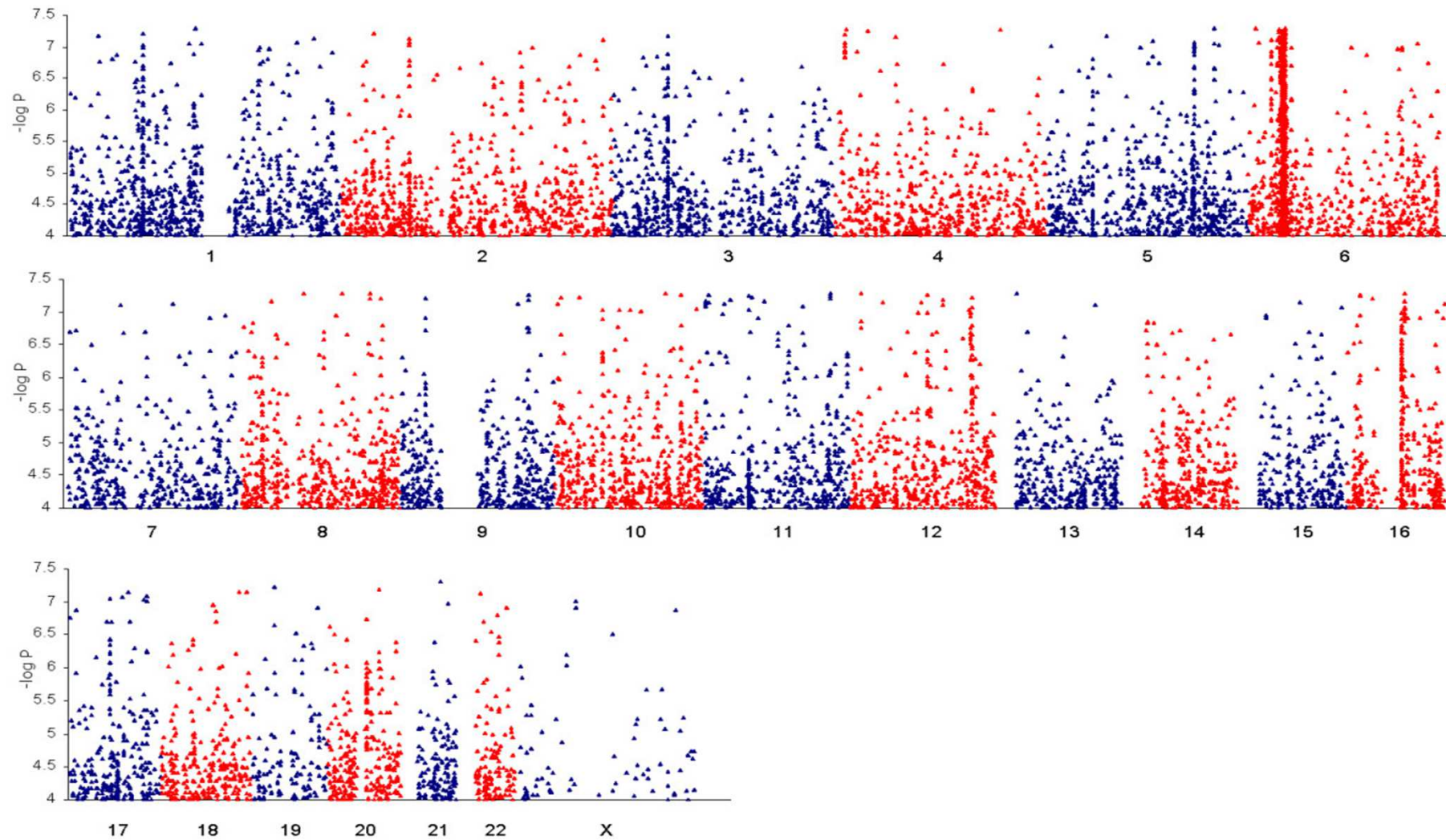
Inconvénients : échantillons difficiles à réunir et hétérogénéité (clinique ethnique ...).

Pas d'explication.....

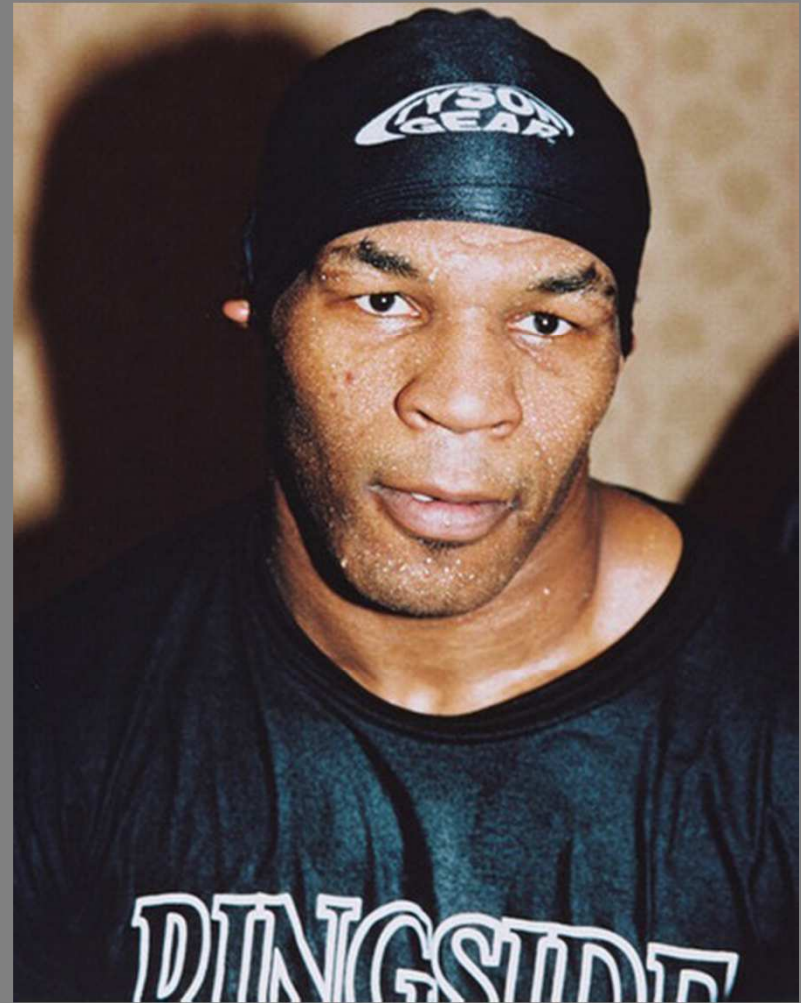
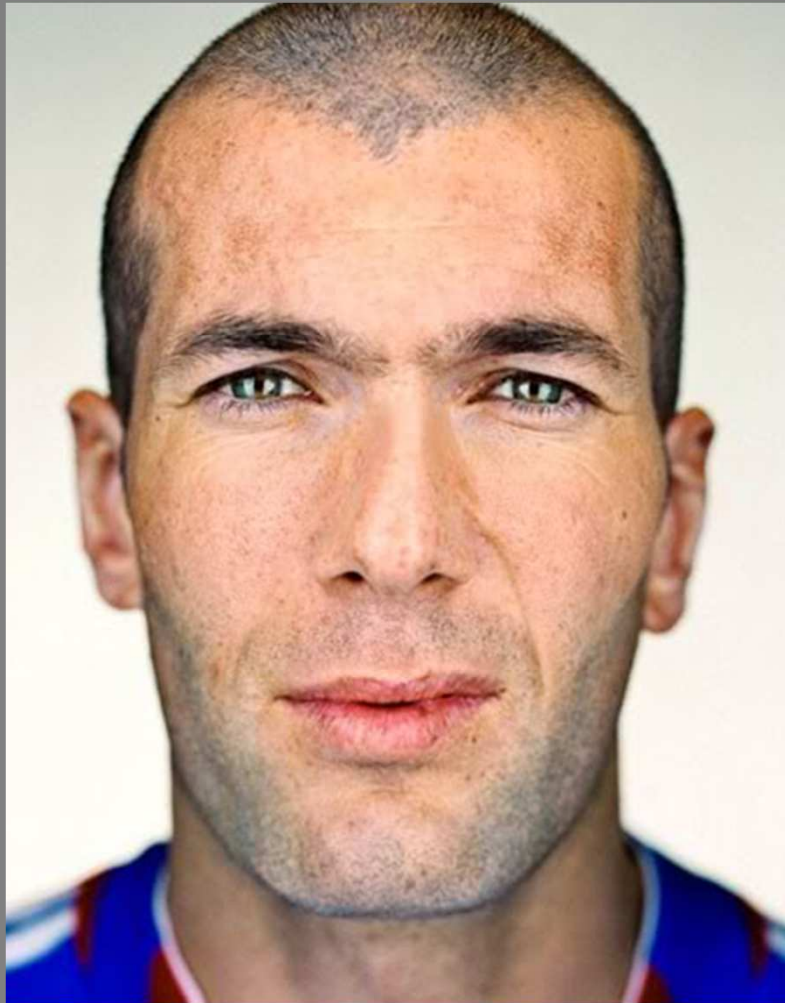
solution : GEWAS (E :exons)

GWAS

Étude d'association pangénomique



Exemple de l'impulsivité: simple à détecter?



Problème pour l'analyse

**Trait
simple**



**Trait
complexe**

Bas

élevé

Nombre de gènes

Problème pour l'analyse

**Trait
simple**



**Trait
complexe**

Bas

élevé

Nombre de gènes

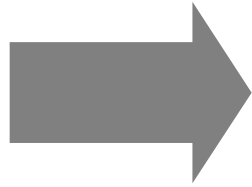
Clinique dimensionnelle

Faire entrer la complexité
d'un phénomène dans un
concept

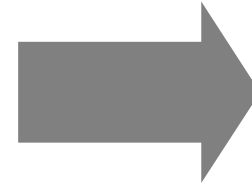


endophénotype

Exophénotype



Endophénotype



Marqueur cognitif, physiologique,
expérimentale, biochimique,
anatomique

Interaction Gène Environnement



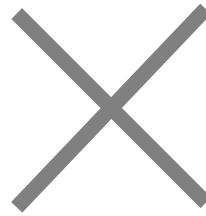
Etape 2

Années 90

Gènes



Environnement



Années 2000

Tentative de modélisation des
interactions

Intègre une forme de complexité

avantages

Pas d'effet causal « vrai »
Modèle à priori
Statistiques « reines »

inconvénients

fin

Génétique non déterministe

Gènes

Environnement



Pas malade
Penetrance
incomplète



phénocopie

Héritabilité

Probabilité de
survenue d'un trouble

Échelle:population



Poids des gènes

vulnérabilité



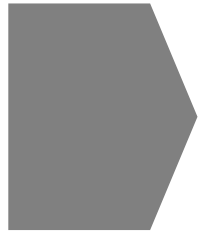
Aléa



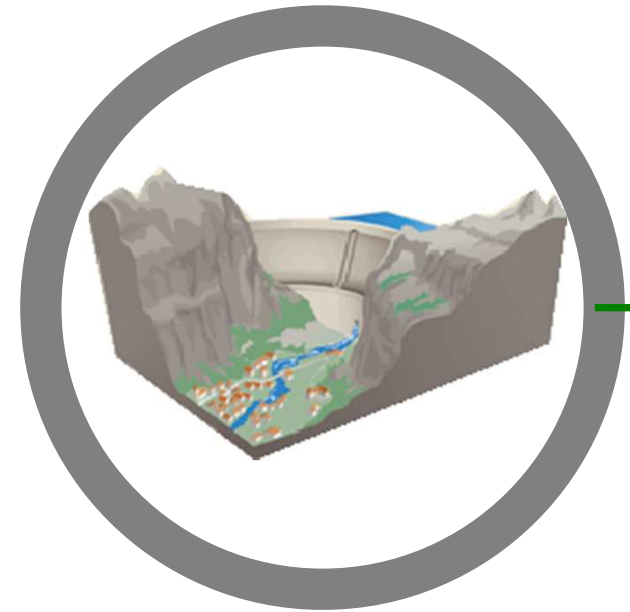
Vulnérabilité
= exposition



Risque



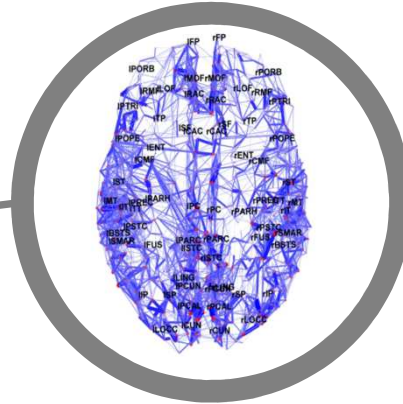
Rémission clinique
mais.....



Vulnérabilité persiste



Gènes de vulnérabilité
présents



Anomalies cérébrales
préexistantes et
séquellelares



Symptômes
résiduels



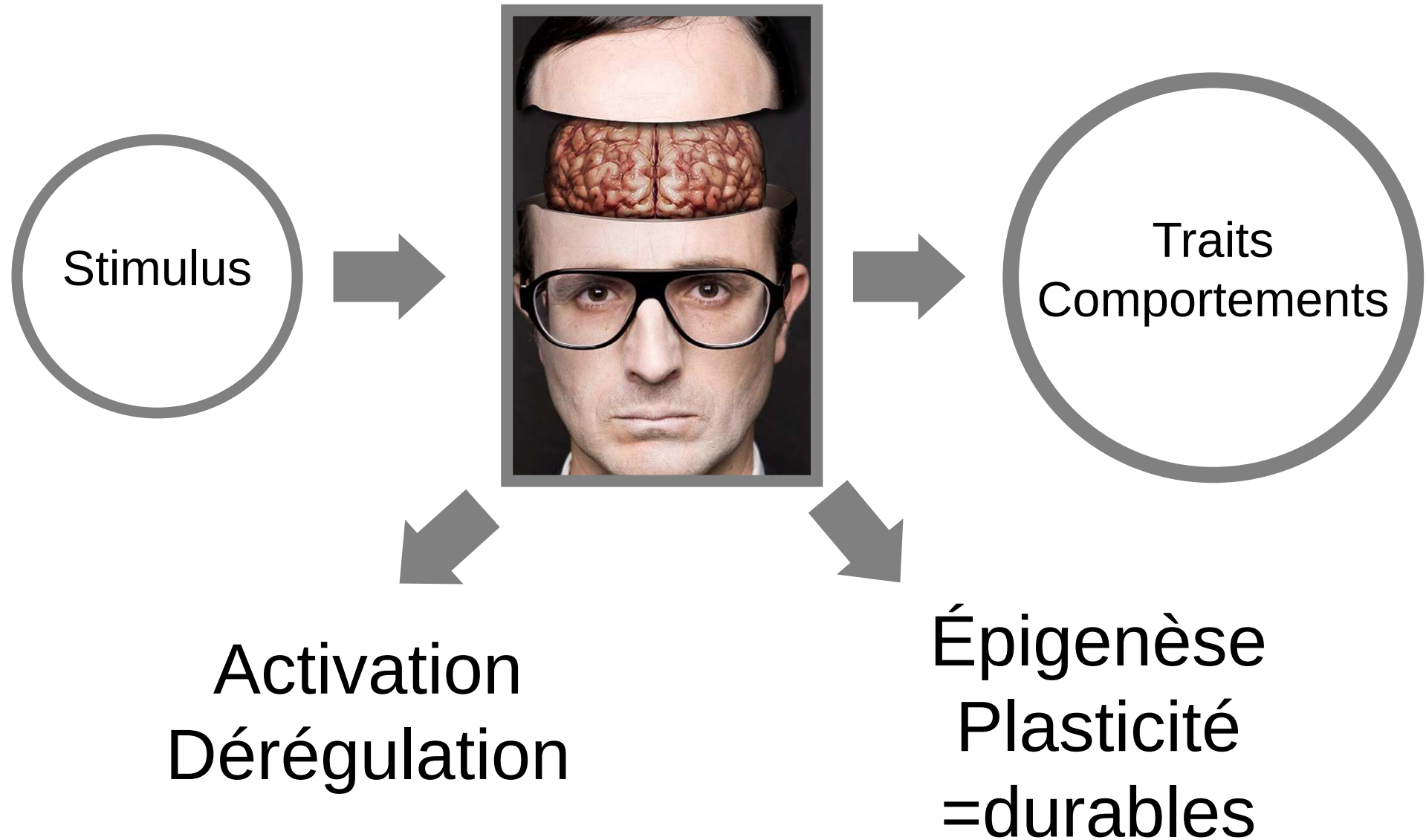
Gènes



Exposition à
un risque

Pas directement à la
maladie $\neq$ hérédité

Comment le monde rentre dans notre cerveau ?



Methylation
blocage



ADN



Histones
ADN

Acetylation
ouverture



ARN

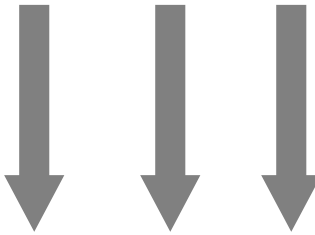
Évolution des concepts

Facteurs environnementaux
précipitant

Epigénèse

G X E

Vulnérabilité
acquise



Gènes de vulnérabilité

Pathologie

Objectifs en génétique de la vulnérabilité

Tests
valides

Faciliter le diagnostic
(formes débutantes)

connaissance

Préciser la nosologie
Comprendre les mécanismes

déterminer

Repérer les sujets à risque
Traitement précoce

conseiller

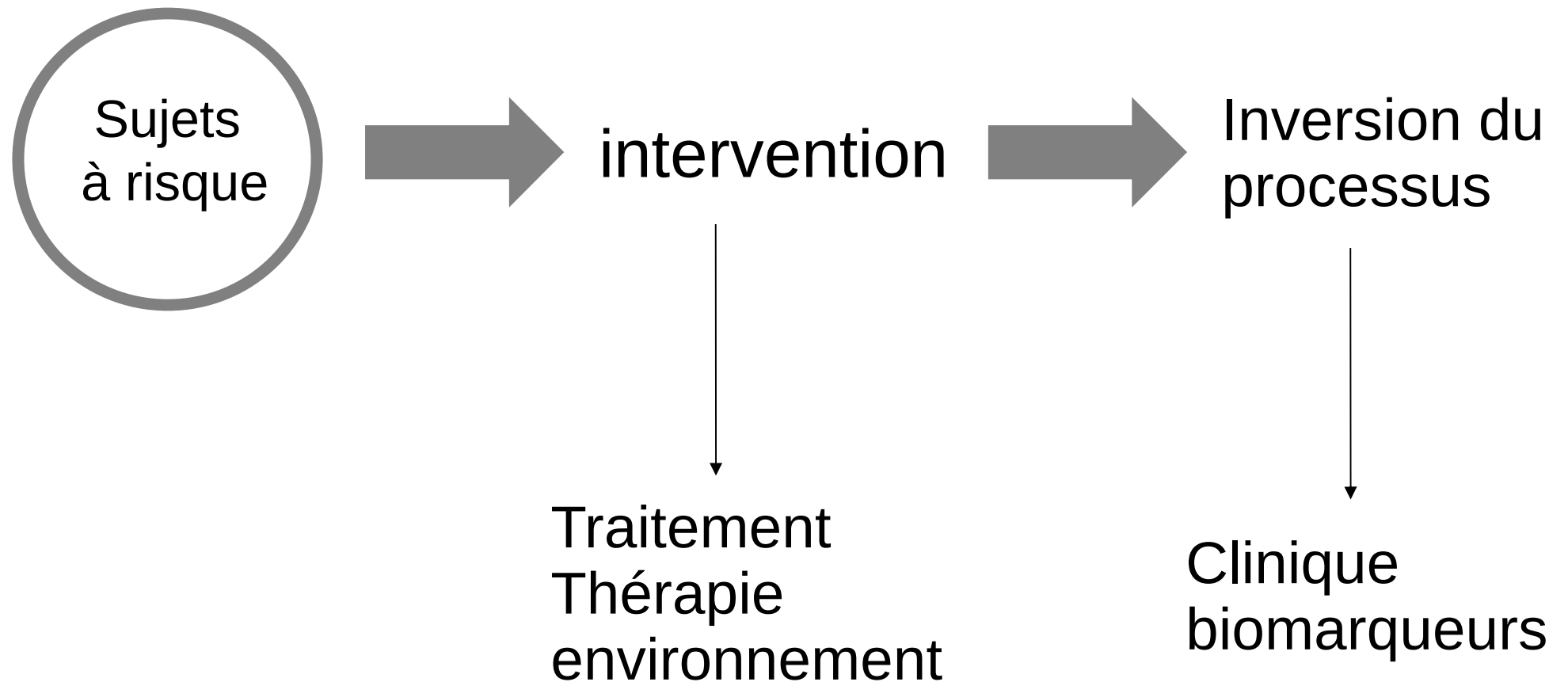
Conseil génétique

Conseil génétique

Astrologie
ou médecine
prédictive ?

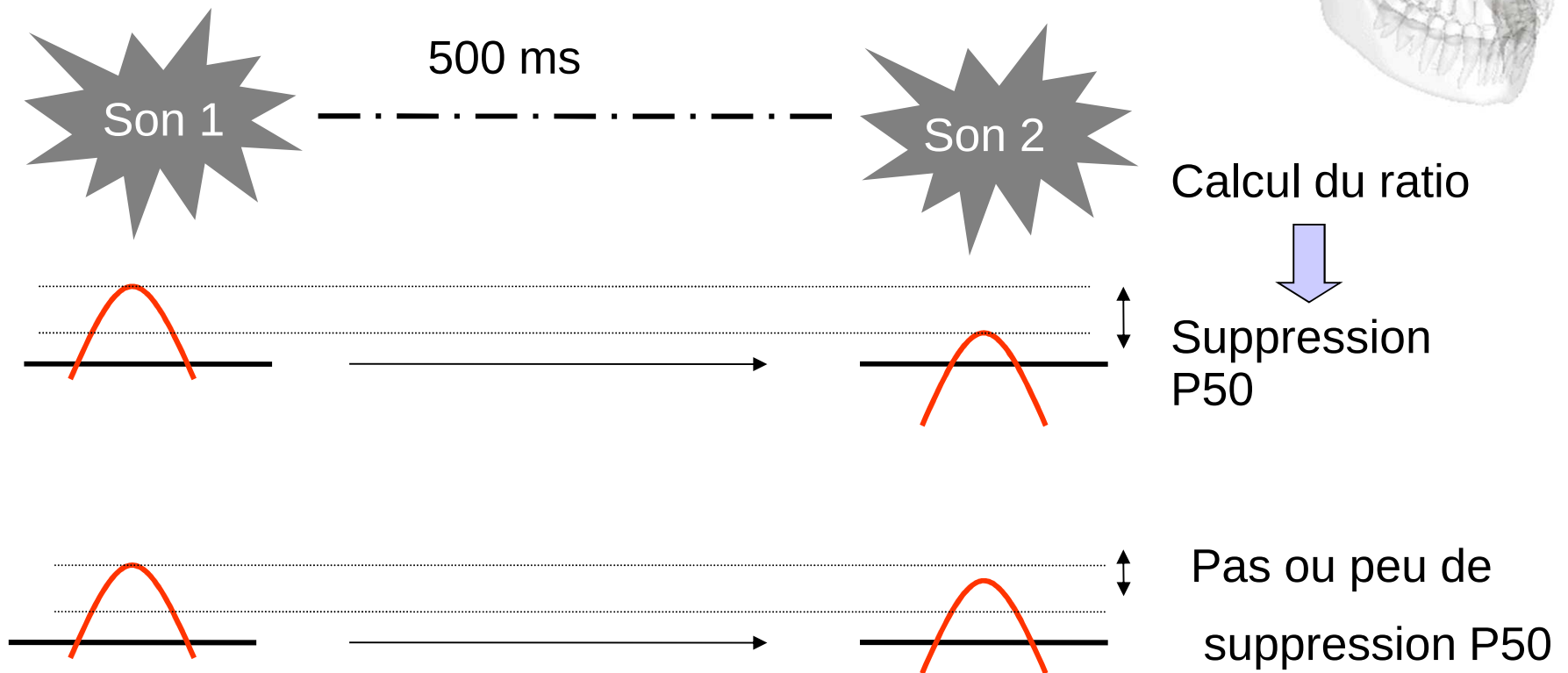
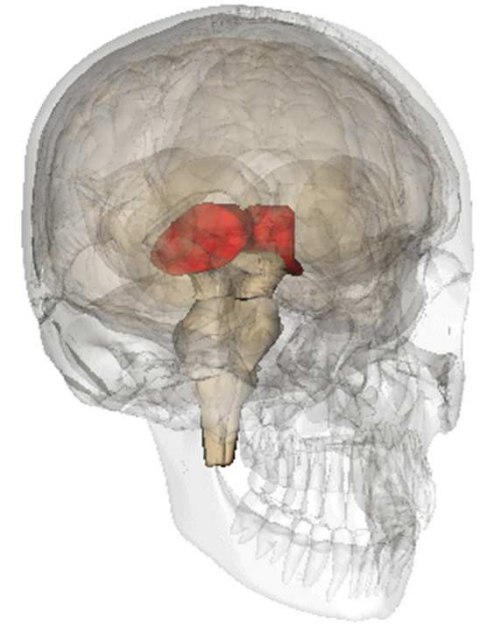


Concept de « disease modifier »

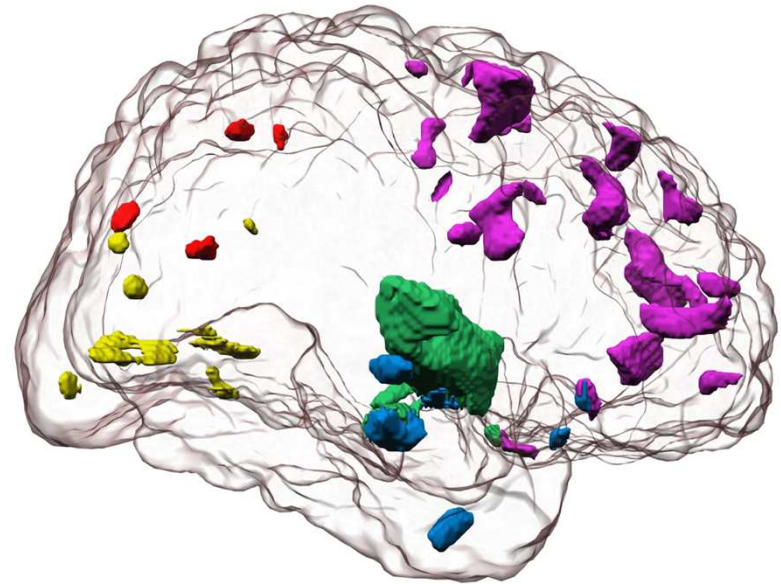
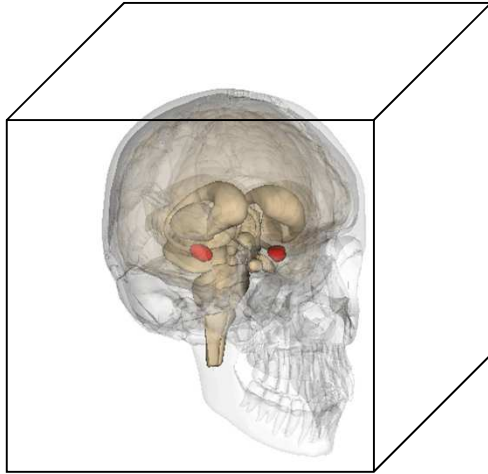


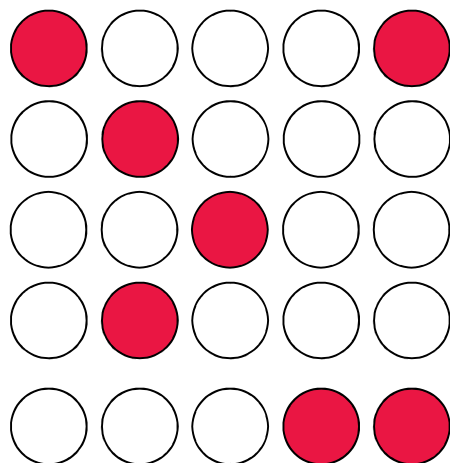
Schizophrénie, P50 et traitement

P50 : potentiel endogène (analyse sensorielle)
Filtre d'intégration sensorielle



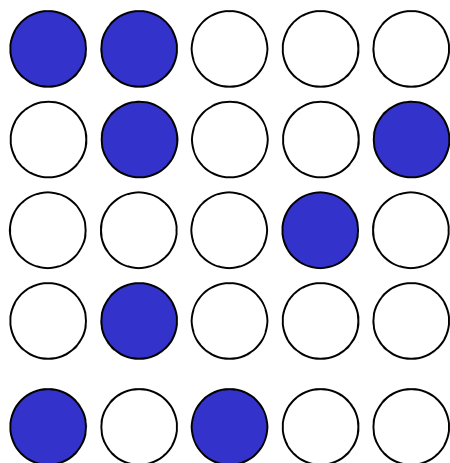
Voxel Based Morphometry Support vector machin





Sujets Ultra Haut
Risque

Pas de diagnostic



Évolution à 4 ans

Phase diagnostique



Transition vers
épisode
psychotique

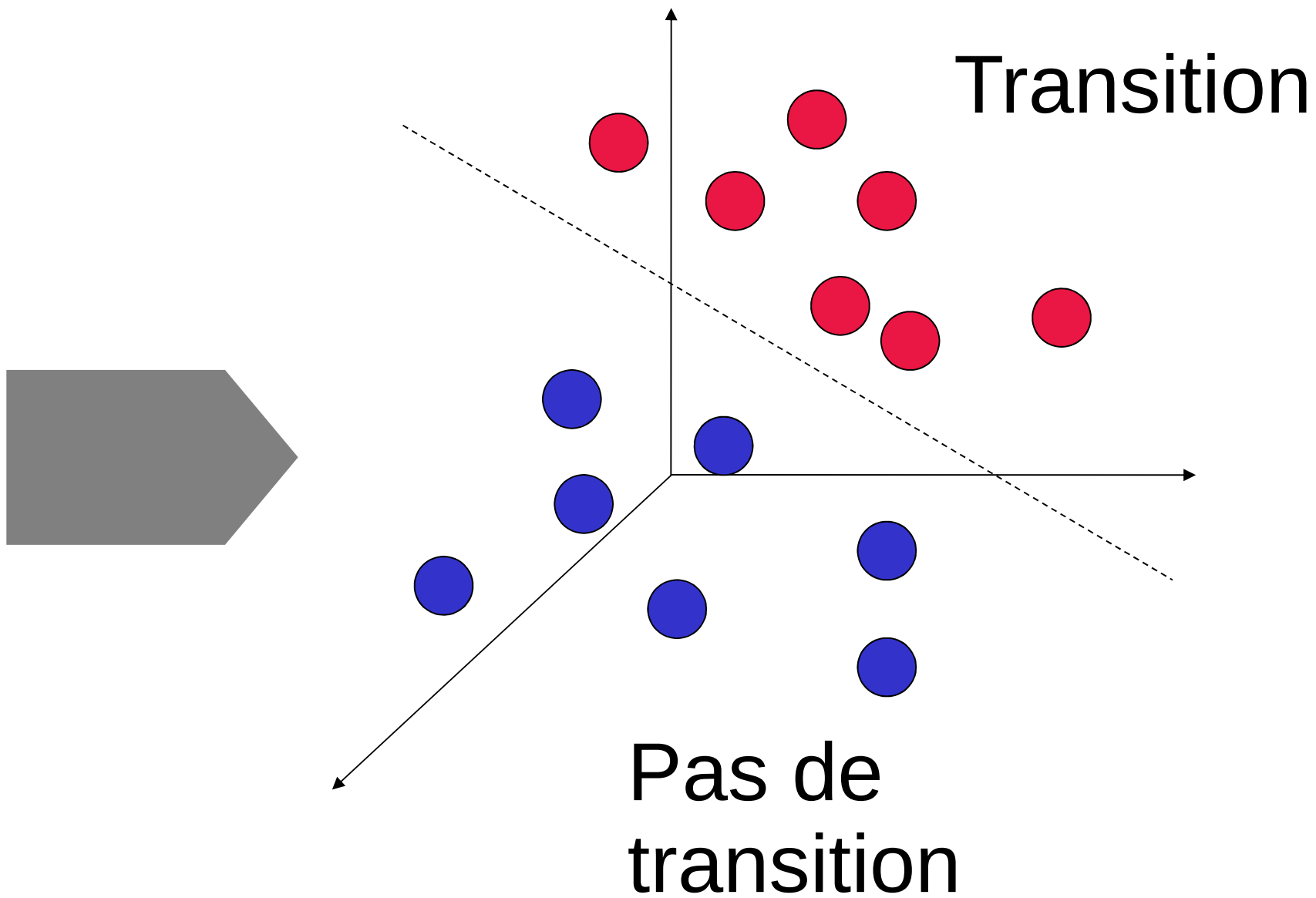


OUI

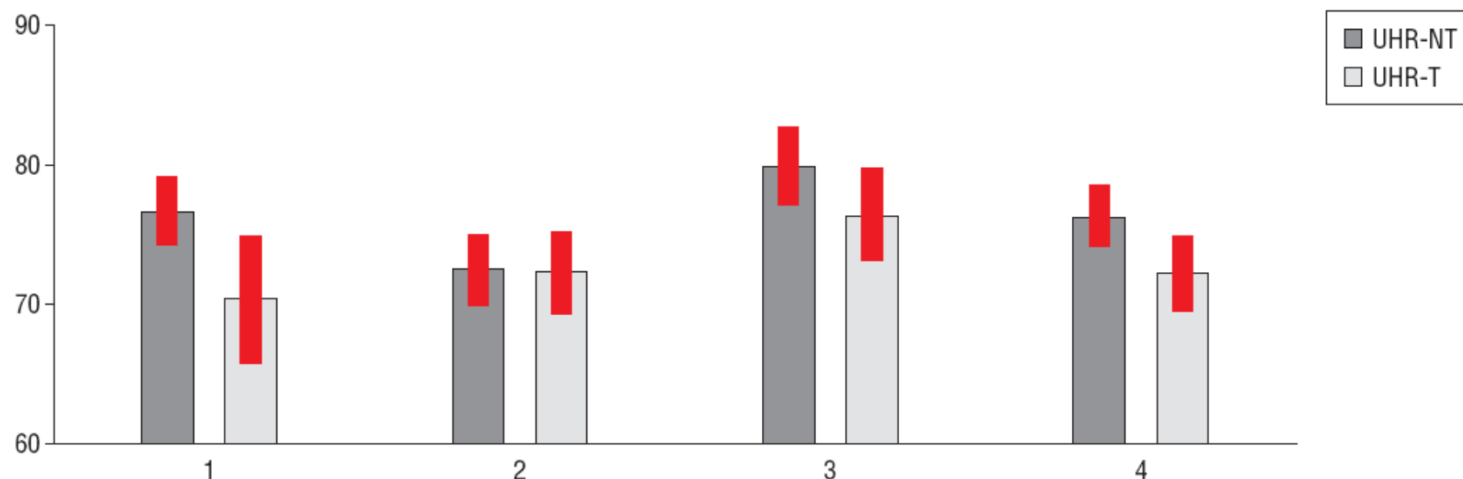


NON

Règle discriminante



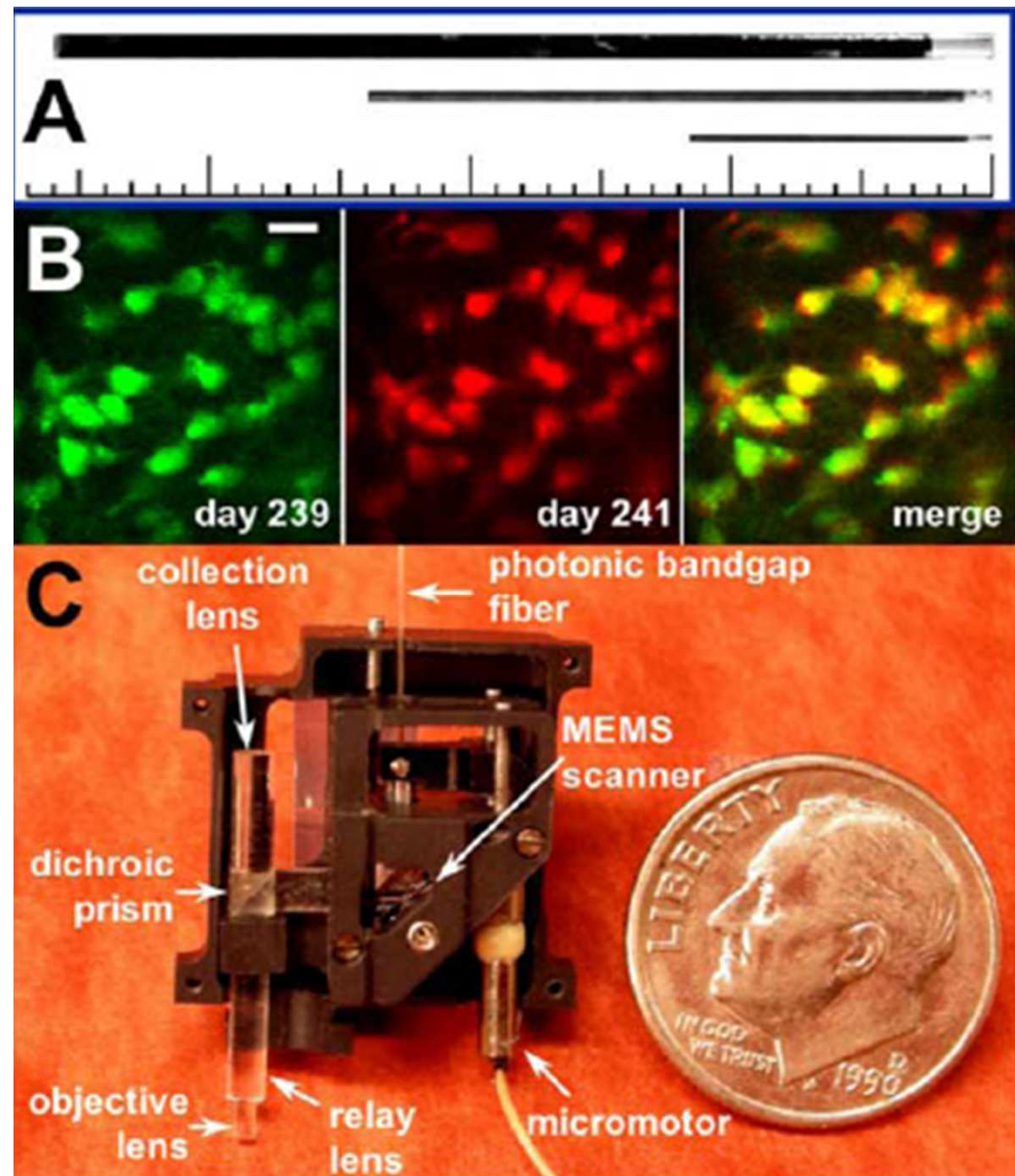
Apprentissage et prédictivité



UHR-T : 88% bien classés

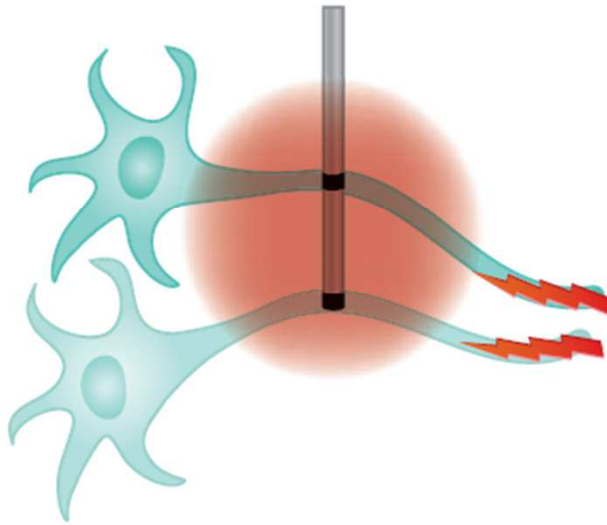
UHR-NT: 86 % bien classés

optogénétique

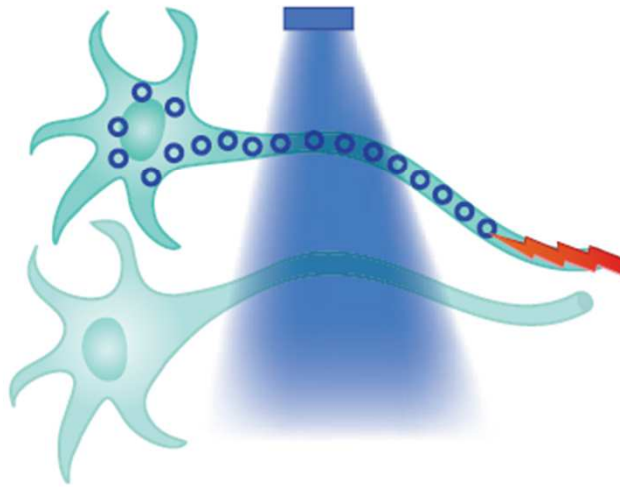


optogénétique

Electrical stimulation

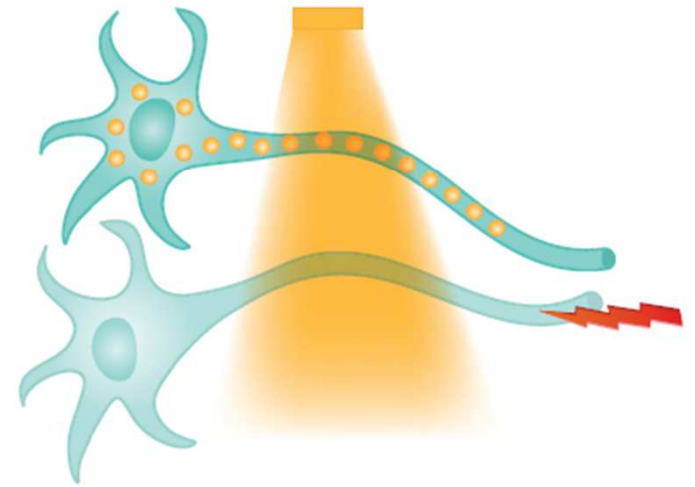


Optogenetic excitation



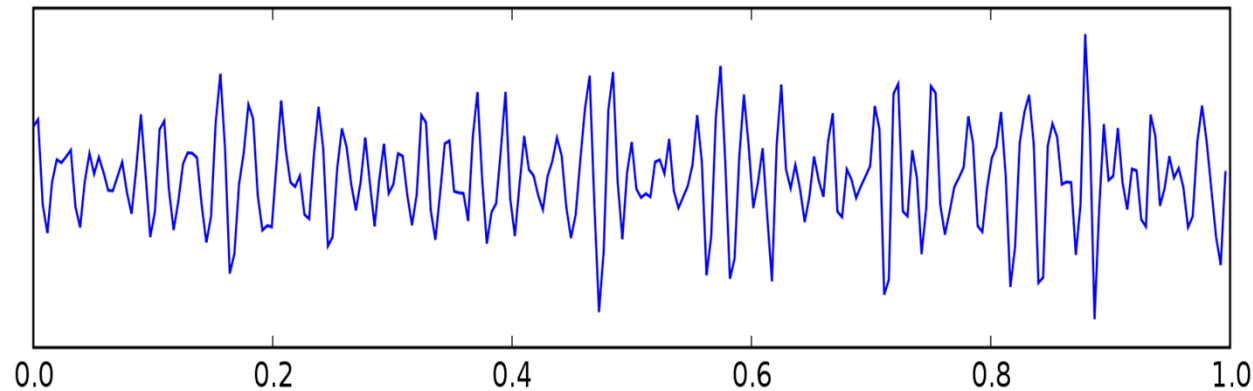
CHR2

Optogenetic inhibition



NpHR

application



Bandes gamma
Cognition / Conscience

Déficit
schizophrénie/autisme



Inhibition des PV

Diminution activité
gamma



Parvalbumine
interneurones



activation des PV

augmentation activité
gamma



Cellules
épithéliales

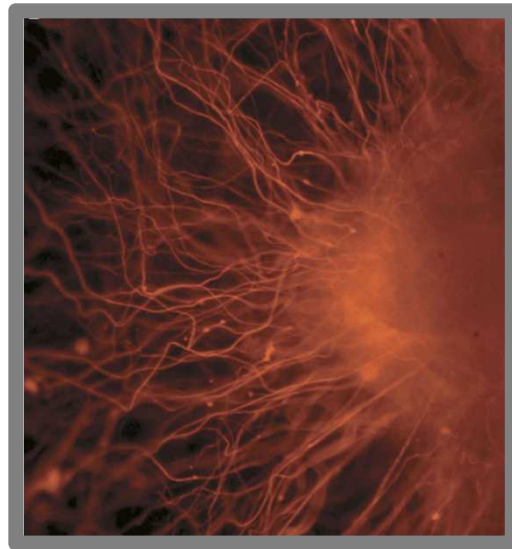


Cellules
pluripotentes
induites



Reprogrammation

Yamanaka et al, 2004



Autisme
Correction anomalie
canalaire

Dolmetsch et
al, 2011

Neurones sans anomalie

conclusion

Entre l'utile
et le
dangereux

