



**HAL**  
open science

# Étude génétique des marqueurs de vulnérabilité dans la schizophrénie

Florence Thibaut

► **To cite this version:**

Florence Thibaut. Étude génétique des marqueurs de vulnérabilité dans la schizophrénie. 2005. hal-00003656

**HAL Id: hal-00003656**

**<https://hal.science/hal-00003656>**

Preprint submitted on 20 Jan 2005

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Étude génétique des marqueurs de vulnérabilité dans la schizophrénie

Responsable scientifique : Florence THIBAUT

Florence THIBAUT  
Unité de Psychiatrie  
CHU C Nicolle,  
1 rue de Germont  
76031 Rouen Cedex  
Tél. : 02 32 88 82 28

Sous-thème dont relève ce projet :  
Schizophrénie

## Équipes partenaires

- INSERM EMI 9906. Faculté de Médecine. Rouen
- Laboratoire Psy. Co Équipe d'accueil EA 1780. UFR de psychologie. Rouen
- Explorations fonctionnelles neurologiques. CHU de Caen
- INSERM 006. Épidémiologie Génétique. Evry

## Résumé signalétique

L'objectif de ce travail était d'identifier des gènes impliqués dans le déterminisme d'endophénotypes liés à la schizophrénie. Deux de ces gènes ont pu être caractérisés. D'une part nous avons montré qu'une délétion de 2bp au niveau de l'une des copies du gène codant pour la sous-unité alpha 7 du récepteur nicotinique à l'acétylcholine constituait un facteur de risque pour le trouble de filtrage de l'onde P50 des potentiels évoqués auditifs. D'autre part, nous avons montré que des altérations du gène codant pour la proline déshydrogénase étaient présentes chez des patients schizophrènes et chez des sujets présentant un retard mental lié à une hyperpolinémie. Ce gène est localisé sur le chromosome 22, dans une région contenant un locus impliqué dans le déterminisme de l'inhibition de la réaction de sursaut, autre endophénotype fortement associé à la schizophrénie.

*Mots-clés* : Génétique + schizophrénie + endophénotype + récepteur nicotinique + proline.

*Nombre de participants*:

Caractérisation clinique et phénotypique: 11.

Génétique Moléculaire: 5

Épidémiologie Génétique: 1

Psychologie cognitive: 1

Génétique Moléculaire: 5

Épidémiologie Génétique: 1

Neuropsychologie: 1.

## Rappel des enjeux et objectifs fixés à l'origine

La schizophrénie, pathologie grave encore trop peu connue et reconnue, constitue une préoccupation majeure de santé publique en raison :

- de sa prévalence (environ 1 % de la population) ;
- de son âge de début précoce (dans 50 % des cas avant 23 ans) ;
- du handicap fonctionnel qu'elle engendre. L'introduction des traitements neuroleptiques au cours des années soixante a certes permis de limiter les durées d'internement des patients mais la prise en charge reste très lourde, nécessitant un important suivi sectoriel et de nombreuses réhospitalisations pour des résultats à long terme encore imparfaits (seulement 20 % des malades ont une activité professionnelle) ;
- des troubles du comportement qu'elle implique (prévalence élevée des suicides, de la toxicomanie et des troubles du comportement en particulier hétéroagressifs).

La schizophrénie concourt, pour près d'un tiers, au budget consacré à la santé mentale en France, soit plus de 11 milliards de francs par an. Les schizophrènes représentent un tiers des patients hospitalisés en institution psychiatrique (Rouillon et Limosin, 1997). En outre, le coût de l'assistance sociale aux schizophrènes s'élève à 5 milliards de francs par an (mesure de protection des biens, allocations de ressources...).

Bien que de nombreux travaux aient conclu à l'existence de facteurs génétiques dans la schizophrénie l'étiologie de cette maladie (ou de ce groupe de maladies) est encore inconnue. L'un des écueils essentiels auquel se heurtent les études est la variété des tableaux cliniques rencontrés et la difficulté de définir des regroupements syndromiques simples entre génotype et phénotype.

Ces dernières années les progrès de la neuropsychologie ont permis de cerner un certain nombre de déficits cognitifs sous-tendant des aspects différents de la symptomatologie schizophrénique. Ces déficits interprétables en terme de dysfonctionnement du traitement de l'information au sein de réseaux neuronaux sont eux-mêmes une conséquence d'anomalies élémentaires au niveau neurochimique ou électrophysiologique. À ces derniers niveaux, il est possible de définir des marqueurs phénotypiques (on parle alors d'endophénotype par opposition au phénotype clinique qui lui est directement observable) dont les caractéristiques sont les suivantes : (1) ces marqueurs sont associés à la maladie et témoignent de troubles élémentaires du

traitement de l'information prédisposant à l'expression de la symptomatologie morbide ; (2) ils sont stables sur une période temporelle définie (ce qui permet des mesures reproductibles) et ils ne semblent pas être induits par les traitements neuroleptiques ; (3) dans les familles de patients ils sont présents chez des apparentés présentant une pathologie du spectre ainsi que des chez des sujets cliniquement sains. Ils ne définissent donc qu'un facteur de vulnérabilité vis-à-vis de l'affection ; (4) ils obéissent à un déterminisme génétique simple ce qui signifie qu'ils sont sous le contrôle d'un gène majeur. Matthyse et coll. (1986) ont ainsi proposé de les conceptualiser comme des « traits mendéliens latents ».

Plusieurs marqueurs biologiques répondant à des degrés divers aux critères de marqueurs de vulnérabilité génétique à la schizophrénie ont été décrits ces dernières années. Les deux les plus étudiés sont les troubles de la poursuite oculaire lente d'une part, les perturbations de l'inhibition (après habituation) de l'onde P50 des potentiels évoqués auditifs, d'autre part. Il a été suggéré que ces deux marqueurs se comportent comme des traits mendéliens latents, le mode de transmission étant dans les deux cas autosomique dominant.

### Objectifs scientifiques

Notre objectif est de constituer une importante population d'étude permettant de caractériser de manière approfondie ces marqueurs de vulnérabilité à la schizophrénie (anomalies du filtrage sensoriel, de la poursuite lente et du paradigme des anti-saccades), de rechercher le ou les loci impliqués par analyse de liaison et enfin d'identifier le ou les gènes impliqués par la recherche d'une association allélique au niveau des gènes candidats (étude cas/témoins).

Nous cherchons également à identifier un nouvel endophénotype à l'aide du paradigme de la reconnaissance des visages et de l'onde N170 des potentiels évoqués visuels. Ce paradigme a été développé dans le laboratoire du Pr Mellier par le Dr Rebai.

### Echéancier

Octobre 1999 : Début du projet (soumission au CCPPRB, CNIL...)

Janvier 2000-décembre 2001 : Recueil des données et analyses moléculaires.

## Résumé des résultats effectivement atteints

L'objectif de ce travail était d'identifier des gènes impliqués dans le déterminisme d'endophénotypes (troubles du filtrage sensoriel ou anomalies des mouvements de poursuite oculaire et reconnaissance des visages) liés à la schizophrénie. La stratégie initialement envisagée consistait en une étude familiale sur une centaine de trios consistant en un patient et ses deux parents. Le recueil de données sur cet échantillon n'est actuellement réalisé que sur le tiers de cet effectif du fait de plusieurs difficultés :

1. Nécessité d'exclure les individus de plus de 60 ans du fait de la dégradation physiologique de la qualité de la poursuite oculaire après cet âge.
2. Taux de refus anormalement élevé chez les parents de patients psychotiques.
3. Retard dans l'acquisition de l'appareil d'enregistrement à 32 voies qui n'a pu être financé qu'à la seconde échéance du contrat et dont le réglage n'est pas terminé.

Considérant par ailleurs une série d'avancées dans la localisation de facteurs génétiques impliqués dans le déterminisme de ces endophénotypes nous avons décidé d'aborder directement la question de la caractérisation des bases moléculaires de ces endophénotypes à partir d'une classique étude cas-témoin pour laquelle le recueil des données phénotypiques s'avérait plus aisé (équipe de caractérisation clinique et phénotypique, équipe de génétique moléculaire).

Ce travail a été couronné de succès et a permis de réaliser deux publications ayant donné lieu à des avancées importantes :

1. Les travaux du groupe de Freedman ayant permis de localiser un locus de susceptibilité pour l'anomalie de filtrage de l'onde P50 sur le chromosome 15q13-q14, dans une région contenant le gène codant pour la sous-unité alpha7 du gène du récepteur nicotinique à l'acétylcholine (CHRNA7), nous avons initié l'étude moléculaire de ce gène partir d'une population de 70 patients et de 77 sujets témoins chez lesquels le paradigme de l'onde P50 a été enregistré. Cette étude a posé plusieurs problèmes technologiques car le gène CHRNA7 est partiellement dupliqué et il existe un nombre de copies variable selon les individus. Nous souhaitons particulièrement étudier une délétion de 2 paires de base au niveau de l'exon 6 du duplicat qui provoque l'apparition d'un codon Stop d'arrêt de la traduction au niveau de l'exon 7, la protéine tronquée ainsi synthétisée n'ayant pas la capacité de participer à la formation d'un canal ionique fonctionnel. La détection d'une délétion de 2 paires de bases dans un exon ne semble pas être un problème pour les techniques de biologie moléculaire actuelles. Néanmoins, le fait que le gène CHRNA7 soit partiellement dupliqué dans le génome, que cette duplication concerne intégralement la séquence de l'exon ciblé et que des délétions génomiques complètes de cette région aient été observées chez certains individus ajoute un niveau de complexité important. Nous avons dû créer un outil permettant à la fois d'estimer la part relative de la délétion de 2 pb par rapport à l'allèle normal et la quantité d'exons 6 présent chez chaque individu. Cet outil utilise les propriétés de la PCR quantitative (dosage relatif entre les allèles avec délétion et sans délétion) de plusieurs amplifications simultanées (dosage du nombre de copie de l'exon 6 de CHRNA7 par rapport à un marqueur externe). L'utilisation de cette technique innovante a permis de montrer que la délétion de 2 pb constitue un facteur de risque pour l'anomalie du filtrage sensoriel objectivée par le paradigme de l'onde P50. Ce résultat est important car c'est le premier cas où un facteur de risque génétique pour un endophénotype associé à la schizophrénie est caractérisé. Il implique que le système cholinergique joue un rôle dans le contrôle de mécanismes attentionnels défaillants dans la schizophrénie (cf. Raux et coll *Molecular Psychiatry*, équipe de caractérisation clinique et phénotypique Rouen, laboratoire de génétique moléculaire de Rouen et équipe d'épidémiologie génétique d'Evry).

2. Récemment un locus impliqué dans le déterminisme d'une autre anomalie de filtrage sensorielle (inhibition de la réaction de sursaut) a été localisé sur le chromosome 22 dans une région de 3 Mb délétée dans le cadre du syndrome de DiGeorge. Ce syndrome, caractérisé au cours des années 1980, touche un enfant sur 4000. Il associe diverses manifestations cliniques et

s'accompagne fréquemment d'un retard mental léger et de troubles psychiatriques. Parmi les patients atteints du syndrome de DiGeorge, la prévalence de la schizophrénie est anormalement élevée et s'élèverait jusqu'à 30 % selon certaines études.

Nous avons entrepris une étude détaillée de cette région chromosomique chez des patients schizophrènes. Si les techniques d'analyse classiques permettent d'identifier des mutations ponctuelles des gènes, elles ne permettent pas de caractériser de manière fine des microdélétions. Nous avons de nouveau utilisé une technique de PCR quantitative afin de procéder à l'étude de 23 gènes de la région 22q11 chez un groupe de 63 patients schizophrènes. Une délétion isolée du gène PRODH (proline déshydrogénase) a été identifiée chez deux patients schizophrènes, alors que chez d'autres patients des mutations ponctuelles de ce même gène ont été mises en évidence. Le gène PRODH assure la synthèse de la proline déshydrogénase, enzyme impliquée dans la dégradation de la proline. Chez tous ces patients une augmentation modérée du taux de proline sanguin accompagnait l'anomalie génétique.

Ces mêmes altérations génétiques ont été retrouvées chez des enfants souffrant d'hyperprolinémie de type 1, maladie métabolique rare caractérisée par une hyperprolinémie importante et un retard mental sévère. Chez ces enfants, les mutations concernent les deux copies du gène PRODH et la déficience de l'activité de la proline déshydrogénase est complète alors que chez les patients schizophrènes une seule copie du gène est touchée et l'hyperprolinémie est modérée.

L'identification de cette corrélation entre une forme de schizophrénie et l'altération du métabolisme de la proline ouvre une perspective pour commencer à comprendre les désordres biologiques à l'origine de la maladie. À cet égard, il convient de noter que chez l'animal l'exposition à des taux élevés de proline produit des effets toxiques sur les neurones hippocampiques. Les souris hyperprolinémiques présentent une anomalie de l'inhibition de la réaction de sursaut, phénotype également associé à la schizophrénie.

Ces résultats suggèrent également que l'hyperprolinémie contribue aux troubles psychiatriques et cognitifs observés chez certains patients atteints du syndrome de DiGeorge.

Notre objectif est à présent de doser le taux de proline sanguin dans une large population de patients schizophrènes, ce qui permettra de mesurer la fréquence exacte de ce trouble métabolique dans cette population. Les apparentés à risque de patients schizophrènes présentant un trouble de la prolinémie ainsi que les enfants atteints du syndrome de DiGeorge pourraient bénéficier à terme d'un dépistage précoce et de de mesures thérapeutiques adaptées visant à diminuer le taux de proline (cf. Jacquet et coll, *Hum Mol Genet*, équipe de caractérisation clinique et phénotypique de Rouen, laboratoire de génétique moléculaire de Rouen)

3) Enfin, sur le plan de la caractérisation phénotypique, nous avons pu montrer que l'anomalie de filtrage de l'onde P50 était corrélée à l'intensité de la symptomatologie négative pour la schizophrénie. (cf. Louchart et coll, article soumis, équipe de caractérisation clinique et phénotypique Rouen et Caen).

4) Les travaux concernant la reconnaissance des visages devraient débiter d'ici 1 à 2 mois chez les patients. Des analyses partielles pour la mise au point du protocole ont été réalisées chez des volontaires sains et ont abouti à la soumission d'un article à Neuroreport (équipe du Dr Rebai et équipe de caractérisation clinique et phénotypique de Rouen).

### Valorisation

Un brevet a été déposé auprès de l'INSERM sur la technique de génétique moléculaire utilisée.

Des articles sont parus dans la presse concernant la découverte qui vient d'être réalisée par l'équipe (premier facteur génétique identifié dans la schizophrénie).

## Publications issues du projet

### Publications anglo-saxonnes indexées sur le thème du projet cognitif

*PRODH mutations and hyperprolinemia in a subset of schizophrenic patients.*

H. Jacquet, G. Raux, F. Thibaut, B. Hecketsweiler, E. Houy, C. Demilly, S. Haouzir, G. Allio, V. Drouin, J. Bou, M. Petit, D. Champion, T. Frebourg, Human Molecular Genetics, 2002, Vol 11, n° 19, 2243-2249.

*The -2 bp deletion in exon 6 of the «alpha 7-like» nicotinic receptor subunit gene is a risk factor for the P50 sensory gating deficit*

G. Raux, F. Bonnet-Brilhault, S. Louchart, E. Houy, R. Gantier, D. Levillain, G. Allio, S. Haouzir, M. Petit, M. Martinez, T. Frebourg, F. Thibaut, D. Champion, Molecular Psychiatry, à paraître en octobre 2002.

*ERPs associated with familiarity and degree of familiarity during face recognition*

M. Rebai, S. Poiroux, S. Caharel, C. Bernard, F. Thibaut, R. Lalonde. Soumis à Neuroreport.

*P50 inhibitory gating deficit is correlated with the negative symptomatology of schizophrenia*

S. Louchart De La Chapelle, D. Levillain, J. F. Menard, A. Van Der Elst, S. Haouzir, S. Dollfus, D. Champion, M. Petit, F. Thibaut. Soumis à Psychiatry Research.

### Communications publiées

*P50 ratio and the -2BP deletion of the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor gene*

F. Bonnet-Brilhault, G. Raux, S. Louchart, E. Houy, M. Petit, T. Frebourg, F. Thibaut, D. Champion, VIIIth World Congress on Psychiatric Genetics, Versailles, 27-31 août 2000 (poster), Publié dans American Journal of Medical Genetics Neuropsychiatric Genetics, 2000, 96 (4) : 527

*Correlation between pursuit gain and C/T ratio in schizophrenic patients and in normal controls.*

F. Thibaut, A.C. Roussignol, S. Louchart, I. Nkam, D. Levillain, D. Champion, M. Petit, Biennial Meeting International Congress on schizophrenia Research. Whistler, Canada, mai 2001. (Poster) Publié dans Schizophrenia Research, 2001, 49 : 210.

*Deletion in the alpha 7-like nicotonic gene : a risk factor for P50 sensory gating deficit*

F. Thibaut, The European Regional Congress of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry, Copenhagen, du 13 au 16 juin 2002 (communication) et modérateur de la session -FCO1-Neurophysiology

Publié dans The World Journal of Biological Psychiatry, 2002,3, suppl 1 : 22