

# Etude de la fréquence des antigènes HLAA-A, B, C et Bf chez des schizophrènes d'origine alsacienne

**Citation for published version (APA):**

Singer, L., Mayer, S., Tongio, M. M., Roos, M., Danion, J. M., Bernard, H., Leclercq, P. A., Hauptmann, G., Kapfer, M. T., Bindler, J., & Mandel, P. (1982). Etude de la fréquence des antigènes HLAA-A, B, C et Bf chez des schizophrènes d'origine alsacienne. *Encephale*, 8(1), 9-15.

**Document status and date:**

Published: 01/01/1982

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of Record (includes final page, issue and volume numbers)

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.tue.nl/taverne](http://www.tue.nl/taverne)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[openaccess@tue.nl](mailto:openaccess@tue.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## CONCLUSION

En conclusion, cette étude a révélé que de fortes doses d'halopéridol n'exercent aucune amélioration notable de la symptomatologie paranoïde chez 3 patients schizophrènes. En dépit de ces résultats cliniques négatifs, cette étude multidisciplinaire a révélé pour la première fois qu'un traitement au long cours par de fortes doses d'halopéridol produisait des modifications des taux de GABA cérébrospinal semblables à celles des taux d'HVA.

## Bibliographie

- [1] AYD F. J. — In : Haloperidol : a new profile. *Proc. R. Soc. Med.*, 1976, **69**, Suppl. I., 14-22.
- [2] BIANCHETTI G., MORSELLI P. — Rapid and sensitive method for determination of haloperidol in human samples using nitrogen-phosphorus selective detection. *J. Chromatogr.*, 1978, **153**, 203-209.
- [3] BJORN DAL N., BJERRE M., GERLACH J., KRISTJANSEN P., MAGELUND G., OESTRICH I. H., WAEHRENS J. — High dosage haloperidol therapy in chronic schizophrenic patients : a double blind study of clinical response, side effects, serum haloperidol and serum prolactin. *Psychopharmacology*, 1980, **67**, 17-23.
- [4] DONLON P. T. — High dosage neuroleptic therapy. A review. *Int. Pharmacopsychiatry*, 1976, **11**, 235-245.
- [5] ENNA S. J., SNYDER S. H. — A simple sensitive and specific radioreceptor assay for endogenous GABA in brain tissue. *J. Neurochem.*, 1976, **26**, 221-224.
- [6] LANGER G., SACHAR E. J., GRUEN P. H., HALPERN F. S. — Human prolactin responses to neuroleptic drugs correlate with antischizophrenic potency. *Nature*, 1977, **266**, 639-640.
- [7] MAO C. C., CHENEY D. L., MARCO E., REVUELTA A., COSTA E. — Turnover times of gamma-aminobutyric acid and acetylcholine in nucleus caudatus, nucleus accumbens, globus pallidus and substantia nigra : effects of repeated administration of haloperidol. *Brain Res.*, 1977, **132**, 375-379.
- [8] MELTZER H. Y., FANG V. S. — The effect of neuroleptics on serum prolactin in schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1976, **33**, 279-286.
- [9] MORSELLI P. L., ZARIFIAN E., CUCHE E., BIANCHETTI G., COTTEREAU M. J., DENIKER P. — Haloperidol plasma level monitoring in psychiatric patients. In : Cattabeni F., Racagni G., Spano P. F. and Costa E. (Eds) : Long term effects of Neuroleptics. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, Vol. 24, pp. 529-536. *Raven Press*, publ., New York, 1980.
- [10] POST R., GOODWIN F. K. — Time-dependent effects of phenothiazines on dopamine turnover in psychiatric patients. *Science*, 1975, **190**, 488-489.
- [11] QUITKIN F., RIFKIN A., KLEIN D. F. — Very high dosage vs standard dosage fluphenazine in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1975, **32**, 1276-1281.
- [12] SCATTON B. — Differential regional development of tolerance to increase in dopamine turnover upon repeated neuroleptic administration. *Eur. J. Pharmacol.*, 1977, **46**, 363-369.
- [13] SEDVALL G., BJERKENSTEDT L., FYRO B., HARNRYD C., WODE-HELGODT B. — The use of mass-fragmentography to study effects of antipsychotic drugs on brain dopamine metabolism. In : Sedvall G., Uvnas B., Zotterman Y. (Eds), *Antipsychotic drugs ; pharmacodynamics and pharmacokinetics*. pp. 331-342. *Pergamon Press*, publ., Oxford, 1975.
- [14] WESTERINK B. H. C., KORF J. — Rapid concurrent automated fluorimetric assay of noradrenaline, dopamine, 3-4-dihydroxyphenylacetic acid, homovanillic acid and 3-methoxytyramine in milligram amounts of nervous tissue after isolation on Sephadex G-10. *J. Neurochem.*, 1977, **29**, 697-706.

Etude de la fréquence des antigènes HLA-A, B, C et B<sub>f</sub> chez des schizophrènes d'origine alsacienne

L. SINGER (1), S. MAYER (2, 3), M. M. TONGIO (2), M. ROOS (4), J. M. DANION (1), H. BERNARD (1), P. LECLERCQ (1), G. HAUPTMANN (3), M. T. KAPFER (1), J. BINDLER (1), P. MANDEL (5)

**Résumé.** La comparaison de la fréquence des antigènes HLA-A, B, C et B<sub>f</sub> observée chez 75 schizophrènes chroniques et 184 sujets témoins, tous d'origine strictement alsacienne, n'apporte pas d'argument en faveur d'une association génétique forte entre les antigènes étudiés et la schizophrénie. En effet, les modifications que nous avons observées chez les schizophrènes — diminution des antigènes A10 et B5, augmentation des antigènes A29 et B<sub>f</sub> — n'atteignent pas le seuil de signification statistique lorsque les valeurs de l'indice de probabilité sont multipliées par le nombre d'antigènes testés. Ces résultats préliminaires ne permettent toutefois pas d'exclure une association de la schizophrénie avec les antigènes testés.

*Frequencies of HLA-A, B, C and B<sub>f</sub> antigens in schizophrenic patients originated from Alsace.*

L. SINGER, S. MAYER, M. M. TONGIO, M. ROOS, J. M. DANION, H. BERNARD, P. LECLERCQ, G. HAUPTMANN, M. T. KAPFER, J. BINDLER, P. MANDEL. *L'Encéphale*, 1982, **VIII**, 9-15.

**Summary.** A comparison of the frequency of HLA-A, B, C and B<sub>f</sub> antigens observed in a group of 75 chronic schizophrenics and in a control group of 184, all strictly from Alsace, does not carry any argument in favour of a strong genetic association between schizophrenia and the antigens studied. In effect, the modifications observed in the schizophrenic sample — decrease in the frequency of A10 and B5 antigens, and increase of A29 and B<sub>f</sub> — are not statistically significant when the probabilities are multiplied by the number of tested antigens. These preliminary results however do not permit to exclude the possibility of an association between schizophrenia and the tested antigens.

(1) Service de Psychiatrie II, Clinique Psychiatrique, C.H.U., 67091 Strasbourg Cedex.

(2) Institut d'Hématologie, C.H.U., 67091 Strasbourg Cedex.

(3) Centre de Transfusion Sanguine, 10, rue Spielmann, 67083 Strasbourg.

(4) Institut d'Histologie, C.H.U., 67091 Strasbourg Cedex. Université Louis-Pasteur de Strasbourg, Méthodologie Expérimentale et Statistique.

(5) Centre de Neuro-Chirurgie, 3, rue Blaise-Pascal, 67084 Strasbourg Cedex.

Ce travail a été réalisé avec l'aide de l'INSERM (A.T.P. n° 79.105).

Travail reçu le 11 août 1981 et accepté le 19 août 1981.

Tirés à part : L. SINGER (à l'adresse ci-dessus).

## INTRODUCTION

Malgré de nombreux travaux, la question de l'intervention de facteurs génétiques dans l'étiopathogénie de la schizophrénie n'a pas encore reçu de réponse satisfaisante. Toutefois, le fait que l'incidence de cette affection soit multipliée par trois pour la parenté au second degré d'un schizophrène, par dix pour la fratrie et la descendance, et que la concordance chez les jumeaux monozygotes soit triple par rapport à celle des dizygotes, suggère une intervention de facteurs génétiques.

Certaines études étiopathogéniques font appel à des marqueurs génétiques, notamment le système HLA. C'est dans cette perspective que nous avons comparé la fréquence des antigènes HLA-A, B, C et Bf chez des schizophrènes chroniques et des témoins, tous d'origine alsacienne.

## MATERIEL

## ECHANTILLON DE MALADES

## Les malades

Les malades sont atteints de schizophrénie chronique, diagnostiquée selon les critères nosographiques habituellement utilisés en France. Les patients inclus dans cette étude répondent également aux critères diagnostiques de schizophrénie proposés par Feighner *et al.*, 1972 [9] et se rangent dans les catégories 02 de l'INSERM, 1968 [12] et 295 de l'OMS, 1975 [19]. Le diagnostic de schizophrénie est établi par deux équipes indépendantes de psychiatres et confirmé par le test psychologique de Rorschach. Le groupage HLA et Bf n'est réalisé qu'après inclusion des patients dans l'étude.

## Critères d'inclusion

Pour être inclus dans l'étude, les schizophrènes doivent en outre répondre aux critères suivants :

- être atteints de troubles patents évoluant de façon chronique depuis au moins deux ans ;
- être âgés d'au moins 18 ans et d'au plus 65 ans ;
- être non apparentés entre eux ;
- être de race caucasienne et avoir leurs 4 grands-parents nés en Alsace.

## Sous-groupes diagnostiques

Les malades sont répartis en 4 sous-groupes diagnostiques correspondant aux formes cliniques classiques décrites par Bleuler, 1911 [2] : formes paranoïde, simple, hébéphrénique, catatonique.

## ECHANTILLON TÉMOIN

L'échantillon témoin est composé de 184 donneurs de sang (99 hommes et 85 femmes), supposés sains, âgés de 18 à 65 ans, non apparentés et ayant leurs 4 grands-parents

nés en Alsace ; ces témoins appartiennent au panel de référence du Centre de Transfusion Sanguine de Strasbourg.

Les témoins et les schizophrènes sont donc strictement comparables quant à leur âge et à leur origine alsacienne.

## METHODE

## DÉTERMINATION DU GROUPE HLA ET DU GROUPE Bf

Le groupage HLA-A, B, C est effectué grâce à la microtechnique de lymphocytotoxicité [24] et le groupage Bf par électrophorèse du sérum en gel d'agarose suivi d'une immunofixation selon la technique de Alper *et al.*, 1972 [1], modifiée par Hauptmann *et al.*, 1976 [11].

Les antigènes étudiés sont les suivants :

- *HLA locus A* : A1, A2, A3, A9, A10, A11, A28, A29, Aw19,2, Aw32, Aw33.
- *HLA locus B* : B5, B7, B8, B12, B13, B14, B15, Bw16, B17, B18, Bw21, Bw22, B27, Bw35, B37, B40.
- *HLA locus C* : Cw1, Cw2, Cw3, Cw4, Cw5, Cw6.
- *Bf* : BfS, BfF, BfS07, BfF1.

## ANALYSE STATISTIQUE

Les fréquences des antigènes HLA et Bf observées chez les témoins et chez l'ensemble des schizophrènes sont comparées 2 à 2. Les différences sont testées par la méthode du  $\chi^2$ , corrigée pour les petits nombres par la méthode de Yates. Les valeurs de  $p < 0,05$  sont considérées comme significatives. L'indice de probabilité obtenu est ensuite corrigé en multipliant sa valeur par le nombre d'antigènes testés, soit 37, ainsi que l'a proposé Bodmer, 1973 [3].

## RESULTATS

Nos résultats sont préliminaires. Ils portent sur un échantillon de 75 schizophrènes (dont 47 hommes) d'âge moyen  $45 \pm 2$  ans ( $m \pm ESM$ ), atteints de troubles patents évoluant depuis une durée moyenne de  $19 \pm 1$  an ( $m \pm ESM$ ). Ces patients se répartissent en 44 schizophrènes paranoïdes, 19 schizophrènes simples, 8 hébéphrènes et 4 catatoniques.

La comparaison de la fréquence des antigènes HLA et Bf entre les deux échantillons montre que chez les schizophrènes (*tableau I*) :

- la fréquence des antigènes A10 et B5 est diminuée ;
- la fréquence des antigènes A29 et BfF est augmentée.

Les valeurs de  $p$  corrigées par le nombre d'antigènes testés ne sont cependant pas significatives.

TABLEAU I. — Fréquence des antigènes HLA - A, B, C et Bf dans la population de témoins et de schizophrènes.

Antigène	Témoins		Malades		$\chi^2$	p	p*
	N	%	N	%			
HLA A1	52	28,2	19	25,7	0,18	NS	
A2	90	48,9	40	54	0,56	NS	
A3	53	28,8	18	24,3	0,53	NS	
A9	42	22,8	19	25,7	0,23	NS	
A10	22	11,9	2	2,7	5,36	p < 0,05	NS
A11	26	14,1	6	0,2	1,76	NS	
A28	12	6,9	7	10,44	0,82	NS	
A29	10	5,4	9	12,9	4,04	p < 0,05	NS
Aw19.2	17	9,2	5	6,8	0,42	NS	
Aw32	5	2,7	1	1,4	0,10	NS	
Aw33	8	4,3	1	1,6	0,36	NS	
X	30	16,3	21	28,4			
HLA B5	34	18,5	6	8,1	4,33	p < 0,05	NS
B7	42	22,9	19	25,6	0,24	NS	
B8	30	16,3	10	13,5	0,31	NS	
B12	49	26,6	22	29,7	0,25	NS	
B13	21	11,4	3	4,0	3,38	NS	
B14	17	9,2	5	6,7	0,42	NS	
B15	18	9,8	11	14,9	1,37	NS	
Bw16	10	5,4	1	1,4	1,27	NS	
B17	21	11,4	11	14,9	0,58	NS	
B18	11	6	6	8,1	0,12	NS	
Bw21	11	6	6	8,1	0,12	NS	
Bw22	11	6	2	2,7	0,60	NS	
B27	16	8,7	7	9,4	0,04	NS	
Bw35	34	18,5	19	25,7	1,67	NS	
B37	7	3,8	0	0	1,63	NS	
B40	14	7,6	2	2,7	1,42	NS	
Y	20	10,9	18	24,3			
HLA Cw1	8	7,5	4	5,8	0,019	NS	
Cw2	13	7,1	3	4,3	0,27	NS	
Cw3	17	15,6	18	26,1	2,94	NS	
Cw4	40	22,1	18	26,1	0,44	NS	
Cw5	27	14,9	9	13,0	0,13	NS	
Cw6	2	4,1	5	8,9	0,36	NS	
Z	169	92,9	60	87			
Bf S	157	92,9	37	88,1	0,50	NS	
F	56	33,1	23	54,7	6,72	p < 0,01	NS
So7	1	0,6	2	4,7	1,73	NS	
F1	3	1,8	1	2,4	0,14	NS	

\* p corrigé, multiplié par le nombre d'antigènes testés.

X : antigènes inconnus au locus A ; Y : antigènes inconnus au locus B ; Z : antigènes inconnus au locus C ; NS : non significatif.

La confrontation de nos résultats à ceux de la littérature (*tableau II*) montre que seuls Smeraldi *et al.* [21, 22] et Cazzullo et Smeraldi [4] ont également observé une diminution de l'antigène A10 chez les schizophrènes. A l'inverse, Perris *et al.* [20] mettent en évidence une augmentation de la fréquence de cet antigène. Les autres modifications que nous observons ne concordent pas avec celles relevées par divers auteurs [8, 16, 18]. Il est à noter toutefois que les antigènes Bf n'avaient pas été étudiés auparavant. Enfin, nous ne retrouvons pas certaines associations précédemment décrites dont les plus significatives sont (d'après Goudemand *et al.*, 1981) : l'association négative avec l'antigène A1 [8, 13, 17] et les associations positives avec les antigènes A9 [5, 8, 14, 18], B14 [5], B27 [10] et Cw4 [13].

TABLEAU II. — Données de la littérature concernant les associations entre schizophrénie et antigènes HLA-A10, A29, B5.

Antigène	Association positive trouvée par	Association négative trouvée par
A10	Perris <i>et al.</i> (1979) [20]	Smeraldi <i>et al.</i> (1976 a et 1976 b [21, 22] Cazzullo et Smeraldi (1979) [4]
A29		Mac Guffin <i>et al.</i> (1978) [16]
B5	Mercier <i>et al.</i> (1977) [18] Eberhard <i>et al.</i> (1975) [8]	

## DISCUSSION

Nos résultats préliminaires n'apportent aucun argument en faveur d'une association forte des antigènes HLA et Bf avec la schizophrénie. En effet, d'une part aucune des modifications observées n'atteint le seuil de signification statistique lorsque l'indice de probabilité est multiplié par le nombre d'antigènes testés ; cette correction statistique très rigoureuse permet d'éviter les erreurs de type 1 et tient compte du fait que les antigènes HLA ne sont pas des caractères totalement indépendants — Svejgaard *et al.* 1974 [23] —. D'autre part, nos données ne concordent que très imparfaitement avec celles de la littérature. Cependant, la disparité des résultats publiés ne facilite pas leur confrontation. Plusieurs arguments ont été proposés pour rendre compte de cette disparité :

- les diverses populations étudiées sont d'origine ethnique très variée : la fréquence des allèles du système HLA différant selon les groupes ethniques — et même selon les sous-groupes ethniques [6] —, il est possible que les antigènes associés à la schizophrénie ne soient pas les mêmes d'une population à une autre [5, 7]. Cependant, pour une étude donnée, l'absence d'homogénéité dans le groupe des malades et/ou des témoins quant à leur origine ethnique peut biaiser les résultats de cette étude ;

- certaines études [5, 10, 13, 15, 18] seraient en faveur d'une hétérogénéité

génétique des sous-groupes diagnostiques de la schizophrénie. L'importance relative de ces sous-groupes peut également introduire des biais statistiques ;

- enfin, cette disparité pourrait être liée à une non-concordance des critères diagnostiques utilisés par les divers auteurs.

Nos résultats préliminaires ne nous permettent cependant pas d'exclure une association avec la schizophrénie. En effet, la rigueur des critères d'inclusion que nous avons utilisés — particulièrement en ce qui concerne l'origine strictement alsacienne des sujets étudiés — nous a amenés à exclure de ce travail un nombre important de schizophrènes, contribuant ainsi à la relative faiblesse numérique de notre échantillon. Ainsi, seul l'accroissement de cet échantillon nous permettra d'utiliser des méthodes statistiques plus discriminatives, dont la technique d'ajustement par cellules, aussi homogènes que possible, pour variables quantitatives et qualitatives.

### Bibliographie

- [1] ALPER C. A., BOENISCH T., WATSON L. — Genetic polymorphism in human glycinrich beta glycoprotein. *J. Exp. Med.*, 1972, 135, 68-80.
- [2] BLEULER E. — Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Handbuch der Psychiatrie, hsg von G. Aschaffenburg, 4 Abteilung, 1 Hälfte. *F. Deutick*, publ., Leipzig und Wien, 1911.
- [3] BODMER W. F. — Genetic factors in Hodgkin's disease : association with a disease-susceptibility locus in the HLA Region. *Natl. Cancer. Inst. Monogr.*, 1973, 36, 127-134.
- [4] CAZZULLO C. L., SMERALDI E. — Genetic marker in psychiatry and psychopharmacology. *Prog. Neuropsychopharmacol.*, 1979, 3, 137-146.
- [5] CROWE R. R., THOMPSON J. S., FLINK R., WEINBERGER B. — HLA antigens and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1979, 36, 231-233.
- [6] DAUSSET J. — Le complexe HLA. 1. Immunogénétique du système HLA. *Nouv. Presse Méd.*, 1976, 5, 1301-1304.
- [7] DEBRAY Q. — L'étiologie génétique des psychoses schizophréniques. Rapport au Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 1978, Charleroi. pp. 75-253. *Masson*, édit., Paris, 1978.
- [8] EBERHARD G., FRANZEN G., LOW R. — Schizophrenia susceptibility and HLA antigens. *Neuropsychobiology*, 1975, 4, 211-217.
- [9] FEIGHNER J. P., ROBINS E., GUZE S. B., WOODRUFF R. A., WINOKUR G., MUNOZ R. — Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1972, 26, 57-63.
- [10] GATTAZ W. F., BECKMANN H. — HLA antigens and schizophrenia. *Lancet*, 1980, 1, 98-99.
- [11] HAUPTMANN G., TONGIO M. M., MAYER S. — La liaison génétique HLA-complément. *Rev. Fr. Transfus. Immunohématol.*, 1977, 20, 19-22.
- [12] Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Classification des troubles mentaux, 1968. *INSERM*, édit., Paris.
- [13] IVANYI D., ZEMEK P., IVANYI P. — HLA antigens as possible markers of heterogeneity in schizophrenia. *J. Immunogenet.*, 1978, 5, 165-172.
- [14] JULIEN R. A., MERCIER P., CHOURAQUI P., SUTTER J. M. — Schizophrénies et antigènes d'histocompatibilité. *Encéphale*, 1978, IV, 99-113.
- [15] KIDD K. K., MATTHYSEE S. — Research designs for the study of gene-environment interactions in psychiatric disorders. Reports of a foundations fund for research in psychiatry panel. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1978, 35, 925-932.

- [16] MCGUFFIN P., FARMER A. E., RAJAH S. M. — Histocompatibility antigens and schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 1978, 132, 149-151.
- [17] MENDLEWICZ J., LINKOWSKY P. — HLA antigens and schizophrenia. *Lancet*, 1980, 1, 765.
- [18] MERCIER P., SUTTER J. M., JULIEN R. A., KIEFFER N. — Schizophrénie : association de la forme paranoïde aux antigènes HLA-A9 et B5. *Encéphale*, 1977, III, 49-53.
- [19] Organisation Mondiale de la Santé. — Manuel de classification Statistique Internationale des Maladies, Traumatismes et Causes de Décès (révision 1975), vol. 1. *OMS*, édit., Genève, 1977.
- [20] PERRIS C., ROMAN G., WAHLBY L. — HLA antigens in patients with schizophrenic syndromes. *Neuropsychobiology*, 1979, 5, 290-293.
- [21] SMERALDI E., BELLODI L., CAZZULLO C. L. — Further studies on the major histocompatibility complex as a genetic marker for schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 1976 (a), II, 655-661.
- [22] SMERALDI E., BELLODI L., SCORZA-SMERALDI R., FABIO G., SACCHETTI E. — HLA-SD antigens and schizophrenia : statistical and genetical considerations. *Tissue Antigens*, 1976 (b), 8, 191-196.
- [23] SVEIGAARD A., JERSILD C., STAUB-NIELSEN L., BODMER W. F. — HLA antigens and disease. Statistical and genetical considerations. *Tissue Antigens*, 1974, 4, 95-105.
- [24] TERASAKI P. I., MCCLELLAND J. D. — Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature*, 1964, 204, 998-1000.