

Génétique et psychiatrie : à la recherche de phénotypes

Frank Bellivier, Marika Nosten-Bertrand, Marion Leboyer

L'analyse de la composante génétique de traits complexes comme le diabète, certains cancers, les maladies coronariennes ou les démences de type Alzheimer a considérablement bénéficié des progrès conjoints de la biologie moléculaire et de l'épidémiologie génétique. Les premiers ont conduit à la caractérisation d'un très grand nombre de marqueurs balisant l'ensemble du génome, les seconds ont permis le développement de nouvelles méthodes d'analyse adaptées à l'étude des maladies complexes. L'enthousiasme ainsi engendré a rapidement atteint la psychiatrie biologique, légitimement renforcée par la publication dès 1979 des premiers résultats positifs d'études de liaison [1] : on pouvait enfin espérer comprendre l'agrégation familiale et progresser dans l'analyse étiopathogénique des maladies psychiatriques telles que la psychose maniaco-dépressive (PMD) et la schizophrénie. Mais le bilan, à la fin des années 1990, est marqué par une certaine confusion autant pour les troubles de l'humeur que pour la schizophrénie. En effet, depuis 1987, 14 localisations chromosomiques ont été suggérées pour d'éventuels gènes de susceptibilité à la PMD et au moins 8 pour la schizophrénie (Tableaux I et II), mais aucun de ces résultats n'a été répliqué de manière convaincante [2]. Cette situation a engendré une réflexion sur le choix des méthodes de génétique épidé-

miologique adaptées à l'analyse des traits complexes [3, 4] et, plus récemment, sur l'approche phénotypique en psychiatrie. En effet, le formidable essor de la biologie moléculaire et de la génétique épidémiologique contraste avec le peu d'attention portée aux approches cliniques en psychiatrie. Il s'agit pourtant d'un point important qui pourrait rendre compte de cette situation confuse. Peu d'études ont, en effet, cherché à apprécier la « validité » génétique de la nosographie psychiatrique telle qu'elle est évaluée par les critères diagnostiques des différentes classifications internationales (DSM, ICD, RDC). Dans cet article, nous montrons comment les incertitudes qui entourent la définition clinique des maladies peuvent contribuer à l'échec relatif des études de génétique en psychiatrie. Nous décrirons successivement les différents niveaux d'incertitude associés à la définition actuelle des maladies psychiatriques et nous présenterons deux stratégies alternatives qui pourraient permettre l'identification d'entités cliniques plus appropriées à l'analyse de la composante génétique.

Les différents niveaux d'incertitude phénotypique

En l'absence de critère de validité externe, les recherches en psychiatrie s'appuient sur des symptômes cliniques regroupés en entités syndromiques sur des arguments de fréquence d'occurrence et d'association (DSM, ICD). Ces définitions ont une bonne fidélité intercotateur (validité

consensuelle) mais n'ont aucune validité étiologique connue. Kidd et Matthyse [5] ont suggéré, dès 1978, que la biologie moléculaire aiderait à redéfinir les catégories nosologiques. Ils ont ainsi fait l'hypothèse selon laquelle la découverte des gènes sous-tendant des entités psychiatriques spécifiques contribuerait à redéfinir plus précisément les limites des maladies psychiatriques. Cette idée semblait séduisante. Il se pourrait, cependant, que ce soit le système nosographique tel qu'il est défini aujourd'hui qui entrave la progression des recherches en psychiatrie génétique et rende impossible l'identification de facteurs génétiques de susceptibilité.

Le choix d'une méthodologie clinique stricte pour les études de liaison – fondée sur l'utilisation de critères diagnostiques et d'échelles d'entretiens standardisés – reposait sur la nécessité d'une bonne « fidélité intercotateurs » lors des procédures d'évaluation [6]. Cette approche clinique a d'ailleurs été systématiquement adoptée pour l'ensemble des études en psychiatrie génétique. Mais une bonne fidélité ne garantit pas la validité d'une variable. Kendler souligne même qu'en donnant la priorité à la fidélité lors de l'évaluation d'une maladie psychiatrique, on risque d'en diminuer la validité concurrente [7]. De plus, une bonne validité de construction clinique ne garantit pas à un système diagnostique une bonne validité de construction biologique ou génétique. Peut-on considérer, dès lors, que nos définitions actuelles des syndromes cliniques (ou entités phénotypiques)

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans *Trends in Neurosciences* (n° 3, vol. 21, mars 1998 ; 102-5).

Tableau I		
ÉTUDES DE LIAISON POSITIVES DANS LA MALADIE MANIACO-DÉPRESSIVE (D'après [2])		
Localisation	Lod score	Année
Xq28	13,4	1972-80
	2,1	1977
	1,5	1984
	7,5	1987
11p15	4,9	1987
Xq27	3,1	1987
	3,9	1992
	2,2	1993
Xq24-26	3,5	1995
5q35	1,4	1993
21q22	3,4	1994
12q23	2,1	1994
18p	–	1994
18q	1,7-3,1	1995
16p13	2,7	1995
18q	–	1996
4p16	4,8	1996
6p24, 13p13, 15q11	2,5, 1,4, 1,1	1996

sont l'expression précise de substrats génétiques sous-jacents (génotypes) [8]? En outre, l'appartenance à une certaine catégorie diagnostique selon les classifications internationales (DSM-IV ou de l'ICD-10) repose essentiellement sur la gravité de la symptomatologie. Or, rien n'indique que le degré de sévérité de la symptomatologie a quelque chose à voir avec l'étiologie génétique de la maladie. A l'inverse, le caractère familial ou sporadique de la maladie, qui est un élément important à considérer dans les études génétiques, n'est pas pris en compte dans ces classifications diagnostiques.

L'absence de marqueur biologique des maladies psychiatriques et les problèmes de validité des entités syndromiques ont pour corollaire les limites imprécises du phénotype « maladie ». Ces erreurs de classification entre atteints et non atteints diminuent la puissance des études de liaison [9]. Ainsi, considérer certains membres d'une famille comme « non atteints », alors qu'ils le sont, réduit la pénétrance apparente. Il est donc nécessaire d'augmenter la taille de l'échantillon pour compenser la perte de puissance et éviter la non-détection d'une liaison qui existe. A l'inverse, considérer des apparentés

comme « atteints », alors qu'ils ne le sont pas, peut masquer la présence de liaison génétique en faisant artificiellement apparaître une recombinaison alors qu'il n'y en a pas [10]. Cela rend la détection de liaison plus difficile et la localisation précise de gènes de susceptibilité pratiquement impossible.

Chez les sujets non atteints, des erreurs de classification peuvent résulter d'une pénétrance incomplète. Cela est illustré par l'étude du risque de schizophrénie chez les descendants de jumeaux monozygotes discordants pour la maladie ; le risque de devenir schizophrène est le même chez les descendants de monozygotes atteints et non atteints [11]. Il n'est donc pas possible, avec les critères diagnostiques classiques, de distinguer des sujets « non atteints » mais porteurs de facteurs de vulnérabilité génétique des sujets « non atteints » et non porteurs de ces mêmes facteurs. Il faut mentionner, en outre, l'existence probable de phénocopies qui correspondent aux sujets porteurs de la maladie mais non porteurs des facteurs de vulnérabilité génétique, de sorte qu'il existe aussi des erreurs de classification chez les sujets atteints. Ces erreurs de classification entre atteints

et non atteints diminuent également la sensibilité et la spécificité des tests d'association (ou études cas-témoins).

En résumé, l'absence de validité biologique ou génétique des critères diagnostiques utilisés en psychiatrie entraîne des erreurs de classification à la fois chez les sujets atteints et non atteints. Identifier chez les patients et chez leurs apparentés non atteints, des caractéristiques qui sont en rapport avec l'expression d'une vulnérabilité génétique devrait permettre d'améliorer les classifications phénotypiques en vue de l'analyse de la composante génétique.

Quelles stratégies permettraient d'identifier des sous-groupes ayant une bonne validité génétique ?

Développer une recherche clinique spécifiquement adaptée à l'analyse de la composante génétique consiste à identifier les cibles cliniques (symptômes, formes cliniques, comportements...) en rapport avec l'expression d'un ou de plusieurs gènes. Cela suppose de faire l'hypothèse selon laquelle les maladies psychiatriques ont, comme les autres maladies complexes, les caractéristiques suivantes : (1) ce sont des maladies multifactorielles qui résultent de l'interaction de nombreux facteurs de vulnérabilité génétiques et non génétiques ; (2) deuxièmement, il existe vraisemblablement une hétérogénéité génétique et des phénocopies, de sorte que tous les sujets malades ne sont pas porteurs de facteurs de vulnérabilité génétique ; (3) les facteurs de vulnérabilité génétique présentent probablement une pénétrance incomplète et une hétérogénéité d'expression phénotypique, allant des formes les plus frustes aux archétypes cliniques complets, de telle sorte que tous les sujets porteurs de facteurs de vulnérabilité génétique ne sont pas « malades » au sens des classifications diagnostiques catégorielles. Nous proposons donc deux stratégies qui visent à identifier des indicateurs cliniques, témoins de l'expression de facteurs de vulnérabilité génétique. L'une porte sur la des-

Tableau II

ÉTUDES DE LIAISON POSITIVES DANS LA SCHIZOPHRÉNIE
(D'après [46])

Localisation	Année
5q11-q13	1988
Xp (DXYS14)	1991
6p22-24	1995
22q12	1994
8p22-21, 3p26-24	1995
20p12, 9p23-21	1995

cription phénotypique des sujets atteints et l'autre sur celle des apparentés non atteints de sujets malades. L'approche concernant les sujets malades est dite « approche symptôme candidat » et celle concernant les apparentés à risque est dite « approche endophénotypique ». Ce démembrement phénotypique vise à simplifier l'analyse de la composante génétique [12].

Approche « symptômes candidats »

Un « symptôme candidat » est une caractéristique clinique, biochimique, électrophysiologique, anatomique ou autre, associée au génotype maladie et qui présente un mode de transmission génétique plus simple que celui de l'entité syndromique. Ainsi, un symptôme candidat permet d'individualiser un sous-groupe étiologiquement plus homogène répondant éventuellement à un mode de transmission génétique simple. Un symptôme candidat pour l'analyse de la composante génétique d'une maladie multifactorielle devrait présenter les caractéristiques suivantes : il doit avoir une bonne concordance entre jumeaux monozygotes, être corrélé entre les germains atteints [4] et augmenter le risque de présenter la maladie d'au moins un facteur deux chez les apparentés de premier degré. L'impact d'une telle redéfinition phénotypique peut être mesuré par le changement de risque relatif pour le parent d'un sujet atteint rapporté au risque dans la population générale [4].

L'approche « symptômes candidats » a déjà contribué à l'identification de

plusieurs gènes impliqués dans des maladies somatiques complexes. Ainsi, des caractéristiques cliniques simples et précises comme l'âge de début de la maladie, la sévérité, ou les antécédents familiaux ont permis d'affiner la définition du phénotype utilisé pour l'analyse génétique. Un gène majeur avec un effet pléiotrope a été identifié dans le mélanome malin en utilisant la taille moyenne des nævus comme marqueur quantitatif [13]. Le cancer du côlon lié au gène *APC*, ne représente que le sous-groupe des familles présentant des cas extrêmes de polyposé et un mode de transmission mendélien [14].

Prendre en compte des symptômes et des conditions co-morbides de la maladie étudiée s'est également révélé pertinent. Dans le cas de l'hypertension, par exemple, on a montré que le risque augmente chez les apparentés lorsque seul le sous-groupe des cas présentant une hypertension combinée à une hyperlipidémie est inclus dans l'analyse [15]. L'allèle D du gène codant pour l'enzyme de conversion (du système rénine-angiotensine) est un facteur de risque important pour les maladies coronariennes mais uniquement chez les patients sans hypercholestérolémie et ayant un faible indice de masse corporelle [16]. De même, l'association entre le gène codant pour la protéine de transfert du cholestérol estérifié (*CETP*) et l'infarctus du myocarde n'existe que chez les patients présentant un alcoolisme sévère (M. Corbex, Université Paris XI, France). L'augmentation du risque familial peut aussi fournir des clés permettant d'identifier des formes cliniques génétiquement plus

homogènes : le gène du cancer du côlon a été localisé en n'incluant que les familles dans lesquelles au moins deux apparentés sont atteints [17]. Dans la maladie d'Alzheimer, les mutations des gènes du précurseur de la protéine amyloïde (chromosome 21), de la préséniline 1 (chromosome 14) et de la préséniline 2 (chromosome 1) n'ont été identifiées qu'après avoir individualisé, au sein des formes familiales à début précoce, le sous-groupe des familles présentant un mode de transmission autosomique dominant [18]. Les formes à début tardif de maladie d'Alzheimer sont associées à l'allèle *E4* du gène de l'apolipoprotéine E (chromosome 19) [19]. Ces subdivisions selon l'âge de début et le mode de transmission ont donc été déterminantes pour démontrer l'hétérogénéité génétique sous-jacente des différentes formes de la maladie d'Alzheimer, initialement définies comme une seule entité clinique [19].

En psychiatrie, l'âge de début, la sévérité et l'histoire familiale peuvent aussi aider à identifier des formes cliniques plus homogènes. Un début précoce de la maladie est associé à une augmentation du risque familial dans la schizophrénie [20], la PMD [21], les troubles majeurs de l'humeur [22] et les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) [23]. L'âge de début dans la schizophrénie semble être influencé par des facteurs familiaux, puisqu'il existe une corrélation entre germains atteints (0,2 à 0,4) [24, 25] et entre jumeaux monozygotes atteints (0,5 à 0,8) [24] pour l'âge de début de la maladie. L'implication de facteurs hormonaux dans la schizophrénie semble plus déterminante dans le sous-groupe de femmes ayant débuté la maladie tardivement et n'ayant pas d'antécédents familiaux de schizophrénie. Ce sous-groupe pourrait définir une forme clinique particulière de la maladie [26]. La diminution de l'âge de début de la schizophrénie, génération après génération, est compatible avec l'hypothèse d'un phénomène d'anticipation génétique [27]. Dans la PMD, une étude préliminaire a suggéré que le gène de l'apolipoprotéine E est associé aux formes à

début précoce de la maladie [28]. De même, prendre en compte une constellation de symptômes spécifiques pourrait contribuer à identifier des formes plus familiales d'étiologie génétique plus homogène. Ainsi, les formes familiales de TOC semblent avoir des caractéristiques symptomatiques particulières : dans le cadre d'une étude familiale, V. Eapen (Université de Londres, GB) a montré que les individus atteints de TOC associés à des obsessions d'agressivité, des compulsions de vérifications, de symétrie et d'exactitude ont plus souvent des antécédents familiaux de TOC que les sujets ayant des obsessions de contamination. L'anhédonie, l'émoussement affectif, la pauvreté du discours et l'absence de motivation sociale sont considérés comme des manifestations centrales de la schizophrénie qui pourraient constituer de bons symptômes candidats dans cette maladie [29]. Une étude de jumeaux a révélé des taux de concordance plus élevés (dans des paires monozygotes) chez des proposants schizophrènes présentant des symptômes négatifs [30]. Le sous-groupe de schizophrènes présentant une symptomatologie négative prévalente (émoussement affectif, apathie ou anergie) pourrait être sous-tendu par des facteurs génétiques spécifiques [12].

Approche endophénotypique

Les endophénotypes sont des traits infracliniques, marqueurs de la vulnérabilité génétique à la maladie chez les apparentés non atteints. Les endophénotypes peuvent être des mesures biochimiques, endocriniennes, neurophysiologiques, neuroanatomiques, cognitives ou neuropsychologiques. Un endophénotype doit répondre aux critères suivants : il doit être présent avant le début de la maladie et doit être héritable. En outre, les sujets atteints et non atteints d'une même famille doivent partager ces caractéristiques endophénotypiques plus souvent que des témoins apparentés entre eux, et plus souvent que des apparentés non atteints ne les partagent avec des

témoins. Si un endophénotype est un marqueur de vulnérabilité à la maladie, l'identification des gènes liés à l'expression de cet endophénotype sera déterminante dans l'analyse génétique de la maladie. Il se peut également qu'un endophénotype soit associé à la maladie lorsqu'un gène impliqué dans cet endophénotype est en déséquilibre de liaison avec un des gènes de la maladie étudiée. Dans ce cas, l'analyse génétique de cet endophénotype contribuera de façon indirecte en pointant une région candidate contenant un des gènes de susceptibilité à la maladie. A nouveau, l'analyse génétique de plusieurs maladies somatiques illustre la contribution de l'approche endophénotypique à l'étude des maladies complexes. Dans l'hémochromatose idiopathique, par exemple, la prise en compte du coefficient de saturation de la transferrine a contribué à la compréhension du mode de transmission et à la mise en évidence d'une liaison avec le locus HLA-A [31]. C'est cette démarche qui a conduit à l'individualisation de l'hémochromatose génétique. L'épilepsie est un bon modèle pour l'étude des maladies complexes [9]. Il s'agit, en effet, d'une maladie fréquente dans laquelle les difficultés nosographiques sont identiques à celles rencontrées dans les maladies psychiatriques. Dans le sous-groupe d'épilepsie myoclonique juvénile, la présence d'anomalies électroencéphalographiques chez les apparentés non atteints, utilisées comme endophénotypes, a permis de démontrer une liaison génétique au chromosome 6 [32].

Dans le domaine de la psychiatrie de l'enfant, Folstein et Rutter, en 1977 [33], ont été les premiers à montrer que, pour l'autisme infantile, la prise en compte d'anomalies cognitives et du langage chez les co-jumeaux non autistes augmente la concordance à 82 % chez les jumeaux monozygotes, alors qu'elle n'est que de 10 % chez les jumeaux dizygotes. Ce résultat a motivé l'investigation plus systématique des familles d'enfants autistes. Depuis lors, des particularités cognitives, sociales, verbales et biochimiques ont été mises en évidence chez les apparentés d'enfants

autistes, caractéristiques qui sont autant d'endophénotypes potentiels [34, 35].

En psychiatrie adulte, des études cliniques de patients schizophrènes et de leurs apparentés non atteints ont déjà permis d'identifier d'autres endophénotypes potentiels : anomalie de poursuite oculaire, troubles de l'attention, de la mémoire de travail, anomalies neuropsychologiques et électrophysiologiques [36, 37]. Par exemple, la prise en compte d'anomalies de la poursuite oculaire permet d'augmenter la concordance entre jumeaux monozygotes discordants pour la schizophrénie, par rapport à la concordance entre jumeaux dizygotes [38]. Une diminution de l'amplitude de l'onde P300 évoquée lors d'une tâche de *odd ball* [39], et une diminution du filtrage inhibiteur indexé par l'onde évoquée P50, dans une tâche comprenant des stimulus auditifs répétitifs, ont été retrouvés chez tous les parents de proposants schizophrènes ayant des antécédents familiaux de schizophrénie et chez seulement 7 % des parents de schizophrènes sans antécédent familial [40]. Les recherches en psychiatrie génétique classique ne tiennent pas encore compte de l'ensemble de ces résultats cliniques. Cependant, on peut déjà mentionner quelques analyses génétiques de la schizophrénie ayant intégré cette approche endophénotypique qui ont abouti à des résultats prometteurs. Une liaison génétique a été mise en évidence entre une diminution de l'onde P50 dans une tâche de maintien d'inhibition (diminution du filtre inhibiteur indexé par l'onde évoquée P50) et le gène codant pour la sous-unité $\alpha 7$ du récepteur nicotinique dans 9 familles de schizophrènes [41]. Un autre exemple est fourni par une large étude portant sur 1276 sujets appartenant à 219 familles informatives pour l'alcoolisme (au moins 3 atteints) et sur 687 sujets appartenant à 163 familles issues de la population générale (comprenant donc des alcooliques). Dans cette étude, 10 % des membres de ces familles d'alcooliques (atteints et non atteints) présentent des anomalies de l'onde P300 en potentiels évoqués alors que ces anomalies ne sont présentes que

chez 1,1 % dans les familles témoins. Plus précisément, dans ces familles informatives pour l'alcoolisme, 22 % des sujets alcooliques et 17,5 % des descendants non atteints des proposants hommes présentent ces anomalies de l'onde P300, alors que ces anomalies ne sont mises en évidence que chez 2,9 % des alcooliques (sporadiques) des familles témoins [42].

Conclusions

Dix ans après les premières études de liaison génétique en psychiatrie, il apparaît que les progrès dans la caractérisation du phénotype clinique conjugués aux efforts de la biologie moléculaire et des techniques de modélisation en épidémiologie génétique permettront d'identifier les facteurs de vulnérabilité génétique impliqués dans les maladies psychiatriques. Dans le cadre d'une approche génétique, les stratégies visant à une meilleure caractérisation phénotypique ont été utilisées avec succès dans l'étude de maladies complexes non psychiatriques. Leur application à l'étude de la PMD, la schizophrénie, les TOC ou l'autisme a déjà fourni des résultats encourageants. Ces deux stratégies devraient également stimuler la modélisation des maladies psychiatriques. Il est en effet tentant de considérer les entités psychiatriques classiques comme des entités multifactorielles résultant de l'interaction de différentes dimensions plus fondamentales (entités étroites), sous-tendues par des facteurs génétiques et non génétiques. On peut alors observer que certaines de ces entités phénotypiques sont communes à différentes entités nosographiques. L'interaction de ces différentes dimensions transnosographiques permet de rendre compte de la notion de spectre réunissant des affections diverses chez les apparentés de premier degré d'un sujet malade [43]. Enfin, l'approche décrite ici pourrait conduire à une redéfinition de nos critères de validité en psychiatrie. Si on fait l'hypothèse selon laquelle les diagnostics psychiatriques traditionnels ne sont pas des entités unitaires, mais sont la conséquence de l'interaction de plusieurs traits, il est important d'exami-

ner la validité de chacun de ces traits dans son contexte spécifique. Par exemple, l'âge de début pourrait avoir une bonne validité génétique, mais n'avoir aucune validité sur le plan thérapeutique.

Démembrer les entités nosographiques classiques et s'intéresser aux traits de vulnérabilité devrait également stimuler le développement de modèles animaux permettant l'étude de certains des mécanismes moléculaires impliqués dans ces phénotypes. Cela est illustré par Swerdlow [44] qui a démontré que l'inhibition du stimulus préparatoire chez le rat peut être utilisée comme modèle du déficit de filtre sensori-moteur identique à ce qui vient récemment d'être décrit chez le schizophrène. Un autre exemple nous est fourni par l'hypothèse de Goldman-Rakic qui suggère que la mémoire de travail pourrait être un des processus de base impliqués dans les troubles du cours de la pensée des schizophrènes [45]. Les nombreuses données liées au développement, anatomiques, physiologiques et comportementales qui ont été obtenues chez le chimpanzé ont déjà apporté de précieuses informations sur les fonctions du cortex préfrontal, fournissant ainsi de nouvelles hypothèses sur les mécanismes potentiellement en cause dans les maladies mentales. Ces modèles sont nécessaires pour étudier les mécanismes en jeu dans les phénomènes d'épistasie et les interactions génotype/environnement ■

Remerciements

Ce travail a été réalisé grâce au soutien de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (Délégation à la Recherche Clinique, CRC), du Cnrs, de l'Inserm (poste d'accueil), de la Fondation pour la Recherche Médicale et de la Communauté Économique Européenne (BIOMED).

RÉFÉRENCES

1. Mendlewicz J, Linkowski P, Guroff JJ, Van Praag HM. Color blindness linkage to bipolar manic-depressive illness. New evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 1442-7.
2. Risch N, Botstein D. A manic depressive history. *Nat Genet* 1996; 12: 351-3.

3. Risch N. Genetic linkage and complex diseases, with special reference to psychiatric disorders. *Genet Epidemiol* 1990; 7: 3-16.
4. Lander ES, Schork NJ. Genetic dissection of complex traits. *Science* 1994; 265: 2037-48.
5. Kidd KK, Matthysee S. Research designs for the study of gene-environment interactions in psychiatric disorders. Report of a Foundations Fund for Research in Psychiatry Panel. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 925-32.
6. Merikangas KR, Spence MA, Kupfer DJ. Linkage studies of bipolar disorder: methodologic and analytic issues. Report of MacArthur Foundation Workshop on Linkage and Clinical Features in Affective Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1137-41.
7. Kendler KS. Toward a scientific psychiatric nosology. Strengths and limitations. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 969-73.
8. McGuffin P, manquent 2 auteurs, et al. Twins as a tool of behavioral genetics. In: Bouchard TJ, Propping P, eds. *Dahlem Workshop Reports*. New York: Wiley Ltd, 1992.
9. Greenberg DA. There is more than one way to collect data for linkage analysis. What a study of epilepsy can tell us about linkage strategy for psychiatric disease? *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 745-50.
10. Martinez M, Khlal M, Leboyer M, Clerget-Darpoux F. Performance of linkage analysis under misclassification error when the genetic model is unknown. *Genet Epidemiol* 1989; 6: 253-8.
11. Gottesman II, Bertelsen A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 867-72.
12. Tsuang MT. Genotypes, phenotypes, and the brain. A search for connections in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 299-307.
13. Blangero J, Williams-Blangero S, Kammerer CM, Towne B, Konigsberg LW. Multivariate genetic analysis of nevus measurements and melanoma. *Cytogenet Cell Genet* 1992; 59: 179-81.
14. Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 1991; 253: 661-5.
15. Williams RR, Hopkins PN, Hunt SC, et al. Population-based frequency of dyslipidemia syndromes in coronary-prone families in Utah. *Arch Intern Med* 1990; 150: 582-8.
16. Cambien F, Poirier O, Evans A, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme Lecerf Lis a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641-4.

Allèle: sont appelés allèles toutes les formes différentes existant sur un locus, y compris la forme « normale ».

Association (étude d'): analyse ayant pour but de mesurer et de tester l'association qui existe entre un marqueur génétique et un phénotype (études cas-témoins).

Autosome: chromosome non sexuel.

Déséquilibre de liaison: association préférentielle de certains allèles entre deux locus.

DIGS: diagnostic interview for genetic studies. Entretien semi-standardisé permettant le diagnostic de maladie psychiatrique avec une bonne fidélité intercotateurs.

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, une des classifications internationales des troubles mentaux (l'ICD 10 et la RDC en sont d'autres).

Dominant: caractérise un allèle qui manifeste son action quel que soit le second allèle présent sur le même locus.

Endophénotype: phénotype potentiellement corrélé à la maladie (= phénotype intermédiaire = marqueur trait).

Épistasie: interaction entre deux gènes situés sur des locus différents (donc non allèles) dont l'un empêche l'autre de s'exprimer.

Génotype: le génotype d'un individu est défini, sur un locus donné, par les allèles présents sur les deux chromosomes homologues.

Gène candidat: gène connu dont la fonction suggère qu'il peut jouer un rôle dans la maladie étudiée.

Génome scan: génotypage de plusieurs centaines de marqueurs répartis sur tout le génome dans le but d'identifier, par analyse de liaison, des régions associées à la maladie.

Germain: frères ou sœurs (ne pas confondre avec cousins germains).

Hétérogénéité allélique: il y a hétérogénéité allélique quand plusieurs allèles de différents locus au sein d'un même gène conduisent à un même phénotype.

Hétérogénéité génétique: il y a hétérogénéité génétique quand plusieurs gènes différents conduisent à un même phénotype.

Hétérozygote: individu présentant deux allèles différents sur un locus donné.

Homozygote: individu présentant deux allèles identiques sur un locus donné.

ICD: International Classification of Diseases, Classification Internationale des Maladies de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Interaction: il y a interaction entre les variables A et B quand l'effet de A sur le phénotype varie selon la valeur de B.

Isolat: population n'ayant avec les populations voisines que des échanges génétiques très réduits

Liaison (études de liaison) linkage: études qui testent la vraisemblance de la co-ségrégation d'un marqueur génétique avec la maladie dans des familles comprenant plusieurs sujets atteints sur au moins deux générations.

Lod score: Score reflétant le degré de liaison entre un marqueur et la maladie (ou autre phénotype qualitatif) dans les études de liaison.

Microsatellite: polymorphisme de répétition dont le motif répété ne dépasse pas 4 paires de bases.

Marqueur: locus polymorphe permettant de différencier des individus au niveau génétique (= polymorphisme = variant).

Marqueur trait: phénotype stable dans le temps (= phénotype intermédiaire = endophénotype).

Mémoire de travail: capacité à maintenir en mémoire, pendant des temps courts, des informations qui doivent être transformées et/ou coordonnées par des opérations mentales pour la réalisation d'une tâche.

P50: onde électrophysiologique évoquée 50 ms après un stimulus. Des anomalies de la P50 sont suggérées comme phénotype intermédiaire dans la schizophrénie.

TOC: Trouble obsessionnel compulsif (voir DSM).

PMD: psychose maniaco-dépressive. Maladie comportant l'alternance de phases dépressives et de phases d'excitation maniaques, séparées

par des intervalles libres de tout symptôme.

PEA: potentiel évoqué auditif.

Paire de germains: couple de frères ou sœurs tout deux atteints.

Sib-pair: par extension: méthode d'analyse de liaison non paramétrique utilisant cette structure familiale.

Panmixie: modèle de croisement accordant à chaque individu une probabilité égale de procréer.

PCR: polymérase chain reaction: méthode d'amplification de la quantité d'un fragment d'ADN.

Pénétrance: probabilité de développer le phénotype pour les porteurs d'un génotype donné.

Phénocopie: cas de maladie qui n'est pas attribuable à un facteur génétique.

Phénotype: n'importe quel trait observable (maladie, résultat de test, etc.).

Phénotype intermédiaire: endophénotype.

Polymorphisme: présence de plusieurs allèles dans une population. Par extension: marqueur ayant une fréquence > 5 % dans la population.

RDC: research diagnostic criteria, une des classifications internationales des troubles mentaux (le DSM en est une autre).

Région candidate: région du génome contenant potentiellement un gène candidat.

RFLP: restriction fragment length-polymorphism, marqueur correspondant à une mutation localisée dans une séquence reconnue par une enzyme de restriction.

Odd ball: paradigme qui consiste à présenter au sujet une série de stimulus dans laquelle il doit distinguer les stimulus rares des stimulus fréquents.

VNTR: variable number tandem repeat, minisatellite dont les répétitions sont organisées en tandem (couples de répétitions inversées l'une par rapport à l'autre).

Variant: marqueur ayant une fréquence faible dans la population (= polymorphisme = mutation = marqueur).

RÉFÉRENCES

17. Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, *et al.* The human mutator gene homolog *MSH2* and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993; 75: 1027-38.
18. Sandbrink R, Hartmann T, Masters CL, Beyreuther K. Genes contributing to Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 27-40.
19. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, *et al.* Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921-3.
20. Sham PC, Jones P, Russell A, *et al.* Age at onset, sex, and familial psychiatric morbidity in schizophrenia. Camberwell collaborative psychosis study. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 466-73.
21. Strober M, Morrell W, Burroughs J, *et al.* A family study of bipolar I disorder in adolescence. Early onset of symptoms linked to increased familial loading and lithium resistance. *J Affect Disord* 1988; 15: 255-68.
22. Weissman MM, Gershon ES, Kidd KK, *et al.* Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorders. The Yale University-National Institute of Mental Health Collaborative Study. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 13-21.
23. Pauls DL, Alsobrook JP Jr, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 76-84.
24. Kendler KS, Tsuang MT, Hays P. Age at onset in schizophrenia. A familial perspective. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 881-90.
25. Leboyer M, Filteau MJ, Jay M, *et al.* Clinical subtypes and age at onset in schizophrenic siblings. *Psychiatr Res* 1992; 41: 107-14.
26. Seeman MV, Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophr Bull* 1990; 16: 185-94.
27. Gorwood P, Leboyer M, Falissard B, *et al.* Anticipation in schizophrenia: new light on a controversial problem. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1173-7.
28. Bellivier F, Laplanche JL, Schurhoff F, *et al.* Apolipoprotein E polymorphism in early and late onset bipolar patients. *Neurosci Lett* 1997; 233: 45-8.
29. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 578-83.
30. Dworkin RH, Lenzenweger MF. Symptoms and the genetics of schizophrenia: implications for diagnosis. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1541-6.
31. Borecki IB, Rao DC, Yaouanq J, Lalouel JM. Segregation of genetic hemochromatosis indexed by latent capacity of transferrin. *Am J Hum Genet* 1989; 45: 465-70.
32. Greenberg DA, Delgado-Escueta AV, Widelitz H, *et al.* Juvenile myoclonic epilepsy (JME) may be linked to the BF and HLA loci on human chromosome 6. *Am J Med Genet* 1988; 31: 185-92.
33. Folstein S, Rutter M. Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 1977; 18: 297-321.
34. Hughes C, Leboyer M, Bouvard M. Executive function in parents of children with autism. *Psychol Med* 1997; 27: 209-20.
35. Leboyer M, Philippe A, Bouvard M, *et al.* Whole blood serotonin and plasma beta endorphin in autistic probands and their first-degree relatives. *Biol Psychiatry* 1999 (sous presse).
36. Park S, Holzman PS, Goldman-Rakic PS. Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 821-8.
37. Kremen WS, Seidman LJ, Pepple JR, *et al.* Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: a review of family studies. *Schizophr Bull* 1994; 20: 103-19.
38. Friedman D, Squires-Wheeler E. Event-related potentials (ERPs) as indicators of risk for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994; 20: 63-74.
39. Holzman PS, Kringlen E, Levy DL, *et al.* Abnormal-pursuit eye movements in schizophrenia. Evidence for a genetic indicator. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34: 802-5.
40. Blackwood DH, St Clair DM, Muir WJ, Duffy JC. Auditory P300 and eye tracking dysfunction in schizophrenic pedigrees. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 899-909.
41. Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, *et al.* Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 587-92.
42. Porjeschizophrénie B, Begleiter H, Litke A, *et al.* Visual P3 as a potential phenotypic marker for alcoholism: evidence from the COGA national project. In: Ogura C, Koga Y, Shimokochi S, eds. *Recent advances in event related brain potential research*. Amsterdam: Elsevier, 1996: 539-49.
43. Jouvent R, Hardy P, Bouvard M, *et al.* Heterogeneity of the depressive mood. Construction of a polydimensional scale. *Encephale* 1987; 13: 233-7.
44. Swerdlow NR, Braff DL, Taaid N, Geyer MA. Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 139-54.
45. Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1994; 6: 348-57.
46. Cloninger CR. Multilocus genetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 1997; 10: 5-10.

Frank Bellivier

Psychiatre, poste d'accueil Inserm, Laboratoire de neurobiologie et psychiatrie (B. Giros), Faculté de médecine, 8, rue du Général-Sarrail, 94010 Créteil Cedex France.

Marika Nosten-Bertrand

Chargée de recherche au Cnrs, Laboratoire de neurobiologie et psychiatrie (B. Giros), Faculté de médecine, 8, rue du Général-Sarrail, 94010 Créteil Cedex, France.

Marion Leboyer

Professeur de psychiatrie, Service de psychiatrie adulte, Hôpital Albert-Chenevier, 40, rue de Mesly, 94000 Créteil, France.

Summary

Search for phenotypes in psychiatry genetics

Failure to obtain convincing results in psychiatric genetics may partly be attributed to the fact that progress in molecular biology and genetic epidemiology has not been followed by an equivalent development in phenotypic description. Instead of relying entirely on classical nosographical approaches, we argue that identifying more homogeneous forms of diseases through a candidate symptom approach among affected subjects and subclinical traits among non-affected relatives (endophenotype approach) may yield better results. Examples where these strategies have already been fruitful in other complex diseases are presented. Focusing on vulnerability traits might stimulate the redefinition of traditional psychiatric syndromes and should help to bridge the gap between clinical and experimental approaches.

TIRÉS À PART

F. Bellivier.