

## Y a-t-il un locus génétique de la schizophrénie ?

Les travaux de deux équipes viennent d'engager la schizophrénie dans la voie de la génétique moléculaire. L'idée que cette maladie, à la fois fréquente et redoutable, puisse avoir une composante génétique, n'est pas nouvelle, puisqu'on connaît des familles où plusieurs cas se sont fait jour. Aucun résultat concluant n'avait encore été obtenu, et la moindre des difficultés n'était pas de cerner les limites cliniques de la maladie, de s'accorder sur ses divers aspects et sur les symptômes que l'on accepte ou non d'y inclure. Au début de 1988, un article de *Lancet* relaté dans *médecine/sciences* (n° 7, vol. 4, p. 466) décrivait le cas d'un jeune homme et de son oncle, atteints de schizophrénie et porteurs d'une trisomie partielle du chromosome 5. Cette observation a servi de point de départ aux deux groupes pour tester l'hypothèse d'un « gène de susceptibilité » à la schizophrénie qui serait localisé dans la région 5q11-5q13 [1,2].

Sherrington *et al.* [1] ont étudié sept familles, dont cinq islandaises et deux britanniques. Leur enquête a porté sur 104 sujets, dont 39 classés comme schizophrènes, cinq comme schizoïdes et dix comme cas limites. L'ADN de tous les sujets a été testé avec deux sondes polymorphes situées à environ 14 cM (centimorgans) l'une de l'autre. Le travail conclut à l'existence d'un allèle dominant de susceptibilité à la schizophrénie sur le chromosome 5.

Si l'on considère l'ensemble des familles, le *lod score* (c'est-à-dire le logarithme décimal du rapport entre la probabilité que l'hypothèse soit juste et celle qu'elle soit fautive) est de 6,49 ; les chances de non-signification sont donc inférieures à une sur un million (6 est le logarithme de 10<sup>6</sup>). Cependant, chaque famille était

individuellement trop petite pour conduire à un *lod score* significatif, si bien que l'on ne peut affirmer que la localisation sur le 5 du gène de susceptibilité était valable pour chacune d'entre elles. Une des propriétés importantes du *lod score* est l'additivité des résultats issus de groupes différents, ce qui explique que l'on puisse parvenir au chiffre 6,49, très significatif, en additionnant des résultats qui, par famille, ne sont pas du tout significatifs.

La présence dans l'échantillon analysé de tous les sous-types symptomatologiques habituellement reconnus tend à prouver qu'une hétérogénéité clinique n'est pas contradictoire avec une origine génétique commune. Le travail de localisation pourrait sans doute être affiné par augmentation du nombre des sondes utilisées.

L'équipe américano-suédoise de Kennedy *et al.* [2] ne s'est adressée qu'à une seule famille vivant en Suède dans un isolat au nord du cercle arctique. Cette famille comporte sept branches ; 81 sujets dont 31 schizophrènes ont été examinés. Les sondes polymorphes mises en œuvre étaient au nombre de cinq pour la partie proximale du bras long et de deux pour sa partie distale. Les résultats excluent formellement toute liaison de la schizophrénie avec les marqueurs du chromosome 5 dans cette famille.

Que conclure de ces résultats apparemment contradictoires ? D'abord, et c'est fondamental, qu'une réponse positive comme celle de Sherrington *et al.* implique la participation, dans certaines familles, d'un locus génétique précis ; ensuite que la schizophrénie est génétiquement hétérogène, ce qui ne saurait surprendre. Pour parvenir à un résultat interprétable, Sherrington *et al.* ont volontairement biaisé leur échantillon [3],

choisissant des familles spécialement riches en malades, et surtout, pour la plupart d'entre elles, provenant d'un pays comme l'Islande où l'origine génétique a des chances d'être commune. Il se peut donc qu'ils aient mis la main sur un allèle relativement rare. Il ne faut enfin pas perdre de vue qu'il ne s'agit que d'une susceptibilité à la maladie ; il existe sans doute des facteurs non génétiques de la schizophrénie, comme en témoigne le fait que le risque pour un jumeau identique dont le jumeau est schizophrène a été évalué à 50 % (dans [3]).

Il n'en reste pas moins que ces travaux ouvrent des perspectives considérables. Des cultures permanentes de cellules des malades étudiés seront disponibles, et de nombreuses autres familles seront sans doute examinées dans un avenir proche.

Rappelons enfin que la schizophrénie n'est pas la seule affection psychiatrique qui ait fait l'objet de ce type d'approche : en 1987, une liaison avec le bras court du chromosome 11 avait été découverte chez des Amish atteints de psychose maniaco-dépressive (*m/s*, n° 5, vol. 3, p. 301) ; elle n'a encore jamais été retrouvée dans une autre famille.

J.-C. D

1. Sherrington R, Brynjólfsson J, Petursson H, *et al.* Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature* 1988 ; 336 : 164-7.

2. Kennedy JL, Giuffra LA, Moises HW, *et al.* Evidence against linkage of a schizophrenia to markers on chromosome 5 in a northern Swedish pedigree. *Nature* 1988 ; 336 : 167-70.

3. Lander ES. Splitting schizophrenia. *Nature* 1988 ; 336 : 105-6.