

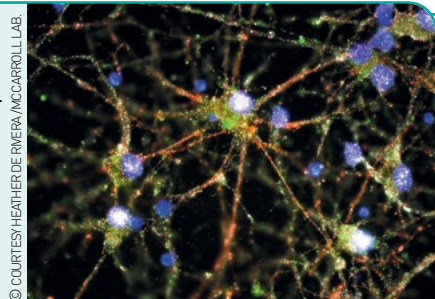


## ÉTATS-UNIS

### Schizophrénie L'implication du gène C4 dévoilée

En 2014, une étude avait montré que 108 régions du génome étaient associées à un faible risque supplémentaire de développer une schizophrénie, dont l'effet le plus fort provenait de la région codant pour le complexe majeur d'histocompatibilité impliqué dans la réponse immunitaire.

Pour expliquer cela, l'équipe de Steven McCarroll de l'école de médecine de Harvard à Boston a étudié plus en détail cette région. En analysant plus finement les génotypes de plus de 60 000 individus, sains et malades, les chercheurs ont constaté qu'une version du gène C4, codant pour le composant 4 du complément (👉) augmentait de 30 % le risque de survenue de la schizophrénie. D'autres études sont encore nécessaires pour évaluer l'influence des facteurs environnementaux sur l'apparition ou l'expression de cette variation génétique.



© COURTESY/HEATHER DE RIVERA/MCCARROLL LAB.

Mise en évidence de la protéine C4 (en vert) sur des synapses de neurones humains



#### Complément

Système de 35 protéines impliqué dans l'élimination des agents infectieux

■ A. Sekar et al. *Nature*, 11 février 2016 : 530 (7589) : 177-83

## LE POINT AVEC Stéphane Jamain

Co-directeur, unité 955 Inserm - Université Paris-Est Créteil Val-de-Marne, Institut Mondor de recherche biomédicale, équipe Psychiatrie translationnelle, membre de la Fondation FondaMental



© INSERM/FRANÇOIS GUÉNÉT

### Science&Santé : En quoi ces résultats sont-ils particulièrement intéressants ?

**Stéphane Jamain :** Les chercheurs montrent les conséquences physiologiques de l'expression des différents haplotypes (👉) du gène C4. Depuis longtemps, on savait qu'il jouait un rôle dans la fonction immunitaire. Désormais, et pour la première fois, des chercheurs ont montré que la protéine C4 était exprimée dans le cerveau, notamment au niveau des synapses, et qu'elle pourrait jouer un rôle dans leur élimination par les cellules microgliales (👉). Leur étude sur des cerveaux post-mortem montre que les malades sur-expriment la protéine C4.

### S&S : Quel est donc ce mécanisme d'élimination des synapses ?

**S. J. :** Dès notre naissance, nous disposons d'un pool de synapses qui se réduit

ensuite lors de la maturation cérébrale (vers 3 ans) puis à l'adolescence. L'élimination de certaines connexions neuronales renforce certains messages au détriment d'autres. Si cette suppression est trop importante, on observe des conséquences comportementales comme dans la schizophrénie ou dans certains retards mentaux. Des effets similaires peuvent se produire si l'élimination des synapses est insuffisante.

### S&S : Cette découverte va-t-elle changer la prévention de la maladie et son traitement ?

**S. J. :** L'hypothèse reliant les phénomènes immuno-inflammatoires et la schizophrénie est une fois de plus validée. En effet, certains composés du complément peuvent déclencher une réaction inflammatoire. Nous devons encore renforcer la prévention, notamment auprès des femmes enceintes, sur les risques de certaines infections parasitaires (toxoplasmose) et virales (grippe) vis-à-vis du développement d'une schizophrénie pour le bébé. D'un point de vue thérapeutique, il est encore trop tôt pour imaginer des traitements spécifiques de ces anomalies physiologiques. Néanmoins, certains travaux portant sur des modèles animaux d'autres maladies psychiatriques nous laissent penser qu'il pourrait être possible dans le futur de corriger un phénotype (👉) à l'âge adulte même si celui-ci est la conséquence d'anomalies très précoces au cours du développement.

### S&S : Que reste-t-il à explorer ?

**S. J. :** La suite logique de ces travaux serait d'étudier le lien entre les variations du gène codant C4, les paramètres immuno-inflammatoires et l'histoire personnelle des maladies infectieuses que l'individu a pu contracter au cours de la période fœtale jusqu'à son adolescence. Objectif : démontrer si les personnes ayant l'haplotype à risque du gène C4 sont plus enclines à développer la maladie après certaines infections. Cette manière de procéder, en affinant la connaissance des facteurs génétiques et environnementaux du patient, suggère ce que devra être la médecine de demain pour lutter contre la schizophrénie. ■

Propos recueillis par Julie Paysant



#### Haplotype

Ensemble de gènes situés côte à côte sur un chromosome et généralement transmis ensemble à la génération suivante



#### Cellules microgliales

Cellules mobiles assurant l'immunité du système nerveux central



#### Phénotype

Ensemble des caractères observables d'un organisme