

Neurobiologie

Schizophrénie et endophénotype : une base nouvelle pour l'analyse de liaison génétique

La schizophrénie est une psychose sévère qui atteint environ 1 % de la population à travers le monde. Il s'agit d'une entité clinique hétérogène, dont l'étiologie, encore inconnue, fait intervenir selon toute vraisemblance des facteurs génétiques et liés à l'environnement. L'existence d'une composante génétique a été montrée par l'existence de familles avec plusieurs cas de schizophrénie, et par des études de corrélations entre jumeaux et enfants adoptés [1, 2]. La prédisposition à la maladie n'est pas transmise selon un mode mendélien mais multifactoriel. Plusieurs gènes, dits de prédisposition, de susceptibilité, ou de vulnérabilité, interagiraient pour aboutir à l'expression de la maladie. Les différentes combinaisons possibles de déficits dans ces gènes pourraient expliquer, en partie au moins, la variabilité du phénotype observé chez les patients. Les hypothèses concernant la nature de ces gènes ne manquent d'ailleurs pas : gènes intervenant dans diverses voies neurotransmettrices (dopaminergiques, sérotonergiques), dans le développement nerveux, dans l'immunité (possibilité d'une origine auto-immune de la maladie), par exemple [3-8]. Les facteurs liés à l'environnement (*stress*, agents infectieux tels que le virus de la grippe, complications obstétricales notamment) pourraient, quant à eux, jouer le rôle de facteurs déclenchants [8-10].

Depuis une dizaine d'années maintenant, la chasse aux gènes responsables de la susceptibilité à la schizophrénie est ouverte. Mais la tâche est complexe car, si les techniques d'analyse de liaison génétique ont montré toute leur puissance pour localiser les gènes responsables de bon nombre de maladies monogéniques, elles

sont, jusqu'à présent, restées peu efficaces pour l'étude des maladies psychiatriques, même si deux régions (6p22-pter et 22q12-q13) apparaissent aujourd'hui comme des candidats sérieux pour contenir un ou plusieurs gènes de susceptibilité [11].

L'échec relatif s'explique par le fait que l'analyse de liaison est inadaptée aux maladies multigéniques, dont le mode de transmission est incertain et la pénétrance incomplète. Par ailleurs, un prérequis majeur pour l'analyse de liaison est de s'adresser à une entité clinique homogène. Or, dans le cas de la schizophrénie et des maladies psychiatriques en général, l'hétérogénéité phénotypique et les difficultés liées au diagnostic rendent l'interprétation de ce type d'analyse extrêmement difficile et hasardeuse. Pour cette raison, l'idée a fait son chemin, au cours des dernières années, de ne plus considérer la maladie dans son ensemble, mais de tenter de disséquer le phénotype en ses différentes composantes. Il s'agit de rechercher des caractères neurobiologiques spécifiques, que l'on appelle également des endophénotypes [12, 13]. L'analyse de liaison peut alors reposer sur chaque endophénotype pris séparément, chaque individu analysé présentant ou non le phénotype étudié, de telle sorte que l'on se retrouve dans le cas classique d'une analyse de liaison vis-à-vis d'un trait unique.

Les schizophrènes présentent des défauts de régulation de réponse à des stimulus sensoriels, auditifs en particulier. Les patients semblent incapables de filtrer les informations auditives. Par exemple, il ne savent pas ignorer, comme on le fait normalement, le bruit de fond sonore qui nous entoure en permanence. Cela suggère un défaut des mécanismes

neuronaux chargés du filtrage sensoriel. Ce déficit de traitement de l'afflux incessant d'informations pourrait contribuer à la genèse des symptômes apparents, tels que hallucinations et délires. Normalement, si un sujet est soumis à une succession de stimulus auditifs identiques, le premier stimulus provoque une réponse excitatoire qui active également un mécanisme inhibiteur, diminuant de ce fait la réponse excitatoire au second stimulus. Chez les schizophrènes, cette inhibition de la seconde réponse est très diminuée ou n'existe pas [14].

L'équipe de Robert Freedman (Denver, CO, USA) s'intéresse de longue date à ce phénomène et a réalisé toute une série de travaux visant à en élucider les bases biologiques. Ce groupe a, tout d'abord, montré que le rat était un bon modèle d'étude car il présentait, lui aussi, une diminution du potentiel évoqué en réponse à des stimulus auditifs répétés [15]. Il a également montré que les cellules pyramidales de l'hippocampe étaient la source majeure du potentiel évoqué mesuré [16], que des afférences cholinergiques étaient impliquées et, enfin, que l' α -bungarotoxine bloquait l'inhibition de potentiel évoqué [17]. Cette dernière observation suggérait que la sous-unité $\alpha 7$ du récepteur nicotinique (CHRNA7) était impliquée dans le phénomène d'inhibition de potentiel évoqué suite à des stimulus auditifs répétés, car c'est la seule sous-unité de récepteur nicotinique sensible à cette toxine connue dans le cerveau des mammifères.

Dans un travail publié au début de cette année [18], l'équipe de Freedman a examiné plus avant cette hypothèse. Une analyse de liaison génétique a été réalisée dans 9 familles

présentant au moins deux cas de schizophrénie, et réunissant 104 personnes, avec un polymorphisme de type microsatellite (*D15S1360*) localisé à proximité du gène *CHRNA7*. Tous les membres (schizophrènes ou non) de ces familles ont été soumis à deux stimulus auditifs identiques appliqués à 500 millisecondes (ms) d'intervalle. Une mesure de potentiels évoqués détectés au niveau du vertex en réponse aux deux stimulus a été effectuée 50 ms après chacun des stimulus (P50). Le rapport de l'amplitude de la réponse au second stimulus à celle de la réponse au premier stimulus (rapport des P50) est inversement proportionnel à la force de l'inhibition. L'analyse familiale présentée dans la figure 1 indique la liaison observée entre le locus *D15S1360* et le rapport des P50. Tous les individus présentant un rapport anormalement élevé (supérieur à 0,5) (A) possèdent l'allèle 2 du locus *D15S1360*. Sur l'ensemble des 9 familles analysées, aucune recombinaison n'a été observée, avec un *lod score* maximal de 5,3 ($Z = 5,3; \theta = 0,00$). D'autres locus polymorphes localisés en 15q13-q14 ont également donné des *lod scores* positifs. D'autre part, dans une étude réalisée avec 542 microsatellites répartis sur tout le génome, aucun autre locus n'a présenté de liaison significative avec le rapport des P50.

L'analyse de potentiels évoqués chez les patients schizophrènes et les membres de leur famille a montré que le déficit d'inhibition de la réponse P50 était généralement observée chez l'un des parents et la moitié des frères et soeurs, schizophrènes ou non, du patient. Cependant, tous les individus présentant le déficit ne sont pas schizophrènes (figure 1). Cela va bien dans le sens que le gène responsable de ce déficit n'est pas responsable à lui seul de la prédisposition à la schizophrénie, mais qu'il interagirait avec d'autres éléments pathogènes, génétiques ou liés à l'environnement, pour aboutir à l'expression de la maladie. Ces résultats illustrent parfaitement pourquoi les tentatives de localisation de gènes de susceptibilité aux maladies psychiatriques menées jusqu'à présent ont, d'une manière générale, échoué. Ces tentatives ont été faites par analyse de liaison en

considérant les individus comme « atteints » ou « non atteints » (schizophrènes ou sains). Or, l'interprétation des données de ségrégation allélique de la famille présentée dans la figure 1, si elle reposait sur des critères diagnostiques de ce type, conduirait à la conclusion que *CHRNA7* et schizophrénie ne sont

pas liés, puisque seuls 2 individus sur les 6 présentant l'allèle 2 du locus *D15S1360* associé à un rapport élevé des P50 sont schizophrènes. Le groupe de R. Freedman vient donc peut être de mettre le doigt sur un de ces fameux gènes de prédisposition à la schizophrénie tant recherchés. Il faudra bien sûr que ces résul-

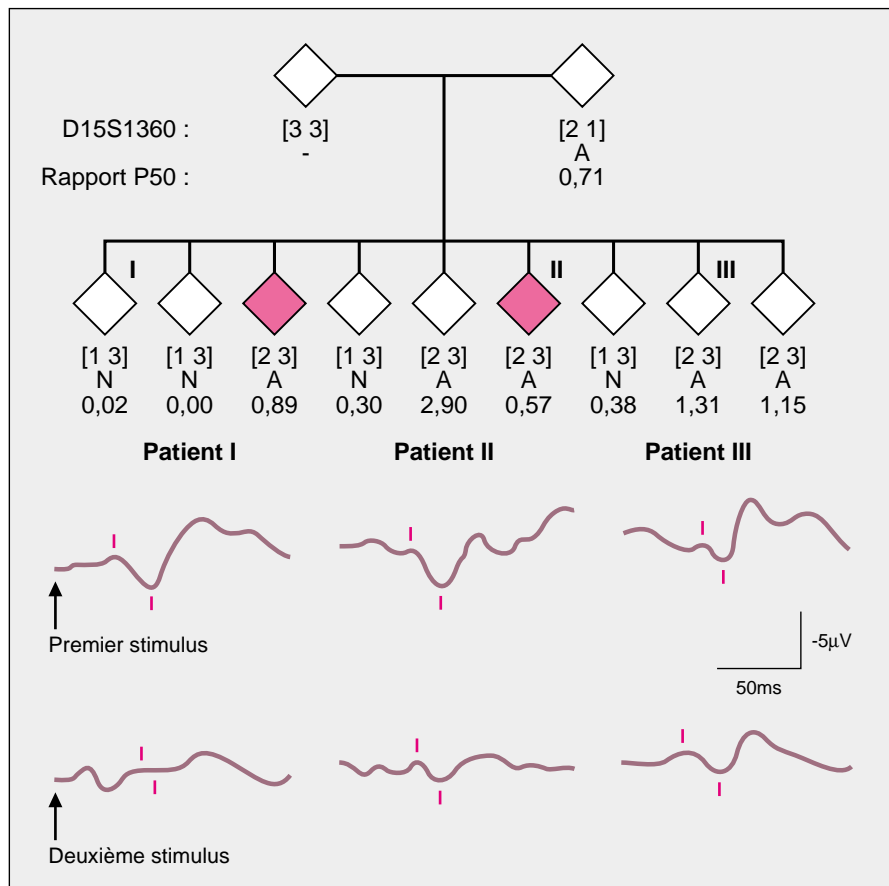


Figure 1. **Analyse de la ségrégation du locus *D15S1360* avec le rapport des P50 dans une famille.** Les symboles rouges indiquent les individus schizophrènes. On soumet les patients et les membres de leur famille à deux stimulus auditifs identiques appliqués à 500 millisecondes (ms) d'intervalle. Une mesure de potentiels évoqués détectés au niveau du vertex en réponse aux deux stimulus est effectuée 50 ms après chacun des stimulus (P50). Le rapport de l'amplitude de la réponse au second stimulus à celle de la réponse au premier stimulus (rapport des P50) est inversement proportionnel à la force de l'inhibition. A et N indiquent respectivement les valeurs anormales (> 0,5) et normales du rapport des P50. Les électroencéphalogrammes enregistrés sur le vertex chez les individus I, II, et III sont montrés. L'amplitude de l'onde P50 est mesurée entre les deux traits indiqués au-dessus et en-dessous du tracé. Chez l'individu I, le potentiel évoqué détecté en réponse au second stimulus est complètement inhibé, alors qu'il reste élevé chez les individus II et III. Dans cette famille, les schizophrènes ont tous un rapport des P50 élevé. Mais ceux qui ont un rapport des P50 élevé ne sont pas tous schizophrènes. On voit que les valeurs anormales A ségrègent totalement avec l'allèle 2 du locus *D15S1360*. Le locus *CHRNA7* ségrège donc totalement avec ce déficit, mais n'est donc pas seul en cause dans la genèse de la schizophrénie. (D'après [18].)

tats soient confirmés et reproduits par d'autres. Il faudra aussi prouver l'implication réelle de *CHRNA7* dans l'augmentation du rapport des P50 en identifiant des mutations au sein de ce gène. Enfin, il est possible qu'un autre gène, proche de *CHRNA7* soit responsable du déficit d'inhibition de P50. Mais les résultats obtenus suggèrent fortement le rôle de *CHRNA7* dans la physiopathologie du déficit sensoriel auditif et attentionnel chez les schizophrènes.

Au-delà de l'identification d'un tel gène de susceptibilité, se dessine peut-être le développement de nouvelles voies d'intervention thérapeutique. La découverte de *CHRNA7* comme gène (possible) de susceptibilité à la maladie indique le système cholinergique comme l'une des cibles pour la recherche de molécules d'intérêt thérapeutique (agonistes du *CHRNA7* par exemple). Notons que les schizophrènes sont connus pour être de gros fumeurs, même en comparaison des patients atteints d'autres maladies psychiatriques. Ce recours au tabac constituerait-il une tentative d'automédication d'un déficit neuronal engendré par une mutation dans le gène *CHRNA7*?

L'approche utilisée par Robert Freedman et ses collègues a de quoi relancer l'intérêt de l'analyse de liaison génétique pour localiser les gènes de prédisposition aux maladies psychiatriques, et réhabiliter cette technique aux yeux de la communauté scientifique qui s'impatientait de voir les chercheurs dans ce domaine remporter un premier succès réel. C'est peut-être fait, et le travail que nous venons de résumer ici indique les possibilités offertes par une telle stratégie. Il apparaît important maintenant d'identifier d'autres endophénotypes ou critères neurobiologiques dont les locus pourraient être recherchés par analyse de liaison génétique. Un exemple relativement bien connu concerne le déficit de poursuite oculaire observé chez les schizophrènes [19, 20]. D'autres traits particuliers pourraient être recherchés au niveau neuro-anatomique, métabolique, voire immunologique, afin de tenter d'identifier tour à tour les différents gènes impliqués, ou du moins certains d'entre eux. L'identification de

l'un ou l'autre des gènes de susceptibilité permettra déjà de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie et d'entrevoir quels sont les systèmes biologiques concernés. Des gènes homologues, ou codant pour les autres protéines impliquées dans ces systèmes, seront à leur tour des candidats en puissance.

L'analyse de chacun de ces gènes chez les patients et leurs apparentés, atteints ou non, est une voie prometteuse pour essayer de comprendre les variations du spectre phénotypique observé chez les patients. Une hypothèse est en effet qu'une accumulation de déficits fonctionnels des différents gènes est nécessaire pour aboutir au développement d'une schizophrénie, avec une sorte d'effet de seuil. Tout cela reste évidemment bien flou et énigmatique tant que les gènes de susceptibilité demeurent inconnus, mais il sera intéressant, dans des familles de malades, de rechercher finement quels déficits présentent les sujets qualifiés de schizophrènes et ceux qualifiés de non schizophrènes, de façon à définir quelles combinaisons de déficits dans les différents gènes conduisent à des formes avérées de la maladie, et quelles combinaisons sont présentes, mais silencieuses, chez les sujets ne développant pas de psychose ■

RÉFÉRENCES

- Schürhoff F, Gorwood P, Leboyer M. Génétique de la schizophrénie. *Med Ther* 1996; 2: 587-94.
- Sham P. Genetic epidemiology. *Br Med Bull* 1996; 52: 408-33.
- Heritch AJ. The dopamine hypothesis and neurophysiologic concepts in schizophrenia. *Rev Neurosci* 1993; 3: 207-16.
- Jones P, Murray RM. The genetics of schizophrenia is the genetics of neurodevelopment. *Br J Psychiatr* 1991; 158: 615-23.
- Roberts GW. Schizophrenia: the cellular biology of a functional psychosis. *Trends Neurosci* 1990; 13: 207-11.
- Bogerts B. Recent advances in the neuropathology of schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1993; 19: 431-45.
- Wright P, Murray RM. Schizophrenia: prenatal influenza and autoimmunity. *Ann Med* 1993; 25: 497-502.
- Wright P, Gill M, Murray RM. Schizophrenia: genetics and the maternal

immune response to viral infection. *Am J Med Genet* 1993; 48: 40-6.

- O'Callaghan E, Sham P, Takei N, Glover G, Murray RM. Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet* 1991; 337: 1248-50.
- Eagles JM, Gibson I, Bremner MH, Clunie F, Ebmeier KP, Smith NC. Obstetric complications in DSM-III schizophrenics and their siblings. *Lancet* 1990; 335: 1139-41.
- Lacombe D, Arveiler B. Schizophrénie et délétions du chromosome 22q11. *Med Sci* 1995; 11: 1727-31.
- Lander ES. Splitting schizophrenia. *Nature* 1988; 336: 105-6.
- Sham PC, Morton NE, Muir WJ, Malker M, Collins A, Shields DC, StClair DM, Blackwood DM. Segregation analysis of complex phenotypes: an application to schizophrenia and auditory P300 latency. *Psychiatr Genet* 1994; 4: 29-38.
- Adler LE, Pachtman E, Franks R, Pecevic M, Waldo MC, Freedman R. Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatr* 1982; 17: 639-54.
- Adler LE, Rose G, Freedman R. Neurophysiological studies of sensory gating in rats: effects of amphetamines, phencyclidine, and haloperidol. *Biol Psychiatr* 1986; 21: 787-98.
- Bickford-Wimer PC, Nagamoto H, Johnson R, Adler LE, Egan M, Rose GM, Freedman R. Auditory sensory gating in hippocampal neurons: a model system in the rat. *Biol Psychiatr* 1990; 27: 183-92.
- Luntz-Beyman V, Bickford P, Freedman R. Cholinergic gating of response to auditory stimuli in rat hippocampus. *Brain Res* 1992; 587: 130-6.
- Freedman R et 22 coauteurs. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 587-92.
- Holzman PS, Solomon CM, Levin S, Waterman CS. Pursuit eye movement dysfunctions in schizophrenia. Family evidence for specificity. *Arch Gen Psychiatr* 1986; 41: 136-9.
- Holzman PS, Kringlen E, Matthysee S, Flanagan SD, Lipton RB, Cramer G, Levin S, Lange K, Levy DL. A single dominant gene can account for eye tracking dysfunctions and schizophrenia in offspring of discordant twins. *Arch Gen Psychiatr* 1988; 45: 641-7.

Pierre Boisseau
Joëlle Petit
Benôit Arveiler

Laboratoire de Pathologie Moléculaire et Thérapie Génique, Université Victor-Segalen Bordeaux 2, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France.

TIRÉS À PART

B. Arveiler.