

Chroniques génomiques

Les « gènes » de la schizophrénie

Bertrand Jordan



UMR 7268 ADÉS, Aix-Marseille
Université/EFS/CNRS,
Espace éthique méditerranéen,
hôpital d'adultes la Timone,
264, rue Saint-Pierre,
13385 Marseille Cedex 05,
France ; CoReBio PACA, case 901,
parc scientifique de Luminy,
13288 Marseille Cedex 09,
France.

bertrand.jordan@univ-amu.fr
brjordan@orange.fr

Une importante étude sur le repérage de locus associés à la schizophrénie est parue fin juillet dans la revue *Nature* [1]. C'est un travail de grande ampleur, signé par plus de 300 auteurs appartenant à plus de 80 institutions et regroupés dans le *Psychiatric Genomics Consortium* (PGC). L'étude a porté sur presque 37 000 patients et plus de 110 000 témoins – une ampleur inégalée jusqu'ici. La méthodologie est la maintenant classique GWAS (*genome-wide association study*), déterminant les allèles d'un million de snip environ chez les sujets affectés ou non, afin de déceler des associations statistiquement significatives entre certaines régions du génome et l'affection. Au total, 108 locus sont effectivement repérés de manière convaincante, dont 83 inconnus jusque-là : la méthode GWAS est maintenant bien au point, et les faux positifs sont très rares. Nous reviendrons sur les aspects techniques, notons juste que compte tenu de l'approche employée (des puces à ADN), il s'agit nécessairement de variants fréquents (*common variants*), pour lesquels la fréquence de l'allèle mineur est supérieure à 5 % – seuls ceux-ci sont représentés sur les puces employées.

Un écho très large

Ce résultat, qui confirme le caractère très multigénique de l'affection, est important et a été largement salué dans les revues scientifiques [2, 3], mais il a aussi trouvé un écho notable dans les médias – beaucoup d'entre eux semblent d'ailleurs avoir découvert à cette occasion le rôle de la génétique

dans la schizophrénie : « La schizophrénie serait liée à des variations génétiques »¹. Pourtant ce rôle est établi depuis des dizaines d'années, et une méta-analyse assez récente d'une douzaine d'études de jumeaux évalue l'héritabilité à 0,81 (81 %) [4] : la schizophrénie est considérée comme la plus héritable des affections psychiatriques. Par exemple, selon la dernière des études analysées [5], sur 47 couples de jumeaux monozygotes, 20 sont concordants (tous deux atteints) alors que le chiffre est de 0 pour les 50 couples de jumeaux dizygotes. Il est d'ailleurs cocasse de constater la surprise des auteurs de cette méta-analyse devant le fait que les résultats indiquent une contribution notable (11 % environ) de l'environnement partagé par les jumeaux, qu'ils soient mono- ou dizygotes. Ainsi, alors que les médias grand public restent plus ou moins sur l'impression, véhiculée par le mouvement antipsychiatrique des années 1970 et le film *Family Life*², d'une étiologie essentiellement relationnelle, le monde scientifique a eu tendance, lui, à ne voir que l'aspect génétique. Quoiqu'il en soit, l'importance de la génétique pour la schizophrénie³ est bien

¹ Flash Europe 1, 22 juillet 2014 (<http://www.europe1.fr/Sante/La-schizophrénie-serait-liée-a-des-variations-genetiques-2187615/#>)

² Film de Ken Loach (1971) montrant comment une jeune femme est rendue schizophrène par son environnement familial, social et médical, et penchant donc vers une étiologie essentiellement relationnelle de cette affection. À l'époque où l'antipsychiatrie mettait en doute l'existence même de la schizophrénie.

³ Plus précisément pour le risque de, ou la vulnérabilité à, la schizophrénie : le rôle d'un événement déclenchant n'est pas exclu.



établie, les études de jumeaux sont probantes et maintenant bien contrôlées [6].

De réels progrès en génétique psychiatrique

Contrairement à une impression assez répandue, les travaux sur les déterminants génétiques de maladies psychiatriques ont largement progressé depuis quelques années – le tournant se situant vers 2007 [7]. Les études GWAS, menées avec des effectifs importants et interprétées avec la rigueur statistique requise, ont identifié de nombreux variants fréquents (*common variants*) dont l'implication a été confirmée par la suite ; par ailleurs, des variants de structure rares (souvent des délétions) ont aussi été identifiés par l'emploi de puces à ADN et parfois par le séquençage. On est donc loin de la confusion qui régnait il y a seulement dix ans, et il semble aujourd'hui que, pour la schizophrénie comme pour l'autisme ou la maladie bipolaire, les variants communs et rares interviennent tous deux, et que l'héritabilité manquante soit en train de disparaître avec l'accumulation des locus identifiés [8]. Mais il est clair aussi que le nombre de gènes intervenant dans ces affections est élevé, plusieurs centaines sans doute, que l'utilité clinique immédiate (en termes de diagnostic) de ces informations est très douteuse, et que leur intérêt principal est d'aider à formuler des hypothèses sur l'étiologie de l'affection. Voyons donc comment a été réalisée l'étude du PGC et ce qu'elle apporte de ce point de vue.

Une étude en réseau, une interprétation complexe

Comme on peut l'imaginer, les presque 150 000 génotypages des patients et des témoins n'ont pas pu être réalisés en une seule fois et avec une méthodologie totalement homogène : ils correspondent en fait à l'addition de multiples études, publiées ou non, employant diverses puces Affymetrix et Illumina couvrant chacune de quelques centaines de milliers à plus d'un million de snip. Mais l'ensemble de ces données de génotypage ont été analysées de manière homogène et soumises au même critère de significativité, à savoir une probabilité inférieure à 5×10^{-8} que l'association observée soit due au hasard⁴. C'est ainsi que le consortium identifie 108 locus distincts associés à la schizophrénie – incluant la quasi-totalité (25 sur 30) de ceux qui avaient été rapportés à la suite des études GWAS précédentes. Ce point confirme la fiabilité des analyses telles qu'elles sont actuellement pratiquées. Comme on pouvait s'y attendre, les locus précédemment connus sont inclus parmi ceux qui présentent la meilleure validité statistique dans cette étude : ce sont ceux qui ont l'effet le plus important et qui sont donc les plus faciles à mettre en évidence – voir une chronique déjà ancienne qui montrait l'évolution des résultats avec le temps pour la maladie de Crohn [9]. Les locus nouvellement identifiés ont, pour la plupart, une significativité moins forte, mais néanmoins nette.

Soulignons qu'à ce stade, l'analyse GWAS ne fait que désigner des locus, que l'identification du gène impliqué reste à faire. La plupart des intervalles ainsi repérés contiennent un ou plusieurs gènes – dans un cas, le gène *DRD2* qui code pour un récepteur de la dopamine, ce qui est en accord avec les données cliniques⁵. Néanmoins, l'étude par les auteurs de la position des snip par rapport aux séquences codantes indique que dans la plupart des cas, l'effet des variants s'exerce à travers une modification du niveau d'expression plutôt que *via* un changement de la structure de la protéine. Et l'analyse des données d'expression liées (dans les bases de données) aux *enhancers* situés à proximité des snip identifiés pointe vers des gènes exprimés dans les neurones et la glie (ce qui était attendu), mais aussi vers des gènes intervenant dans les fonctions immunitaires, et notamment dans l'immunité acquise.

La multiplicité des gènes impliqués et l'importance probable des niveaux d'expression suggèrent l'implication dans la schizophrénie de circuits faisant intervenir plusieurs protéines ; des différences dans le niveau d'expression de certains constituants pourraient rendre ces circuits plus fragiles, moins « résilients » vis-à-vis de perturbations, et aboutir à l'apparition de la maladie chez les individus sensibles. Mais malgré toutes les connaissances déjà acquises, l'identification de tels circuits reste délicate, et les auteurs indiquent n'avoir pas pu jusqu'ici en tirer de conclusions claires.

Where do we go from here?

Malgré son ampleur et le soin apporté à son analyse, cette vaste étude ne nous a donc pas apporté « le gène de la schizophrénie » – pour la bonne raison que ce gène (unique, ou même majeur) n'existe pas : ce travail confirme le caractère très multigénique de l'affection. Il apporte aussi un certain nombre d'informations générales : maturité de l'approche GWAS, où les contradictions entre études successives sont très rares, nécessité de rassembler de très grands échantillons pour traquer les associations génétiques d'effet faible, rôle non exclusif, mais notable, des variations fréquentes (*common variations*) – d'ailleurs aussi confirmé récemment pour l'autisme [10], et implication de variations dans le niveau d'expression de gènes plutôt que de changements de leur séquence codante. La suite semble toute tracée pour les organisateurs de l'étude, qui prévoient de doubler d'ici un an le

⁴ On est loin du traditionnel $p < 0,05$, mais ici l'on analyse des dizaines de milliers de génotypes et des centaines de milliers de snip, et le bruit de fond des associations dues au hasard est important.

⁵ L'efficacité de plusieurs médicaments antipsychotiques est corrélée à leur efficacité dans le blocage des récepteurs de la dopamine.

nombre de patients étudié, tout en débutant des études de séquence [3]. À mon sens, il est plus urgent (quoique bien difficile) de mettre au point de meilleures méthodes pour analyser les résultats en termes de circuits (*pathways*) fonctionnels et de les appliquer à ces affections pour lesquelles on a beaucoup de gènes mais finalement peu de compréhension. Il semble chimérique, vu la complexité de la situation, d'espérer aboutir à un diagnostic génétique de la maladie, tout comme dans le cas finalement assez similaire de l'autisme [11]. C'est en revanche au niveau de l'élucidation de l'étiologie de l'affection que ce catalogue de locus impliqués peut faire avancer nos connaissances et, à terme, espérons-le, déboucher sur des thérapies plus efficaces parce que plus rationnelles et spécifiques. ♦

SUMMARY

Genes « for » schizophrenia

Very large-scale GWAS analyses confirm the genetic complexity of schizophrenia and provide some new leads to understand the etiology of the condition. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

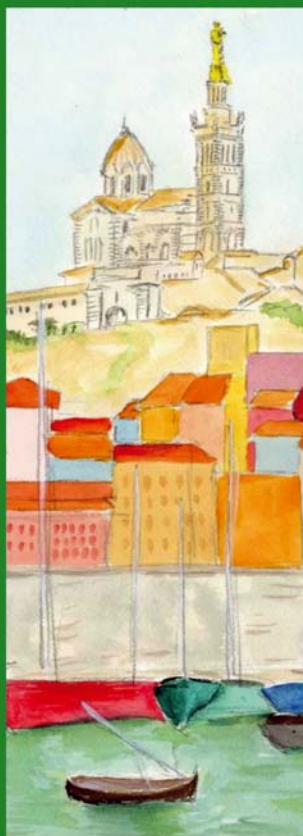
L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Schizophrenia working group of the psychiatric genomics consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014 ; 511 : 421-7.
2. Flint J, Munafò M. Schizophrenia: genesis of a complex disease. *Nature* 2014 ; 511 : 412-3.
3. Reardon S. Gene-hunt gain for mental health. *Nature* 2014 ; 511 : 393.
4. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003 ; 60 : 1187-92.
5. Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, et al. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* 1999 ; 56 : 162-8.
6. Kendler KS. Twin studies of psychiatric illness. Current status and future directions. *Arch Gen Psychiatry* 1993 ; 50 : 905-15.
7. Sullivan PF1, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet* 2012 ; 13 : 537-51.
8. Yang J, Benyamin B, McEvoy BP, et al. Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 565-9.
9. Jordan B. Maladie de Crohn et GWAS, d'analyses en méta-analyses. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 323-5.
10. Gaugler T, Klei L, Sanders SJ, et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nat Genet* 2014 ; 46 : 881-5.
11. Jordan B. *Autisme, le gène introuvable*. Paris : Seuil, 2012.

TIRÉS À PART

B. Jordan



43^e Colloque National des Biologistes des Hôpitaux MARSEILLE

5 au 7 novembre 2014 - Parc CHANOT



Inscrivez vous sur www.acnbh.fr