



© Christophe Moratal

Le groupe Synapsy,  
Villars, mars 2019

## EDITORIAL

par Alexandre Dayer

## Synapsy et génétique : une aventure en devenir

Les premières hypothèses au sujet des gènes à risque pour les maladies psychiatriques ont été fondées sur des approches de gènes candidats et testées sur des cohortes de petite taille. Elles se sont avérées largement incorrectes et ont mené à une crise de réplication. Toutefois, au cours des dernières années, des études d'association à l'échelle du génome portant sur des phénotypes psychiatriques ont été réalisées sur de grandes cohortes de patients. Elles ont permis de déterminer avec succès des scores de risque polygénique (SRP) résultants de la combinaison de centaines de variants génétiques communs. Les SRP sont considérés comme fiables et robustes par la communauté scientifique. Synapsy entend les appliquer pour mieux comprendre les maladies mentales. Reste à savoir s'ils peuvent être utilisés avec succès sur des cohortes de plus

petite taille comme celles étudiées par les groupes de recherche Synapsy. Plus précisément, il reste à déterminer si l'utilisation des SRP est suffisamment puissante pour stratifier les cohortes d'une manière biologiquement pertinente. Ainsi, les SRP pourraient contribuer à définir un état à risque permettant de mieux prédire l'apparition future d'une maladie psychiatrique.

Pour la troisième phase de son programme, Synapsy a décidé d'aborder ces questions, qui sont le centre d'intérêt de cette onzième newsletter. Afin de disposer des connaissances et du savoir-faire nécessaire dans le domaine de la génétique, Synapsy s'est associé à Emmanouil Dermitzakis, directeur du Centre de génomique du Campus Biotech (Université de Genève) et à Alexandre Reymond, directeur du Centre intégratif de génomique (Université

de Lausanne). Dans le cadre de cette nouvelle collaboration, deux nouveaux postdoctorants spécialisés en génétique travailleront sous la supervision des professeurs Dermitzakis et Reymond. Ils interagiront avec les cliniciens de Synapsy pour appliquer les SRP dans les cohortes cliniques. Dans un premier temps, l'accent sera mis sur les cohortes de l'axe 1, pour lesquelles l'influence de la génétique est plus marquée que pour celles de l'axe 2.

Enfin, Synapsy poursuit sa croissance et a récemment intégré de nouveaux membres à son réseau. Dans cette newsletter, vous découvrirez six autres profils de chercheurs en psychiatrie et en neurosciences de la région lémanique. Ces nouveaux venus continueront d'enrichir le réseau dans les années à venir et, espérons-le, créeront de nouvelles synergies. ●

N°11 – SEPTEMBRE 2019 (FRANÇAIS)

# NEWSLETTER

NATIONAL CENTRE OF COMPETENCE IN RESEARCH (NCCR) SYNAPSY

Bringing Together Brain Research and Psychiatry  
National Centre of Competence in Research

Editeur  
NCCR-Synapsy  
Textes  
Y. Bernardinelli – lesmotsdelascience.ch  
Mise en page  
C. von Tobel – lacivette.ch  
Impression  
Reprographie UNIMAIL

Contact  
NCCR-Synapsy  
Campus Biotech  
Ch. des Mines 9  
1202 Geneva  
Switzerland  
+41 21 379 11 21  
synapsy@unige.ch

[nccr-synapsy.ch](http://nccr-synapsy.ch)

## INTERVIEW – MEMBRE AFFILIÉ

## Emmanouil Dermitzakis «Produire quelque chose ensemble est tellement gratifiant!»

Emmanouil Dermitzakis est originaire d'Héraklion en Grèce. Après avoir étudié la biologie à l'Université de Crète, il obtient un doctorat en génétique à l'université d'état de Pennsylvanie aux États-Unis. Il rejoint ensuite l'Université de Genève en tant que post-doctorant au laboratoire du généticien Stylianos Antonarakis, aujourd'hui retraité et ancien membre de Synapsy. Emmanouil Dermitzakis quitte la cité de Calvin en 2001 pour créer son propre laboratoire à l'Institut Sanger, un centre de génomique près de Cambridge, avant de revenir à Genève en 2009 en tant que professeur au Département de médecine génétique et développement de la Faculté de médecine. Son laboratoire étudie les variants génétiques et



© E. Dermitzakis

leurs liens de causalité avec des maladies complexes, comme le diabète ou le cancer. Il est membre affilié de Synapsy depuis 2018 et entend aider le consortium grâce à son expertise de généticien. Nous l'avons rencontré en marge de son séminaire à l'occasion de la retraite annuelle 2019 de Synapsy.

### **Pourquoi avez-vous choisi d'étudier la génétique ?**

J'ai toujours été très intéressé par la structure de l'ADN. Quand j'étais en dernière année du secondaire, j'ai découvert un livre sur le génie génétique qui m'a totalement fasciné. Les deux pages centrales décrivaient comment cloner des gènes dans des vecteurs et comment transformer génétiquement des cellules et des mouches. J'ai réalisé qu'il était possible de faire de l'ingénierie avec l'ADN ! Comme j'hésitais entre la biologie et l'architecture, j'ai trouvé que cela réconciliait les deux domaines et j'ai opté pour la biologie. Je savais, dès lors, que la génétique allait être mon sujet de prédilection.

### **Vous vous intéressez au cerveau ?**

Pour être honnête, pas particulièrement ! Mon « organe » d'intérêt est l'ADN. Mes premières études portaient sur la fonction de l'ADN et sur la façon dont elle est modifiée par des variants génétiques. Mon but était d'utiliser le modèle le plus simple possible, que ce soit en matière de complexité ou de disponibilité des échantillons. Le cerveau est loin d'être le modèle le plus simple. Les premières expériences ont été faites avec des lignées cellulaires et, progressivement, avec des tissus et des organes. Je travaille beaucoup

sur le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et le cancer. De la même manière qu'un cardiologue étudie le cœur, les généticiens étudient le génome. Mais le génome est partout, y compris dans le cerveau !

### **Est-ce que la perspective de travailler sur les troubles psychiatriques avec les membres de Synapsy vous inspire ?**

Produire quelque chose avec un collectif est vraiment gratifiant, je suis très enthousiaste ! J'aime travailler avec des gens qui ont des idées et des compétences complémentaires. Ce n'est pas bon quand on est la personne la plus intelligente dans la pièce. Il est important de faire partie d'un groupe dans lequel chacun est constamment en difficulté intellectuelle. Je ne parle pas d'intelligence, mais de l'expertise et des informations que chacun peut apporter. Au début, les choses seront forcément difficiles parce que nous ne partagerons pas le même langage. Je me réjouis d'en apprendre davantage, car l'apprentissage est toujours l'intention du scientifique, c'est la mienne en tout cas.

### **Les collaborations et les synergies sont importantes pour la recherche. Que faut-il faire de plus pour les stimuler ?**

Les fonds sont toujours une bonne motivation pour faire les choses. Ils forcent les gens à travailler ensemble pour obtenir de l'argent. En quelque sorte, les fondations nous disent, et c'est une bonne chose : « Montrez-moi que votre collaboration est fructueuse et voici l'argent. » La communauté

## INTERVIEW – MEMBRE AFFILIÉ

## Alexandre Reymond Fasciné par les différentes facettes de la nature

suisse, bien qu'extrêmement forte en sciences fondamentales ainsi qu'en individualités, ne l'est pas autant pour la recherche en équipe. La Suisse n'a pas l'habitude de financer des projets où une équipe doit travailler sur un seul problème. Même la subvention Synergia du FNS n'a pas été aussi rentable que prévu, car les montants alloués ne sont pas assez élevés. Le FNS et d'autres organes de financement devraient forcer davantage le travail collaboratif, car c'est ainsi que l'argent produit le plus de connaissances. Les scientifiques tendent à être égoïstes et leurs instincts les poussent à être les premiers à découvrir quelque chose. Être le premier à faire une découverte est incroyable et provoque une montée d'adrénaline ! Cependant, la vitesse à laquelle les découvertes sont faites augmente considérablement avec les approches collaboratives. ●

Après avoir effectué ses études de biochimie et de biologie à l'Université de Lausanne (UNIL), Alexandre Reymond s'est lancé dans la recherche en effectuant un doctorat à l'Institut suisse d'experts en recherche sur le cancer (ISREC). Il a ensuite poursuivi sa formation postdoctorale à la Harvard Medical School. C'est en Italie, plus précisément au Telethon Institute of Genetic Medicine, qu'il a construit son premier laboratoire de recherche qui portait sur l'étude de la génétique humaine. Alexandre Reymond a ensuite rejoint la Suisse, au Département de médecine génétique de l'Université de Genève, puis le Centre de génomique intégrative de l'UNIL en tant que professeur assistant. Il y est désormais professeur ordinaire et directeur.

### **Comment est née votre fascination pour la génétique ?**

Je suis un observateur passionné d'oiseaux et de mammifères, fasciné par les différentes facettes de la nature. J'ai toujours été assez perplexe sur la façon dont la nature fonctionne. En ce sens, la génétique n'était qu'une étape naturelle. Pour mes études, j'aurais pu choisir la zoologie, mais j'ai vite réalisé que la génétique était le meilleur outil pour les zoologistes. Comme à l'époque j'avais plus d'intérêt intellectuel pour la génétique, j'ai décidé de garder la zoologie comme hobby.

### **Vous intéressez-vous aux neurosciences et à la psychiatrie ?**

Oui, je mène des projets sur le cerveau depuis longtemps. Plus particulièrement, je travaille sur les aspects génétiques de la déficience intellectuelle. En fait, les mutations

impliquées dans des déficiences intellectuelles sont assez fréquentes, car le bon fonctionnement du cerveau et de la cognition dépend d'énormément de gènes.

### **L'approche des variantes génétiques est-elle bien perçue par les neuroscientifiques et les psychiatres ?**

Je pense que oui. Bien sûr, nous apportons une nouvelle perspective. Si elle nous permet de comprendre pourquoi un patient est différent d'un autre, ça sera un pas dans la bonne direction et nous faciliterons le travail des neuroscientifiques, des psychologues, des psychiatres et des neurologues.

### **Est-ce une approche qui peut être qualifiée d'ambitieuse ?**

Oui, c'est une approche ambitieuse, mais très enthousiasmante. Je pense que c'est aussi la raison pour laquelle nous faisons ce travail. Nos approches sont en constante évolution parce que la technologie évolue. Cela nous permet de poser des questions nouvelles, aussi ambitieuses que stimulantes. ●



## INTERVIEW – MEMBRE AFFILIÉ

## Antje Horsch

# Déchiffrer la transmission intergénérationnelle du stress et des traumatismes

Antje Horsch est Professeure assistante à l'Institut d'enseignement supérieur et de recherche en soins de l'Université de Lausanne (UNIL) et au Département Femme-Mère-Enfant du CHUV de Lausanne. Psychologue clinicienne de formation, elle est diplômée de l'Université Humboldt de Berlin et de l'Université de Toronto, au Canada. Elle a effectué son doctorat à l'Université d'Oxford, où elle a partagé son temps entre recherche et clinique dans l'un des principaux centres nationaux de traumatologie du Royaume-Uni.

### **Pourquoi avoir choisi d'étudier le cerveau et le comportement ?**

J'ai décidé d'étudier la psychologie pour comprendre comment les humains fonctionnent et, en particulier, comment ils réagissent à un événement traumatique. Ce type d'événement peut arriver à n'importe qui et à n'importe quel moment. J'ai toujours été très intéressée par les causes qui pourraient contribuer au développement de troubles d'adaptation post-traumatiques ainsi que par les moyens de protection qui pourraient aider les gens à s'adapter, faire face et continuer.

### **Quels sont vos sujets de recherche ?**

Mon groupe de recherche s'intéresse à la période périnatale. Nous étudions l'impact du stress et des traumatismes sur la santé mentale des familles. Par exemple, quel est l'impact de la grossesse sur les parents et quel est le lien avec la santé mentale, le développement et le bien-être de l'enfant ? C'est ce que nous appelons la transmission intergénérationnelle des conséquences du stress et des traumatismes. Dans un premier temps, nous cherchons à mieux comprendre les mécanismes sous-jacents, qu'ils soient physiologiques ou sociaux.

Mon groupe élabore également

des protocoles d'intervention précoce afin d'essayer d'interrompre cette transmission intergénérationnelle des conséquences du stress et des traumatismes. Lorsque nous traitons les parents, nous travaillons aussi avec la génération future. Cela signifie qu'il est crucial d'avoir une approche systémique qui tienne compte de toute la famille.

### **Pouvez-vous nous en dire plus sur votre approche ?**

Après un accouchement traumatique, comme une césarienne d'urgence ou un accouchement prématuré, entre 3 et 6 % des femmes développent un trouble de stress post-traumatique sans complications obstétricales. Cependant, s'il y a une menace pour la santé psychique à long terme de la mère et/ou de son bébé, les taux de prévalence peuvent atteindre un tiers.



Nous étudions ce qu'il faut faire pendant les premières heures qui suivent un accouchement traumatique pour prévenir le développement d'intrusions traumatiques et de troubles de stress post-traumatique. Par exemple, nous demandons aux mères qui subissent une césarienne d'urgence d'effectuer une tâche spatiale visuelle dans les six premières heures suivant l'accouchement. Nous avons constaté que suite à cet exercice, les mères souffrent moins d'intrusions traumatiques la semaine suivant l'accouchement, elles sont donc moins susceptibles de développer un trouble de stress post-traumatique.

### **Ce type d'intervention ne s'applique-t-il qu'aux accouchements traumatiques ?**

Non, nous pensons que cela pourrait être une intervention universelle.

## INTERVIEW – MEMBRE AFFILIÉ

## Denis Jabaudon « Synapsy cultive la culture commune »

Elle pourrait également s'appliquer à d'autres populations qui ont vécu d'autres types de traumatismes. Par exemple, les professionnels hospitaliers qui y sont exposés dans leur travail quotidien. Nous allons désormais envisager d'étendre notre approche à un large éventail d'autres types d'événements traumatisants.

### **Comment votre affiliation avec Synapsy pourrait-elle aider votre recherche ?**

Je suis très enthousiaste à l'idée d'être membre affilié et j'espère que cela pourrait ouvrir la voie à de futures collaborations avec le réseau Synapsy. Je suis également très intéressée d'en savoir plus sur la quantité impressionnante du travail qui a été effectué à Synapsy.

Je pense que la voie à suivre dans la recherche clinique est l'interdisciplinarité. Je crois fermement que tous les projets sur lesquels je travaille ne peuvent être réalisés qu'avec la collaboration de professionnels d'horizons différents. Si nous voulons aborder des questions complexes, comme la santé mentale, nous devons unir nos forces. Je suis donc très attachée à la mission de Synapsy. C'est là que réside l'avenir, dans la traduction des sciences fondamentales en sciences cliniques et appliquées. Il n'y a aucun doute là-dessus ! ●

Denis Jabaudon est professeur ordinaire au Département des neurosciences fondamentales de l'Université de Genève dont il est le directeur actuel. Il est également médecin traitant au Département de Neurologie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG). Avant d'en arriver là, il a d'abord suivi une formation de médecin à l'Université de Lausanne, effectué un doctorat à l'Université de Zurich puis entrepris une résidence en médecine interne et en neurologie. Il a ensuite effectué un postdoctorat à l'Université de Harvard avant de revenir en Suisse pour lancer son propre laboratoire. Il y combine son intérêt pour les circuits neuronaux, la physiologie synaptique et le développement du cerveau.



© Christian Lüscher

### **Quels sont vos intérêts de recherche ?**

Mon laboratoire s'intéresse au développement du cortex cérébral. Plus précisément, nous essayons d'identifier les programmes génétiques qui induisent la diversité neuronale du cortex. Il s'agit d'une structure cellulaire très hétérogène où les neurones se projettent d'une partie à l'autre, mais aussi à la moelle épinière et aux autres régions cérébrales. Ces projections sont câblées de manière spécifique grâce à l'expression des gènes. Nous tentons de comprendre comment, à partir d'un nombre relativement homogène

de cellules progénitrices, la diversité neuronale peut émerger. L'objectif est de comprendre comment les gènes contrôlent la génération de différents types de neurones et de circuits, mais aussi l'inverse. C'est une interaction bidirectionnelle : les gènes influencent la construction des circuits autant que le câblage des circuits influence l'expression des gènes.

### **Quel est le lien avec les troubles psychiatriques ?**

Il a lieu au niveau des interactions entre les facteurs génétiques

*(continued on next page)*

(continued from previous page)

et environnementaux, c'est-à-dire les gènes de susceptibilité et leurs interactions avec l'environnement. Il y a de plus en plus de preuves scientifiques indiquant que la mort cellulaire observée lors de maladies neurodégénératives à un âge avancé pourrait refléter des facteurs de susceptibilité déjà présents pendant le développement postnatal précoce, voire embryonnaire.

#### **Votre travail de clinicien nourrit-il votre approche de la recherche ?**

Il y a quelques années, en tant que pur clinicien, j'étais très intéressé par la recherche fondamentale en pensant qu'elle me permettait d'avoir une vue d'ensemble. En interagissant avec les patients, j'ai vraiment ressenti le besoin d'aller un peu plus loin dans la compréhension des mécanismes fondamentaux. C'est ce qui motive aujourd'hui mon intérêt pour la recherche. J'ai toujours un engagement clinique à 20 %, mais il n'a aucun lien direct avec mon travail de recherche. Je crois que c'est une force, car cela me donne deux perspectives différentes sur lesquelles je peux me baser pour poser des questions. Du point de vue clinique, j'ai une idée réaliste de la façon dont les médicaments sont transférés en approche thérapeutique. Du point de vue fondamental, j'ai une compréhension réaliste de ce que nous pouvons réellement faire avec les êtres humains.

#### **Pourquoi cet intérêt pour les sciences et la médecine du cerveau ?**

En comparaison à d'autres

domaines de la médecine ou des sciences de la vie, la psychiatrie et les neurosciences sont intéressantes, car elles permettent d'étudier le même organe du point de vue moléculaire, cellulaire, du réseau et finalement cognitif. C'est ce qui est excitant dans ce domaine. De plus, vous pouvez interagir avec des gens d'horizons très différents, ce qui apporte énormément !

#### **Qu'attendez-vous de votre affiliation à Synapsy ?**

J'apprends beaucoup de l'approche « cohorte de patients » que je ne connais pas particulièrement. De la même façon, il est important que les cliniciens apprennent comment les choses se passent en recherche fondamentale. Je pense qu'il est important, pour ceux d'entre nous qui ne sont pas directement exposés à la recherche clinique, de comprendre les limites des approches par cohortes, la diversité des patients, et le type d'informations qui peuvent en être recueillies. Ceci est également valable pour les études de cas uniques comme preuve de principe ou comme exemple concret de ce qui peut arriver avec une maladie.

Synapsy est un environnement très riche et, encore une fois, il développe une culture commune. Cette culture – dans le « neuro-monde » en particulier et, je dirais, dans les études médicales en général – est absolument capitale et sous-estimée. Une bonne façon de faire progresser la science est de promouvoir les interactions humaines. Des interactions très simples où les gens se sentent à l'aise et confiants les uns envers les autres. Je pense que Synapsy le fait d'une manière remarquable. ●

### **Nathalie Ginovart utilise l'imagerie cérébrale comme outil de recherche pour investir les troubles mentaux et comme moyen pour réunir les univers de la clinique et du fondamental.**

Nathalie Ginovart a débuté ses études par la biologie, les a poursuivies avec une maîtrise en pharmacologie, puis un Diplôme d'études avancées (DEA) sur les systèmes biologiques intégrés. C'est là que son intérêt pour le cerveau s'est développé : « J'ai été exposée à des recherches passionnantes sur l'épilepsie, la dépression et la schizophrénie. J'ai vite eu la volonté me plonger dans les neurosciences pour mieux comprendre les mécanismes cérébraux impliqués dans ces maladies, car à cette époque le cerveau me semblait être une boîte noire peu accessible. », confie-t-elle. Une riche formation et un intérêt prononcé pour le cerveau l'ont donc amenée à effectuer un doctorat en neurosciences à l'Université de Lyon, en France.

#### **Une biologiste en clinique**

Déjà, la jeune doctorante qu'elle était se rendait compte de la difficulté de la recherche translationnelle : « Il y avait des problèmes de dialogue : la plupart des chercheurs fondamentaux ne connaissent pas les enjeux de la recherche clinique et la plupart des cliniciens n'avaient ni le temps, ni la formation, ni les ressources pour s'aventurer dans la recherche fondamentale ! », indique-t-elle. Elle précise avoir toujours été intéressée par la recherche en neuropsychiatrie, puisqu'elle est une application concrète de la recherche fondamentale. C'est pourquoi elle décide de se former aux neurosciences

## INTERVIEW – MEMBRE AFFILIÉ

## Nathalie Ginovart

### La recherche translationnelle par l'imagerie

cliniques à l'Institut Karolinska en Suède dans le cadre de son stage postdoctoral qui lui a également permis d'apprendre la tomographie par émission de positron (PET).

Elle est ensuite rappelée sur les lieux de son doctorat pour « faire le lien entre clinique et recherche fondamentale », précise-t-elle. Elle postule ensuite au Center for Addiction and Mental Health à l'Université de Toronto qui recherchait son profil pour, une nouvelle fois, faire l'interface entre les deux mondes. Elle y restera plus de 5 ans en tant que Professeure assistante avant de rejoindre le Département de Psychiatrie de la Faculté de Médecine de l'Université de Genève. Basée sur le site de Belle-Idée du Département de psychiatrie des Hôpitaux Universitaires de Genève, elle y développe des modèles animaux pour l'imagerie PET afin de compléter les domaines cliniques qui l'entourent exclusivement. Elle adopte une approche multidisciplinaire pour développer des tests comportementaux et des approches chimogénétiques sur des modèles animaux. Concrètement, « des études cliniques chez l'homme sont menées en parallèle et c'est l'imagerie PET qui assure le lien translationnel avec l'animal. », dit-elle.

#### Une approche translationnelle pour comprendre l'addiction

Son objectif de recherche est de mieux comprendre les facteurs de prédisposition au développement de l'addiction et de déterminer leurs mécanismes neurochimiques ainsi que les circuits neuronaux impliqués. L'impulsivité, la prise de décision risquée et la recherche de nouveauté sont des traits prépondérants chez les personnes

addictives. « Par exemple, des déficits en récepteurs dopaminergiques sont corrélés à de forts niveaux d'impulsivité, mais nous ne savons pas si ces facteurs préexistent à l'abus de drogue ou si ce sont des anomalies consécutives à l'exposition répétitive à ces dernières. », indique la chercheuse. Elle conduit donc des recherches sur une souche de rat (RHA/RLA) utilisée comme modèle de vulnérabilité à l'addiction en s'aidant des observations faites chez l'homme.

Nathalie Ginovart et son équipe investissent également des questions d'ordre clinique, comme la recherche des facteurs environnementaux qui pourraient révéler des comportements pathologiques chez des individus prédisposés. Elle étudie l'effet environnemental précoce : « les personnes addictives ont tendance à avoir vécu dans un environnement social bas, ont souffert d'abus ou ont été confrontées au comportement négligeant des parents pendant leur jeunesse. On pense que cela augmente la vulnérabilité et l'inverse est vrai ». Grâce à la collaboration des psychiatres de son département, des études cliniques sont en cours chez des patients souffrants d'addiction au cannabis ou d'addiction au jeu en ligne. « Notre but est d'extraire les facteurs de prédispositions et les anomalies cérébrales potentielles communes à ces deux types d'addiction et de les dissocier de ceux de la prise de drogue ».

#### L'ouverture au réseau

Depuis 2019, le laboratoire de Nathalie Ginovart est co-affilié et a déménagé au Département des neurosciences fondamentales de l'Université de Genève. Une promesse d'ouverture au réseau des neurosciences lémanique et plus particulièrement genevois. « Je



m'en réjouis, car c'est une opportunité pour moi et mon staff d'interagir plus intimement avec les neuroscientifiques à travers des séminaires et autres événements du département », indique la chercheuse. Nathalie Ginovart se réjouit d'ailleurs de son rapprochement avec Synapsy puisqu'il lui donnera plus de visibilité, l'aidera à être informée des avancées récentes et à développer des collaborations de recherche. ●

## INTERVIEW – MEMBRE AFFILIÉ

## Kerstin Von Plessen L'autorégulation au cœur des traitements

**Kerstin von Plessen étudie les biomarqueurs précoces et les pistes offertes par la résilience pour traiter les maladies neurodéveloppementales. Des thématiques qui nécessitent une approche translationnelle.**

Prof. Kerstin von Plessen est professeure ordinaire à la Faculté de Biologie et de Médecine de l'Université de Lausanne (UNIL) et directrice du Service universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'Adolescent (SUPEA) du CHUV. Après des études de médecine et un MD-PhD réalisé en Norvège puis une carrière internationale entre Columbia University, l'Université de Bergen et celle de Copenhague, la pédopsychiatre spécialiste des enfants dont les parents souffrent d'une maladie mentale, du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (ADHD) et du Syndrome de Gilles de la Tourette, est installée à l'UNIL/CHUV depuis 2017.

### Étude de l'autorégulation

La chercheuse clinicienne entend étudier les maladies mentales en se basant sur leurs fondements neurobiologiques pendant le développement en suivant une approche transdiagnostique. Son but : identifier des biomarqueurs précoces – facteurs génétiques et s'endophénotypes – afin de permettre un diagnostic et une prise en charge dès le plus jeune âge. Elle étudie également les facteurs d'autorégulation qui permettent la récupération de certaines capacités cognitives. « Beaucoup d'enfants atteints par une maladie neurodéveloppementale ont des capacités d'autorégulation réduites. L'autorégulation est un aspect important de la résilience, soit la capacité à se développer normalement en dépit d'un traumatisme ou d'une adversité avec des risques élevés d'issue négative. Très peu de données existent à ce sujet

alors que nous pourrions mettre en place des entraînements cognitifs ainsi que des approches de facilitations pour corriger les dysfonctionnements. », indique-t-elle.

Pour ce faire, Kerstin von Plessen entend investir les facteurs de résilience pendant le développement cérébral. Par exemple, les ADHD ont des problèmes d'impulsivité, de contrôle de l'attention et de l'activité motrice alors que les enfants souffrant de troubles obsessionnels compulsifs ont des problèmes pour contrôler leurs pensées. « Ce sont des facteurs que les enfants pourraient apprendre à maîtriser et nous pouvons les aider à le faire en leur enseignant le contrôle cognitif, l'importance des relations solides et en leur démontrant que la vie à du sens. Il est important de les renforcer pendant le développement, car ces enfants sont désavantagés

scolairement et socialement ». Kerstin Von Plessen prône donc la médiation cognitive, le neurofeedback, et toutes les approches permettant à l'enfant de se réguler lui-même.

### Traiter sans perturber

Trouver une manière de soigner les enfants pour qu'ils reprennent le contrôle de leur vie est ce qui a motivé la petite Kerstin, fille d'un psychiatre et d'une logopédiste, à faire de la médecine. « Certainement grâce à la stimulation de mes parents, j'ai constaté très jeune qu'il y avait des problèmes de comportement chez certains de mes camarades, sans que personne ne sache vraiment de quoi il s'agissait. Plus tard, ce fut une belle découverte lorsque j'ai réalisé que tout cela était lié au développement cérébral. C'est pour cette raison que je me suis intéressée à



## Empowerment Trois questions à Bita Moghaddam

la psychiatrie. Toutes ces petites choses qui peuvent arriver au cours d'une vie et qui impactent le développement cérébral de l'enfant m'interpellent. Cela m'attire particulièrement dans le contexte de l'importance de l'expérience sur le potentiel de l'enfant. » La chercheuse pense qu'il faut prioriser les traitements non médicamenteux pour soigner les enfants, car, selon elle, « les connaissances des effets des médicaments sur le développement cérébral sont encore trop incomplètes. De plus, les études démontrent que les approches comportementales sont plus durables. »

### Mélanger les disciplines

L'approche de Kerstin von Plessen nécessite un travail translationnel poussé puisque beaucoup de connaissances fondamentales ont été cumulées sans que rien ne soit encore concrètement en place cliniquement pour traiter les enfants. Son approche translationnelle justifie par elle-même son affiliation à Synapsy : « Nous ne pouvons pas travailler en silo ! Nous devons mélanger les différentes branches pour mettre toutes les données ensemble et formuler une équation commune ! », conclut-elle. ●

Bitá Moghaddam est Professeure ordinaire au Département des neurosciences et du comportement à l'Oregon Health and Science University qu'elle dirige. Au cours des 26 dernières années, cette chercheuse de renom a consacré ses travaux à la modélisation des troubles psychiatriques. Lors d'un déjeuner-carrière organisé par Synapsy et LWiN en mars 2019 avec des étudiants du Département des neurosciences fondamentales de l'Université de Genève, elle a pris le temps de répondre à nos questions sur les biais de genre.



© Christian Lüscher

### **Quelles sont les inégalités de genre les plus flagrantes dans le milieu de la recherche académique ?**

Des problèmes d'inclusion à tous les niveaux : postes universitaires, prix, fonds de recherche, articles dans des revues prestigieuses, et bien d'autres choses encore !

### **Que faut-il faire pour améliorer le quota de femmes dans la recherche ?**

J'aimerais connaître la réponse, mais il reste tellement à faire. Nous devons découvrir pourquoi les femmes quittent la recherche et trouver des moyens de les soutenir. Nous devons identifier les jeunes femmes – et pas seulement quelques-unes – qui ont le potentiel de devenir des chercheuses prolifiques et de mieux les encadrer.

### **Que diriez-vous à la future génération de chercheuses ?**

S'il vous plaît, n'abandonnez pas la recherche ! Nous avons besoin de vous ! Trouvez des mentors – en mettant l'accent sur le pluriel – pour vous soutenir ! Trouvez les moyens appropriés pour vous battre et dénoncer les inégalités. ●

## DOSSIER

# Maladies psychiatriques

## Mieux comprendre la grande hétérogénéité des patients grâce aux variants génétiques

**Les variants génétiques ont un effet sur notre apparence, notre fonctionnement et notre santé. Synapsy entreprend l'examen attentif de leur relation de causalité avec les phénotypes des maladies psychiatriques.**

Après les succès des deux premières phases de Synapsy, le temps est venu d'appliquer des analyses génétiques au large éventail de données cliniques recueillies. Au cours des dernières années, les scores de risque polygénique (SRP) calculés à partir d'études d'association à l'échelle du génome (genome-wide association study, GWAS) ont montré leur utilité pour prédire les risques de maladies complexes et disséquer les relations génotype-phénotype vers une meilleure stratification des sous-types de maladies. Synapsy s'est récemment donné les moyens d'utiliser cette approche pour tenter de stratifier génétiquement ses cohortes cliniques et ainsi mieux diagnostiquer et prévenir les maladies psychiatriques.

### Une approche génétique repensée

Dès sa création en 2010, Synapsy ambitionnait d'identifier les gènes impliqués dans la vulnérabilité aux troubles mentaux en évaluant les facteurs biologiques qui influencent le développement cérébral. Pourquoi avoir attendu la troisième phase du programme pour effectuer le premier pas ? Alexandre Dayer, Directeur de Synapsy et Professeur au Département des neurosciences fondamentales de l'Université de Genève (UNIGE), explique que d'un point de vue historique, les premières hypothèses sur les gènes à risque en psychiatrie étaient largement incorrectes. « L'une des raisons est qu'elles se basaient sur une approche focalisée sur un gène candidat, des gènes de risque choisis sur la base de diverses hypothèses liées aux fondements biologiques des phénotypes psychiatriques et non sur des faits cliniques concrets. », indique-t-il.

Cette approche a en effet donné lieu à des études qui se concentraient sur l'importance potentielle d'un polymorphisme donné dans un trait psychiatrique complexe, mais trop rares sont celles dont les

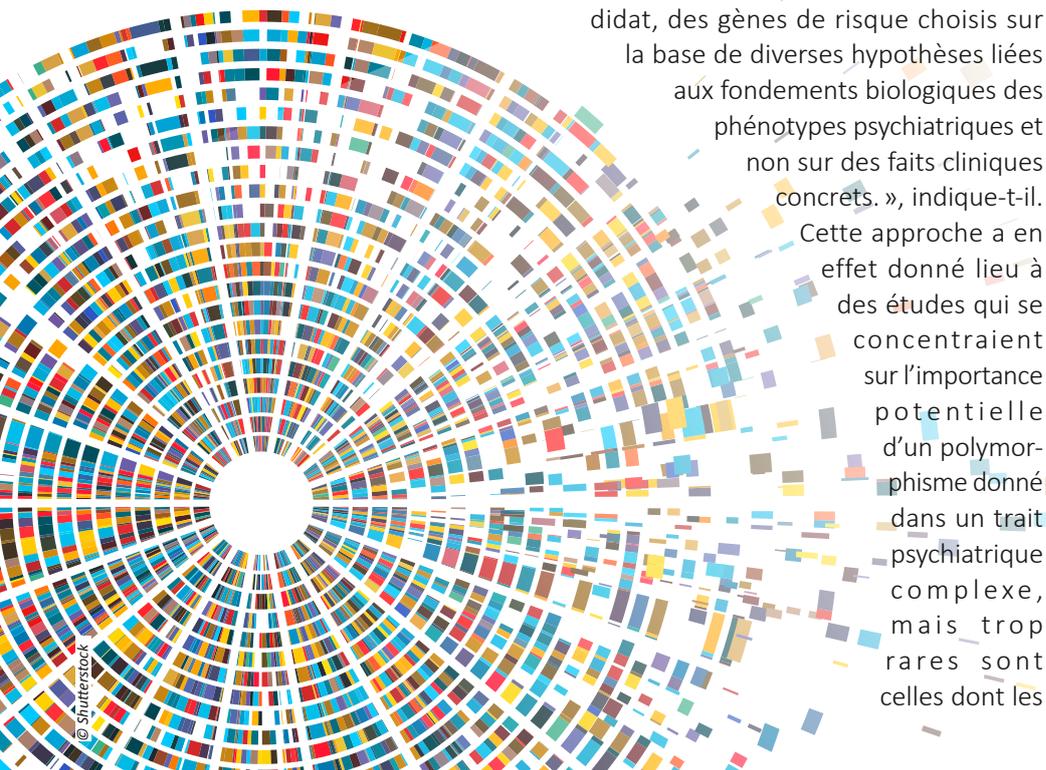
conclusions ont pu être vérifiées, suggérant que la majorité des gènes candidats utilisés dans ces études étaient de faux positifs.

Emmanouil Dermitzakis, directeur du Health 2030 Genome Center et Professeur à l'UNIGE, ajoute que cette approche conventionnelle considérait que l'effet de la génétique se produisait uniquement dans l'organe affecté, comme le cerveau pour les maladies psychiatriques ou encore le pancréas pour le diabète. « C'était en partie correct, mais la cause initiale ne provient pas toujours du tissu malade. Par exemple, le cerveau est un tissu causal du diabète parce qu'il contrôle l'appétit, tout ne vient donc pas du pancréas en matière de diabète », dit-il.

En réponse à cette véritable crise de la génétique, la vision et les approches ont changé. Elles ont désormais donné suffisamment de garanties pour qu'elles soient appliquées à la psychiatrie. « La vision actuelle est que l'architecture génétique des phénotypes psychiatriques est complexe et comprend une grande variété de polymorphismes communs. Pris individuellement, chaque variant génétique n'a qu'un très faible effet et n'explique qu'une fraction minimale de la variance d'un trait de comportement donné. C'est la combinaison d'une grande variété de gènes à risque qui constituent un facteur de risque génétique plus général avec des implications cliniques », précise le directeur de Synapsy.

### Stratifier par les gènes

Les personnes souffrant de maladies psychiatriques sont actuellement groupées en catégories appartenant





aux grandes dénominations de celles-ci, comme le spectre du trouble autistique, la schizophrénie, la bipolarité, etc. Or, ces catégories montrent une grande hétérogénéité de patients suggérant plusieurs sous-catégories, voire des maladies différentes. Les patients de chaque catégorie ont évidemment des traits de comportement commun, comme des problèmes d'interaction sociale pour les personnes souffrant du trouble autistique, mais montrent probablement d'autres phénotypes qui ne sont pas encore suffisamment compris pour avoir une manière rationnelle de les différencier. Si les chercheurs pouvaient comprendre l'étiologie de ces maladies – elle peut être génétique, environnementale, voire une combinaison des deux –, il serait alors possible de stratifier les groupes de patients pour lesquels une seule cause serait responsable de leur pathologie. « Nous serons alors en mesure de comprendre ce qui

différencie un sous-groupe de patients d'un autre. En utilisant la génétique comme point de départ, nous obtiendrons le premier indice non biaisé sur ce qui ne fonctionne pas correctement, car un gène donné est affecté. », complète Alexandre Reymond, directeur du Center for Integrative Genomics de l'Université de Lausanne.

L'idée est d'analyser les variations génétiques communes des patients. En effet, chaque cellule humaine contient l'ensemble du génome, constitué de 6,54 milliards de bases nucléiques. En moyenne, il existe 20 000 variants ponctuels de petite taille (*single nucleotide variants*) entre les individus et parmi eux, 500 sont rares et la moitié sont associés à une perte de fonction. « On estime que 50 % du risque de développer une maladie provient de la variabilité du génome. », précise Emmanouil Dermitzakis. Ces variants génétiques peuvent donc être

utilisés pour comprendre les maladies. Il existe deux grandes manières de procéder en fonction de l'ampleur de l'effet des variants sur l'organisme.

### Communes ou rares

Les variants génétiques ayant des effets limités peuvent être identifiés à travers de grandes études appelées GWAS. Ces dernières consistent à corrélérer une position sur le génome avec les variances du phénotype. En utilisant le génotypage sur de vastes cohortes composées de dizaines de milliers d'individus, les chercheurs peuvent extraire des probabilités et des facteurs de risque – les SRP – pour le développement d'une maladie. « Une fois ce travail effectué, il est théoriquement possible de retourner chez le patient, d'identifier ses allèles variants

→ *continued on next page*

(continued from previous page)

pour diagnostiquer une maladie ou identifier une prédisposition. C'est aussi une façon de stratifier les patients », poursuit Alexandre Reymond.

La seconde approche est basée sur une variance rare ayant un effet important sur la cognition. « Elles ne peuvent être que rares d'un point de vue évolutif, car les individus porteurs auront tendance à avoir moins d'enfants que la normale. Dans une telle situation, on ne peut pas seulement examiner des positions uniques sur le génome par le biais du génotypage pour en tirer un SRP, mais toutes les positions de manière détaillée, y compris dans les régions non codantes », précise-t-il.

### Une situation particulière pour Synapsy

Les deux approches seront utilisées par Synapsy et auront un but commun : identifier les origines génétiques des phénotypes cliniques observés chez le patient et en tirer des facteurs de risques pour chaque individu. « Cela signifie qu'il y aura une vision personnalisée du risque, par opposition à la moyenne de la population », commente Emmanouil Dermitsiakis.

La question de savoir si les SRP sont cliniquement utiles reste très ouverte pour Alexandre Dayer. Les cohortes cliniques de Synapsy seront, selon lui, d'une importance cruciale pour

répondre à cette question. « Ces dernières sont particulièrement attrayantes puisque les génomes peuvent bien évidemment être extraits du sang des patients pour être séquencés et analysés, que les variables cliniques sont disponibles et qu'à défaut de biopsies pour renseigner sur l'expression des gènes et sur la protéomique, des données d'imagerie et d'EEG sont disponibles », se réjouit Emmanouil Dermitzakis. Il faudra donc en premier lieu déterminer si l'imagerie cérébrale pourra être intégrée dans les SRP pour définir les risques et prévoir l'apparition des maladies. Finalement, « la taille modeste des cohortes de Synapsy, une centaine de patients contre plusieurs milliers pour les GWAS, pourrait constituer un obstacle », tempère Alexandre Dayer.

Les chercheurs de Synapsy, avec l'aide de deux postdoctorants supervisés par les deux généticiens affiliés, vont établir les profils de SRP et stratifier le risque génétique dans les cohortes syndrome de délétion 22q11 (WP#1), psychoses précoces (WP#2) et Trouble du spectre autistique (TSA, WP#3). Les données génétiques des cohortes cliniques WP#1 et WP#2 sont déjà disponibles par le biais de consortiums internationaux. Enfin, un financement privé supplémentaire a été obtenu par Marie Schaer, Professeure à l'UNIGE, pour effectuer le séquençage du génome entier dans la cohorte TSA. ●

YB

## CONTENU

### Editorial

Synapsy et génétique 1

### Interviews – Membres affiliés

Emmanouil Dermitzakis 2-3  
Alexandre Reymond 3  
Antje Horsch 4-5  
Denis Jabaudon 5-6  
Nathalie Ginovart 6-7  
Kirsten Von Plessen 8-9

### Égalité des chances

Bitra Moghaddam 9

### Dossier

Maladies psychiatriques 10-12

### Institutions Hôtes



### Partenaires



26-27-28 FÉVRIER 2020

## 3<sup>ème</sup> Conférence sur la neurobiologie de santé mentale

[nccr-synapsy.ch/conference2020](http://nccr-synapsy.ch/conference2020)

