

Prise en charge des adultes avec maladies rares à expression psychiatrique

Mylène MOYAL MD, PhD student

CRMR psyrare GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences

Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris UMR1266



Centre de référence des maladies rares à expression psychiatrique missions

1. Patients porteurs de maladies rares avec des troubles psychiatriques associés
2. Patients avec une pathologie psychiatrique pour faire un diagnostic de maladie rare



Patients porteurs de maladies rares avec expression psychiatrique

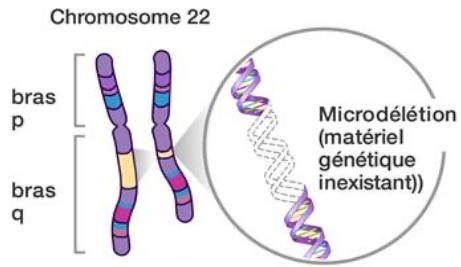
- Syndrome de Di-George (22q11)
- Syndrome de Phelan-McDermid (Shank 3)
- Syndrome de Prader Willi (15q11)
- Syndrome de Kleefstra (EHMT1)
- Syndrome de Smith Magenis (17p11.2)
- ...

Patients porteurs de maladies rares avec expression psychiatrique

- Syndrome de Di-George (22q11)
- Syndrome de Phelan-McDermid (Shank 3)
- Syndrome de Prader Willi (15q11)
- Syndrome de Kleefstra (EHMT1)
- Syndrome de Smith Magenis (17p11.2)

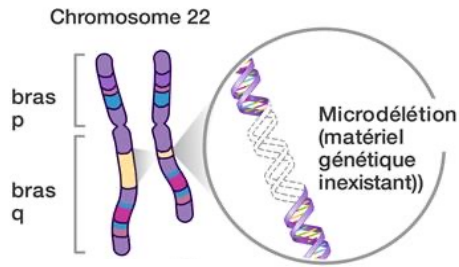


Evolution longitudinale de la prise en charge du syndrome 22q11



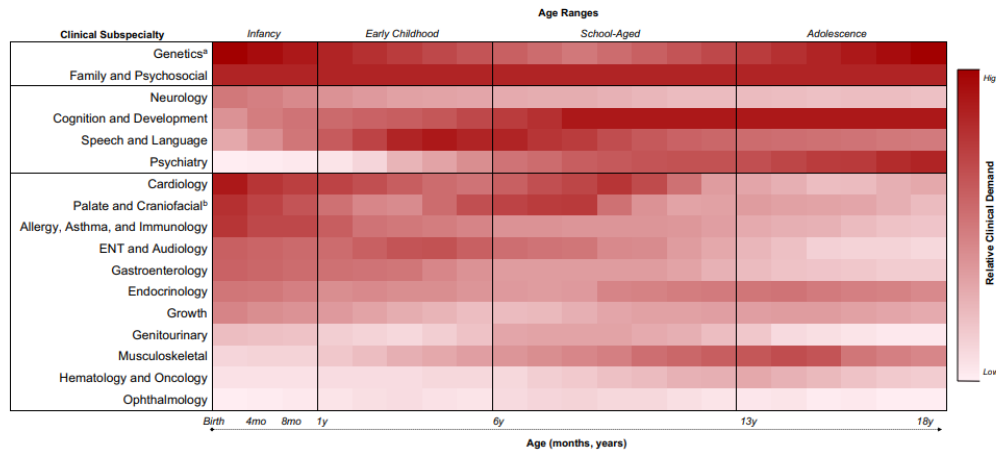
1/4000 à 1/6000 naissance

Evolution longitudinale de la prise en charge du syndrome 22q11



1/4000 à 1/6000 naissance

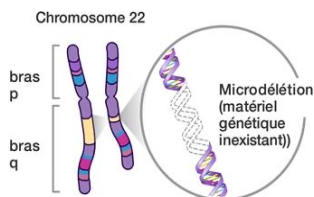
Multidisciplinary demand over time in the pediatric 22q11.2DS population



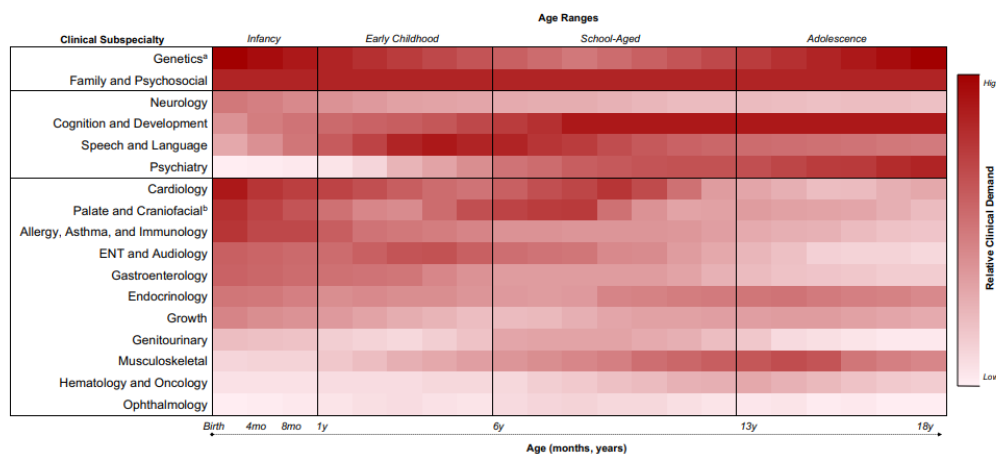
Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome
 Sólvieg Óskarsdóttir et al Genet Med 2023

Jonas et al. Biological Psychiatry 2014

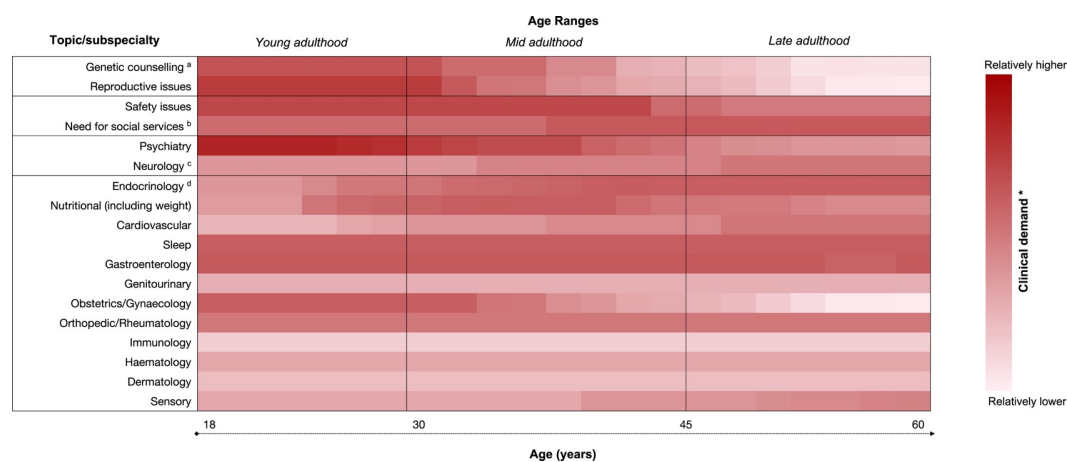
Evolution longitudinale de la prise en charge du syndrome 22q11



Multidisciplinary demand over time in the pediatric 22q11.2DS population

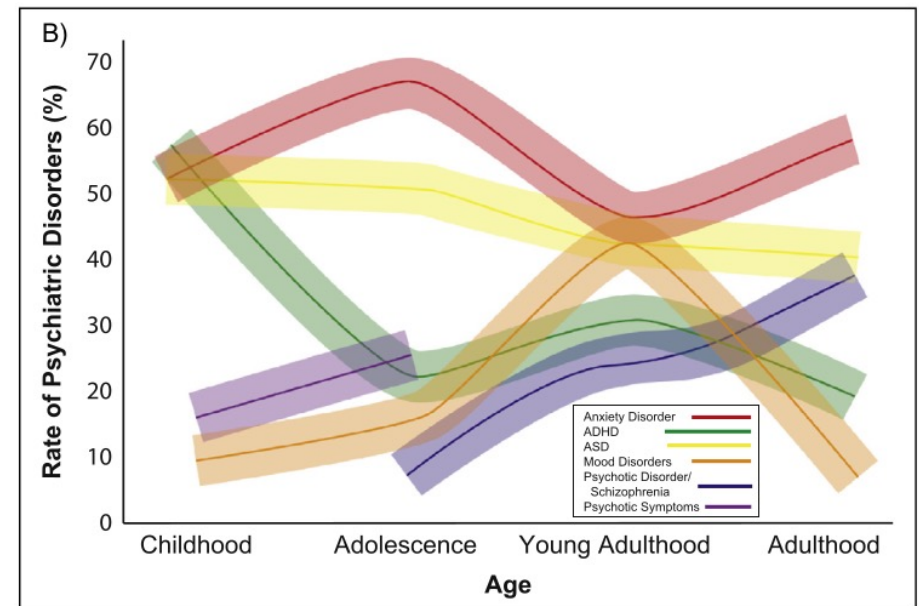
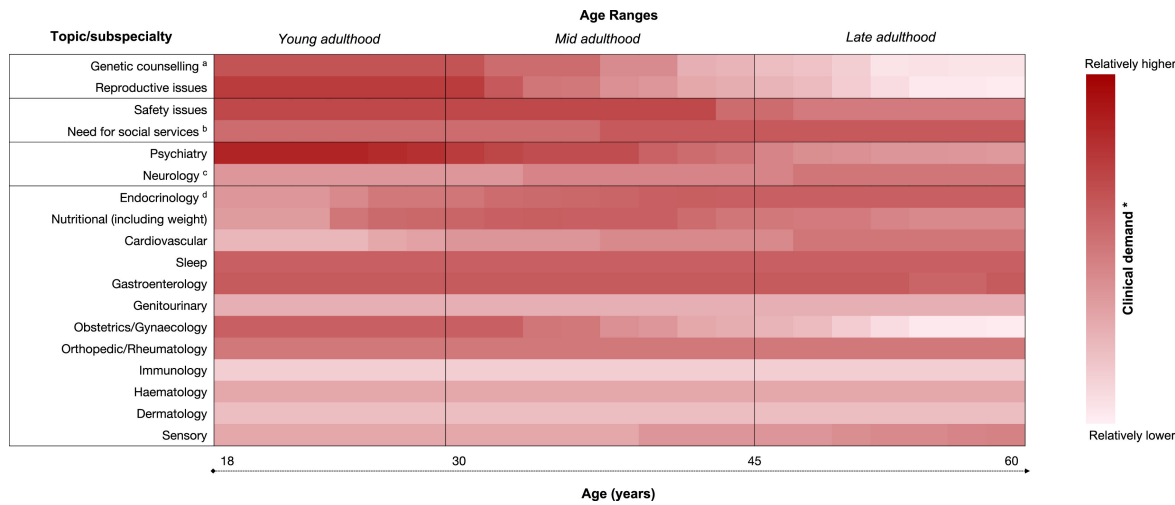


Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome
 Sólveig Óskarsdóttir et al Genet Med 2023



Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome
 Sólveig Óskarsdóttir et al Genet Med 2023

Evolution longitudinale de la prise en charge du syndrome 22q11

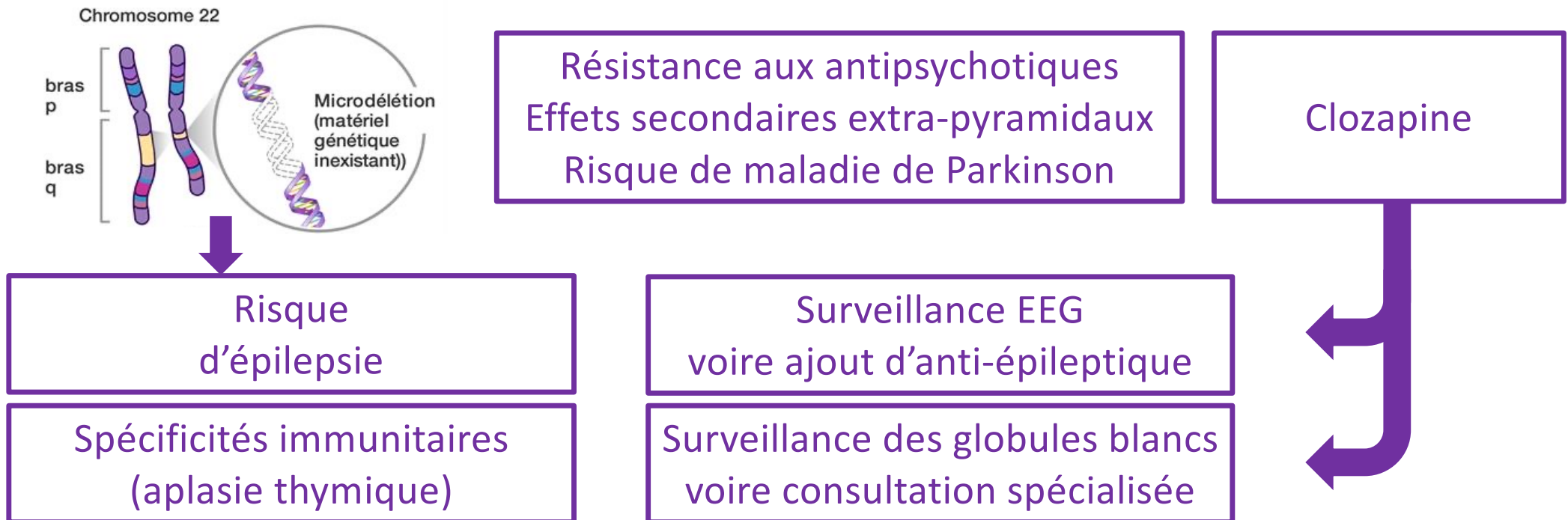


Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome

Sólveig Óskarsdóttir et al Genet Med 2023

Jonas et al. Biological Psychiatry 2014

Prise en charge de la schizophrénie dans la délétion 22q11.2

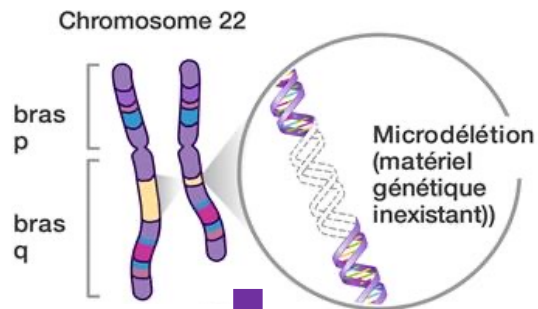


Prise en charge de la schizophrénie dans la délétion 22q11.2

Recherche participative
Développement d'une application
pour auto-suivre ses symptômes



unité de
psychologie
clinique
des situations
de handicap



Résistance aux antipsychotiques
Effets secondaires extra-pyramidaux
Risque de maladie de Parkinson

Clozapine

Risque
d'épilepsie

Surveillance EEG
voire ajout d'anti-épileptique

Spécificités immunitaires
(aplasie thymique)

Surveillance des globules blancs
voire consultation spécialisée

Syndrome de Prader Willi

1/25 000 naissance
70% délétion 15q11
30% disomie maternelle

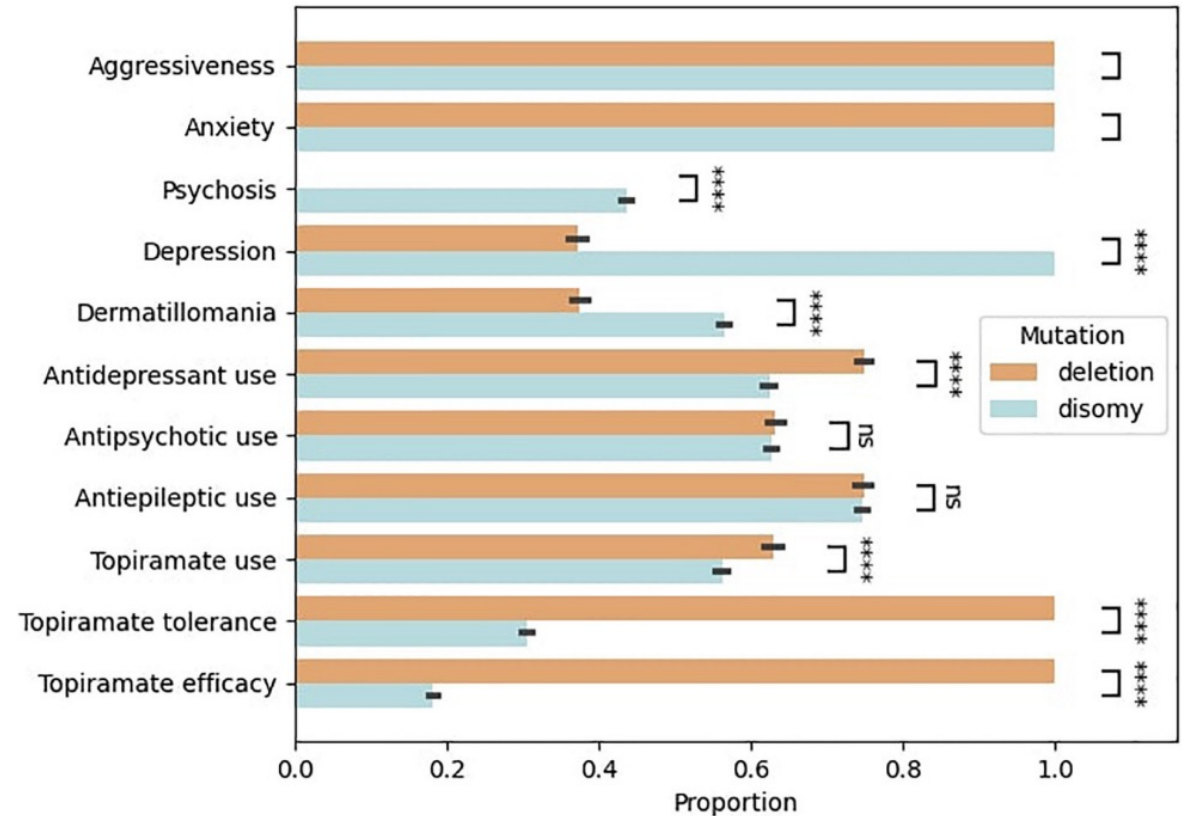


- Eviter les antipsychotiques (si nécessaire, privilégier l'aripiprazole)
- Eviter les benzodiazépines (risque SAOS)
- Discuter l'utilisation de testostérone (augmentation de l'agressivité)
- Utiliser le topiramate (repositionnement)



Figure 1 a. Scratch lesions 1 week before the first consultation

b. Scratch lesions with topiramate 75mg/day

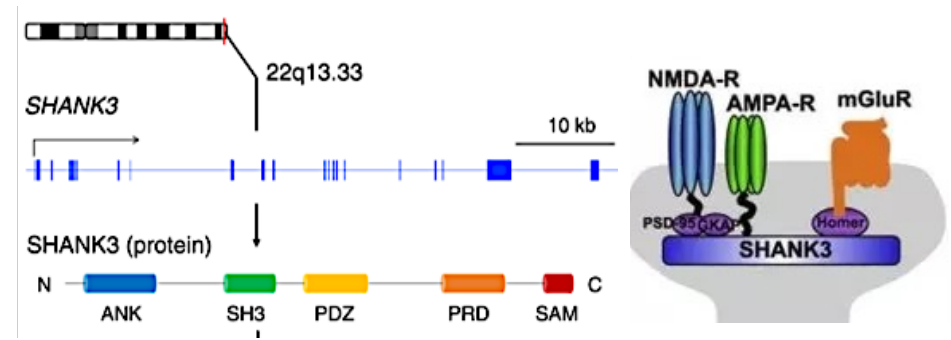


Prader-Willi syndrome: Symptoms and topiramate response in light of genetics

Cécile Louveau et al. Front Neuroscience 2023

Topiramate Success in Addressing Behavioral Disorders in Prader-Willi Syndrome: A Case Report Louveau et al. In press

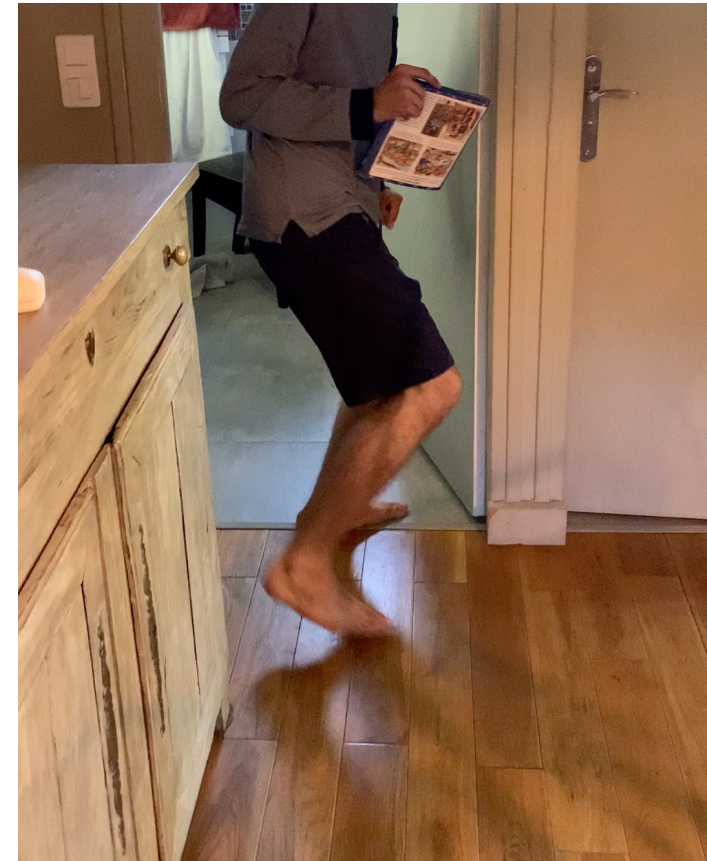
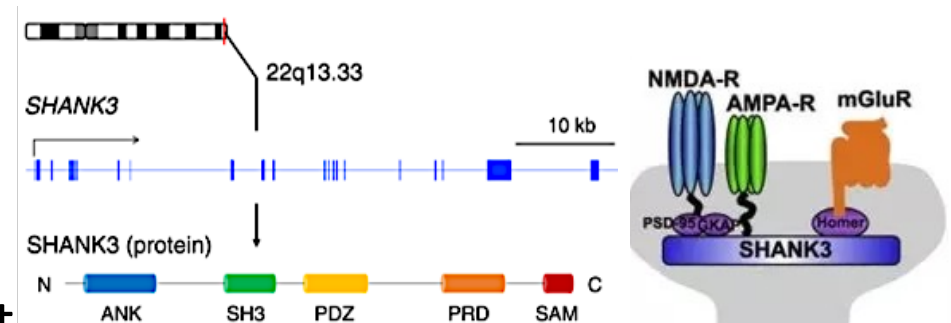
Syndrom de Phelan-McDermid



Kohlenberg et al., Journal of Neurodevelopmental Disorders 2020
Hauptman et al., Lancet Psychiatry 2023

Syndrome de Phelan-McDermid

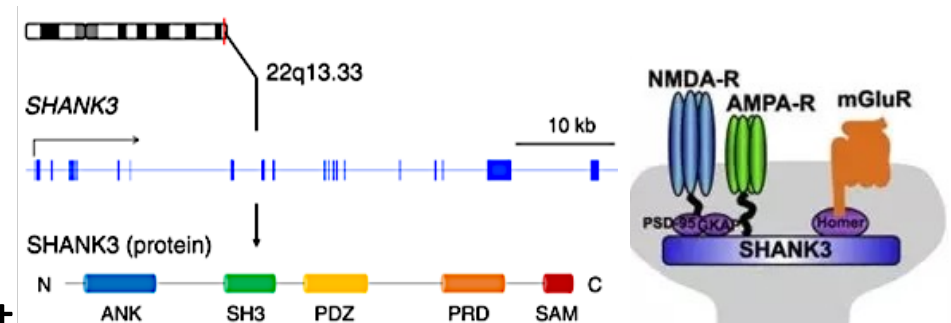
- Adolescence épisode catatonique récurrent
53% des patients
- Alternance période agitation auto et hétéro-agressivité fluctuant avec stupeur immobilité



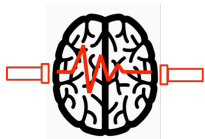
Kohlenberg et al., Journal of Neurodevelopmental Disorders 2020
Hauptman et al., Lancet Psychiatry 2023

Syndrome de Phelan-McDermid

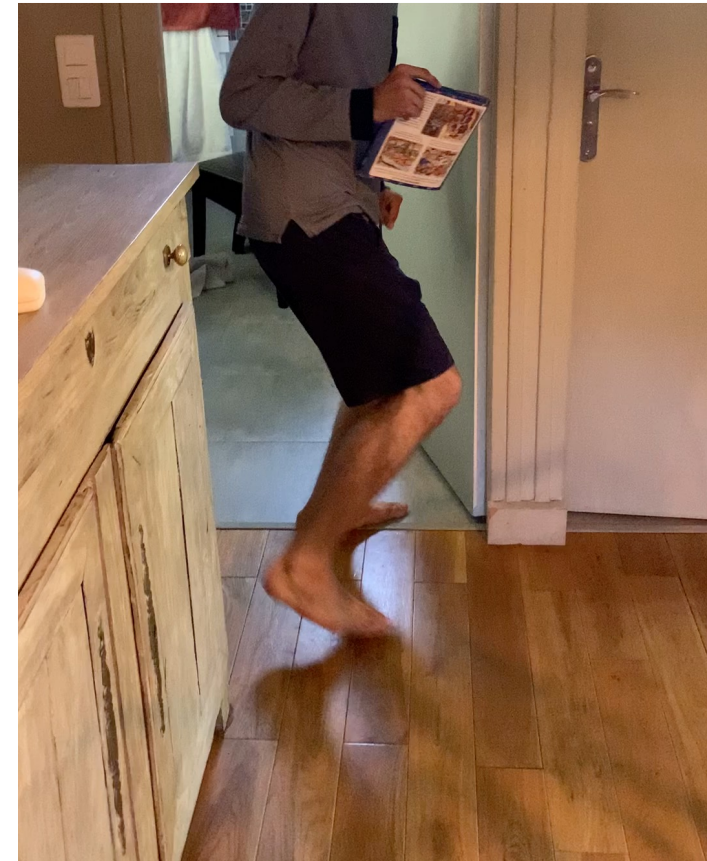
- Adolescence épisode catatonique récurrent
53% des patients
- Alternance période agitation auto et hétéro-agressivité fluctuant avec stupeur immobilité



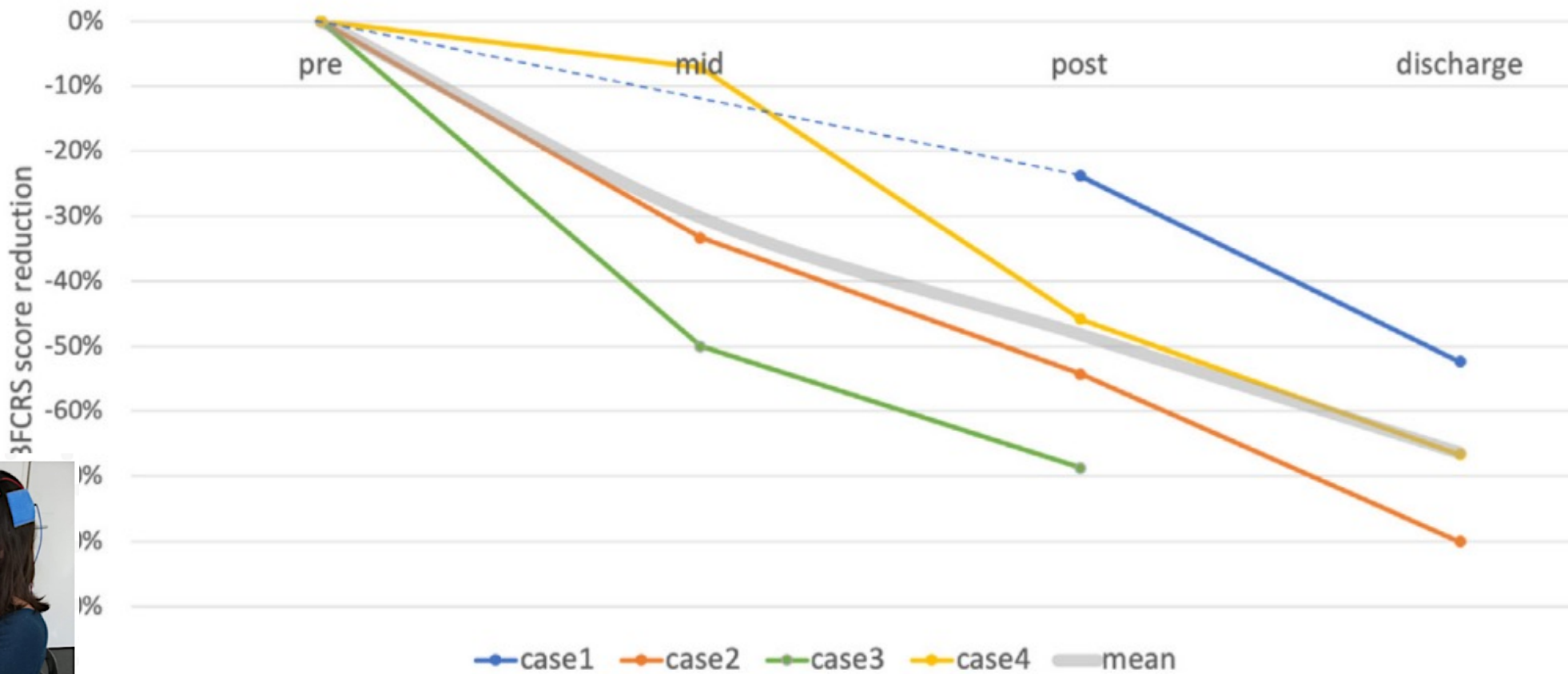
- **LORAZEPAM**: mal toléré agitation ++
- **ECT**: accessibilité ? Cure longue ? Tolérance ?



Kohlenberg et al., Journal of Neurodevelopmental Disorders 2020
Hauptman et al., Lancet Psychiatry 2023



Traitement de la catatonie dans le PMS par tDCS



2 mA pendant 20 min
 2 sessions/j pendant 2 semaines

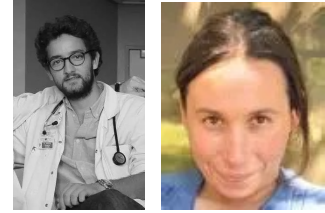
Moyal, Plaze et al. Brain Stimul. 2022
 Efficacy of tDCS in catatonic patients with Phelan McDermid syndrome, a case series

CATATOES



Visite quotidienne pour surveillance de la tolérance

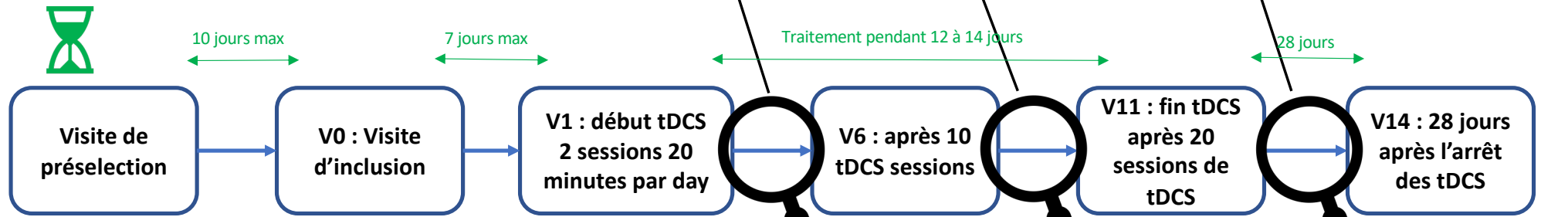
Visites hebdomadaires



VISITS

STAGES

ASSESSMENT



Critères d'inclusion et d'exclusion

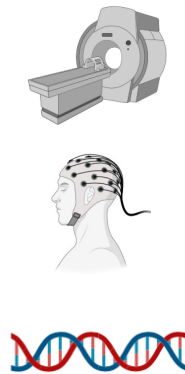
Randomisation
Stratification sur la durée d'évolution (± 6 mois)

Evaluation du critère de jugement principal

Suivi après traitement

Fin du protocole

Patients avec catatonie résistante au lorazepam



tDCS active



x10

tDCS placebo



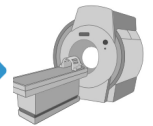
x10



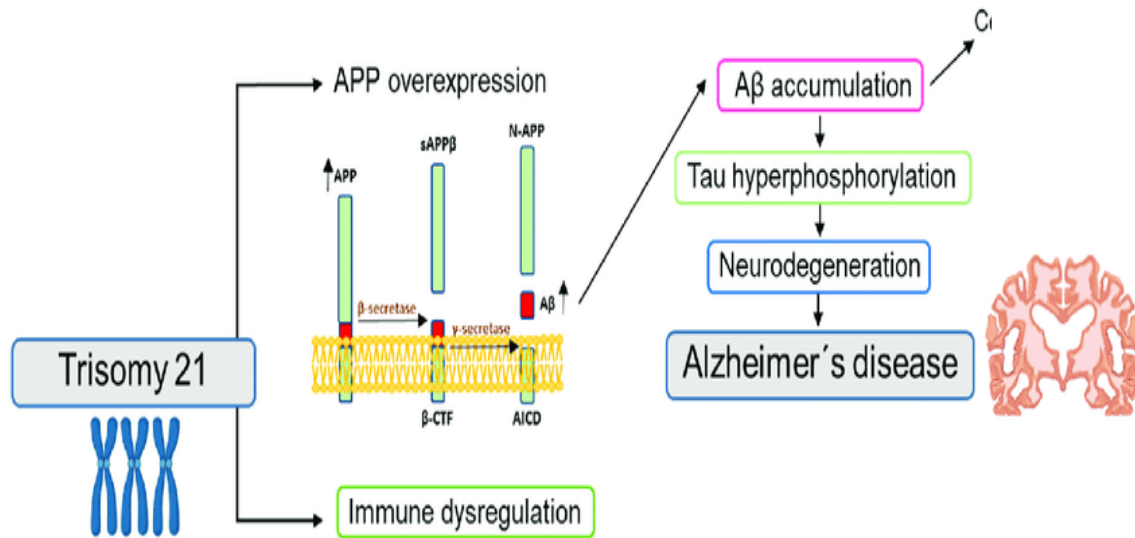
x10



x10



Down Syndrome Regression Disorder (DSRD)



Montoliu-Gaya et al J Clin Med 2021

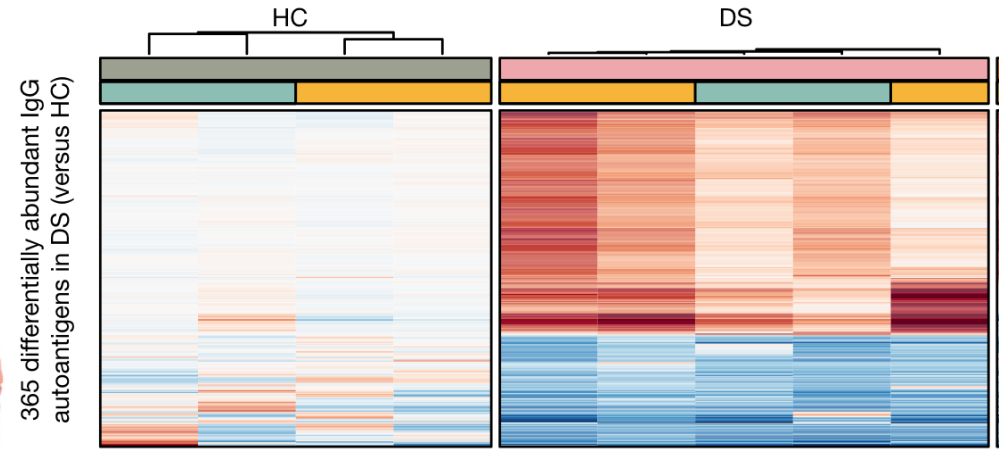
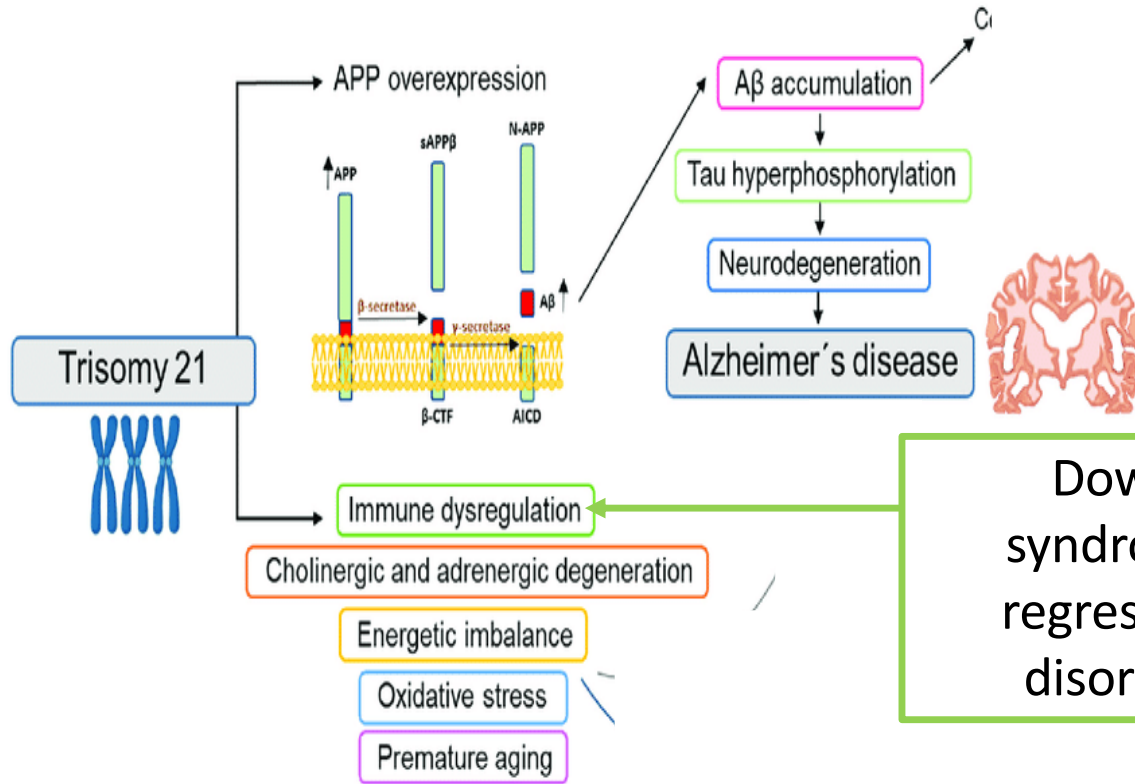
Bonne S et al Front Neurosci 2023

Malle et al., Nature 2023

Waugh et al., 2019

Bastard et al., 2021

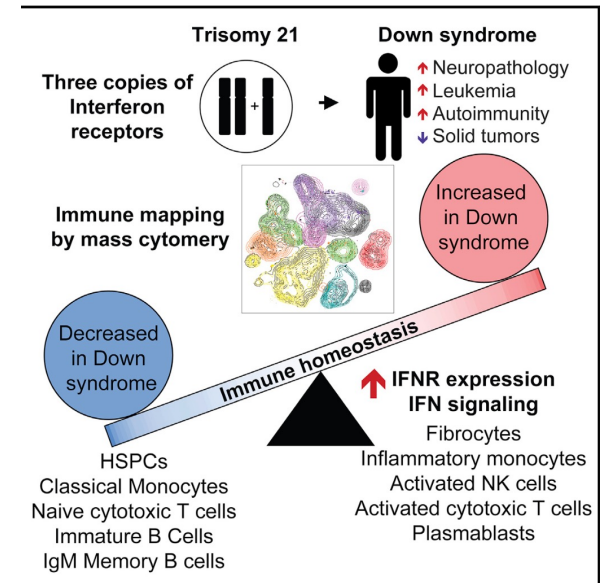
Down Syndrome Regression Disorder (DSRD)



Down syndrome regression disorder

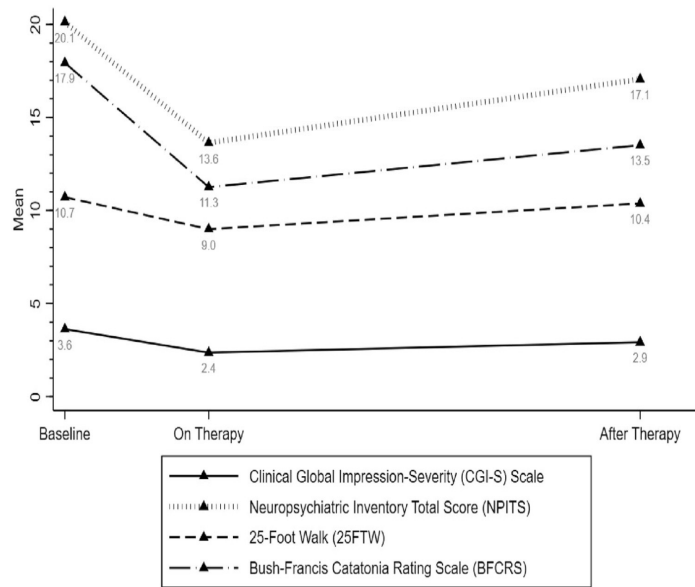
Bonne S et al Front Neurosci 2023
 Malle et al., Nature 2023
 Waugh et al., 2019
 Bastard et al., 2021

Montoliu-Gaya et al J Clin Med 2021





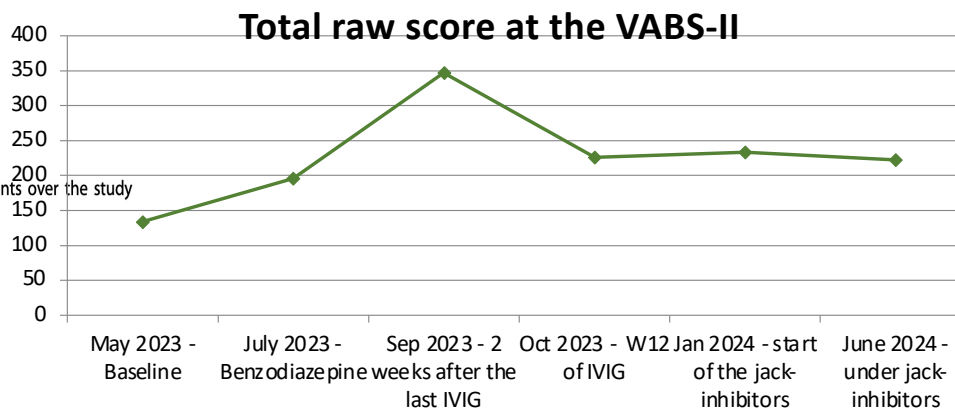
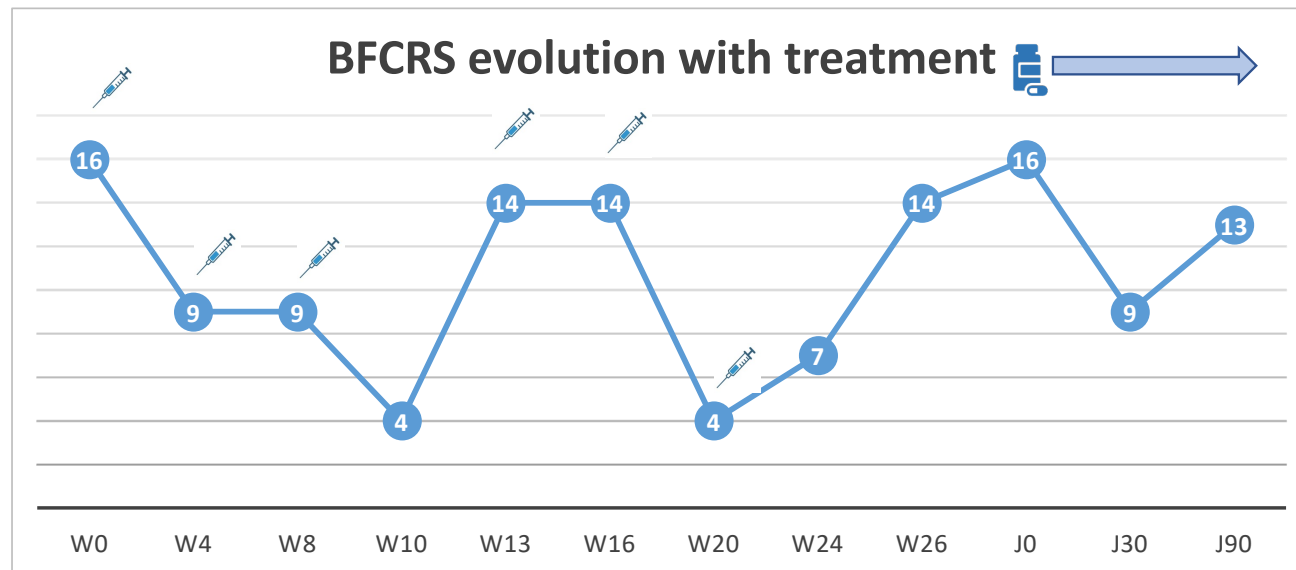
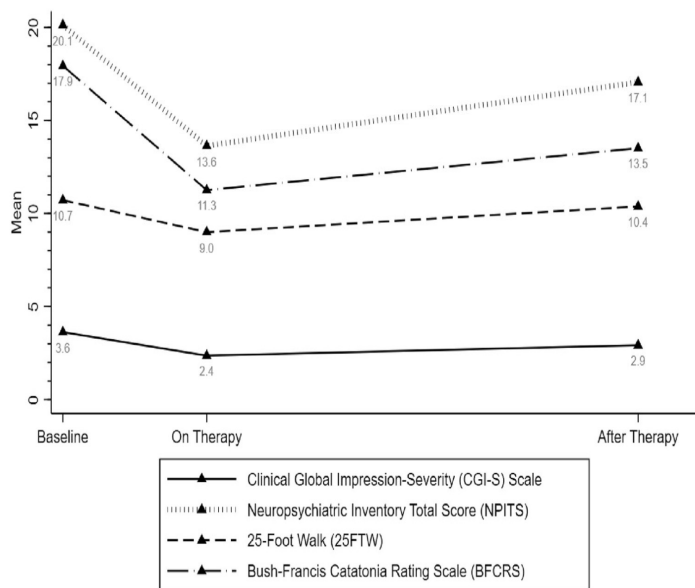
DSRD et IgIV



ig. 1 **Therapeutic response to immunotherapy.** Clinical features, including behavioral and neuropsychiatric assessments over the study period.



DSRD et IgIV

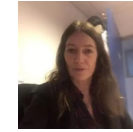


Moyal et al
Unpublished data

ig. 1 Therapeutic response to immunotherapy. Clinical features, including behavioral and neuropsychiatric assessments over the study period.

Santoro J et al
Translational Psy 2023

ROSIRIS Protocol

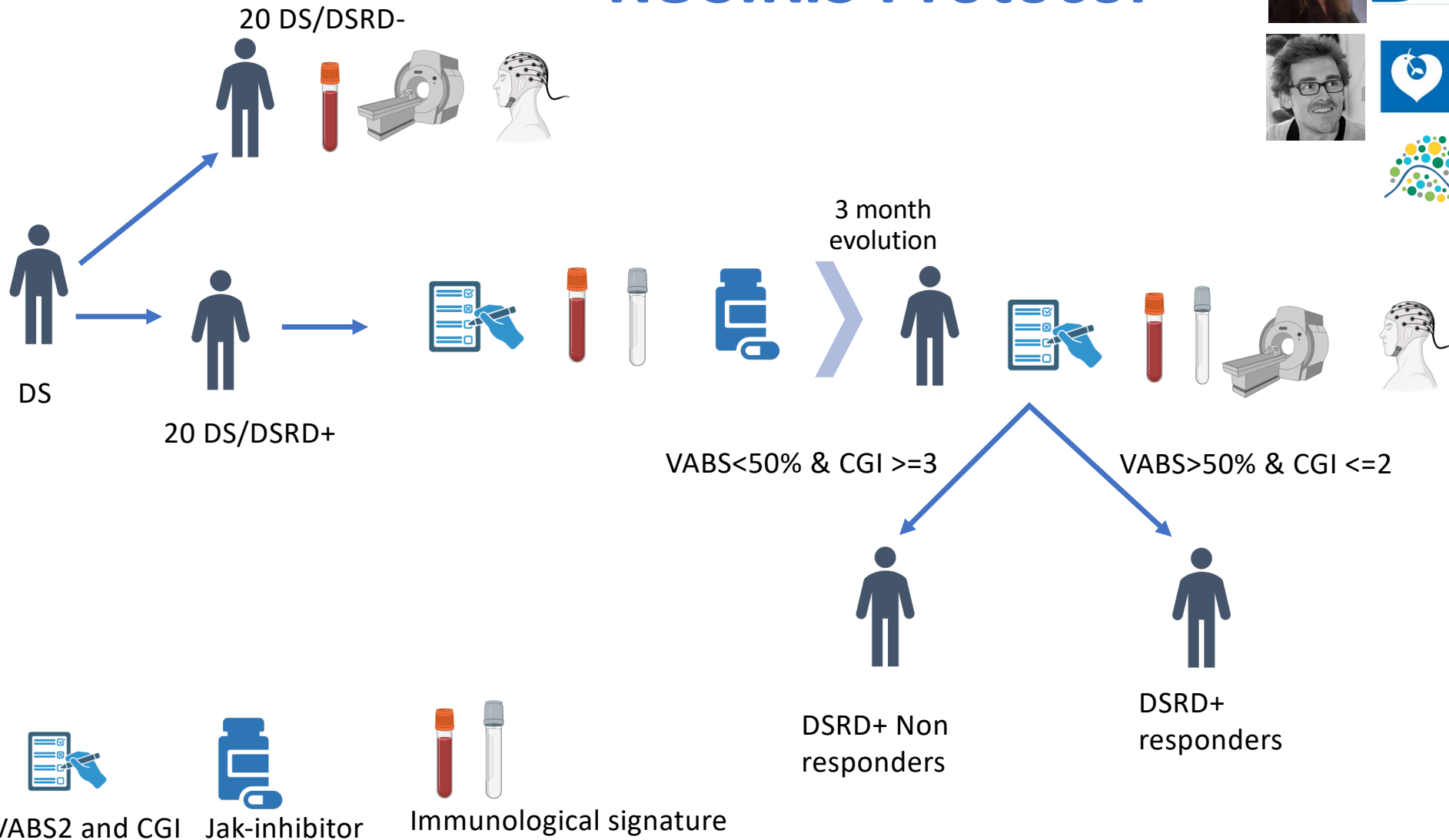


INSTITUT
Jérôme Lejeune
soigner, chercher, former



**Hôpital
Robert-Debré
AP-HP**

GHU PARIS
PSYCHIATRIE &
NEUROSCIENCES



Centre de référence des maladies rares à expression psychiatriques : missions

2. Patients avec un trouble psychiatrique pour faire un diagnostic de maladie rare par séquençage du génome

- Trouble du neurodéveloppement associé
- Troubles psychiatriques majeurs avec Début précoce, Résistance thérapeutique, Effets secondaires précoces, Catatonie, Pathologies extra psychiatriques
- Trouble neurodégénératif atypique et troubles bipolaires

Taux de diagnostic moléculaire

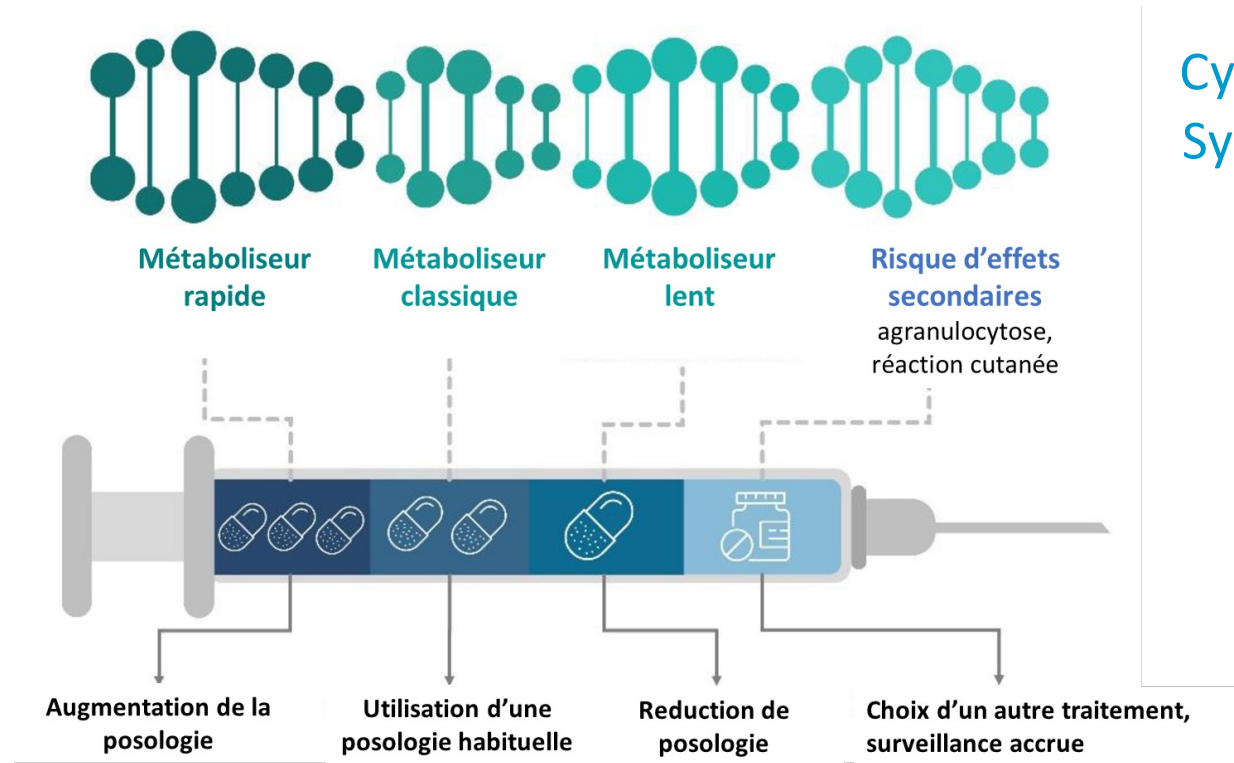
Trouble du développement intellectuel	
Trouble du spectre de l'autisme sans déficience intellectuelle	
Schizophrénie syndromique	

Taux de diagnostic moléculaire

Trouble du développement intellectuel	50-60%
Trouble du spectre de l'autisme sans déficience intellectuelle	9%
Schizophrénie syndromique	25-30%

Séquençage exome chez les patients bipolaires avec un trouble neurodégénératif précoce et atypique (N=10) :
1 patient avec mutation c9orf72

PHARMACO- GÉNÉTIQUE



Cytochromes
Système HLA

Profil pharmacogénétique

Variants de signification clinique

Gène	Génotype	Phénotype prédit	Effet
CYP2C19	*1/*3	IM	métabolisme lent
CYP2D6	*10/*10	IM	métabolisme lent
HLA-B	*46/*58	increased risk (*58:01)	risque accru d'effets indésirables selon le médicament
POR	*1/*28	increased function	métabolisme rapide

Adapté Chaumette 2023

<p>clomipramine CYP2D6 IM, CYP2C19 IM</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Forte dose (pour la dépression par exemple) : Envisager une diminution de 25% de la dose de départ recommandée. Se servir du Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) pour ajuster le dosage. • Faible dose (en cas de douleurs neuropathiques par exemple) : Débuter le traitement avec la dose initiale recommandée tout en surveillant étroitement la survenue éventuelle d'effets indésirables. 	
<p>clozapine CYP2D6 IM</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Respecter les recommandations posologiques figurant sur l'étiquette du médicament. 		
<p>escitalopram oxalate CYP2C19 IM</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Ne pas dépasser 75% de la dose maximale standard : 15 mg/jour pour les adultes jusqu'à 65 ans et 7,5 mg /jour pour les adultes de 65 ans ou plus. 	
<p>fluvoxamine CYP2D6 IM</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Respecter les recommandations posologiques figurant sur l'étiquette du médicament. 		
<p>halopéridol CYP2D6 IM</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Respecter les recommandations posologiques figurant sur l'étiquette du médicament. 		
<p>imipramine CYP2D6 IM, CYP2C19 IM</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Forte dose (pour la dépression par exemple) : Envisager une diminution de 25% de la dose de départ recommandée. Se servir du Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) pour ajuster le dosage. • Faible dose (en cas de douleurs neuropathiques par exemple) : Débuter le traitement avec la dose initiale recommandée tout en surveillant étroitement la survenue éventuelle d'effets indésirables. 	

Intervention en lieu de vie FAM, MAS, IME



- Mise à jour des diagnostics cliniques, fonctionnels et étiologiques
- Evaluation thérapeutique

DéfiScience

Maladies Rares du Neurodéveloppement
FILIÈRE NATIONALE DE SANTÉ

PSY RARE

GHU PARIS
PSYCHIATRIE &
NEUROSCIENCES

crmopsy@ghu-paris.fr