

4

Susceptibilité génétique

L'utilisation des données de la recherche en génétique pour mieux appréhender les facteurs de risque des troubles mentaux de l'enfant doit amener à prendre en considération plusieurs faits.

La notion de déterminisme génétique ne s'applique que modestement aux pathologies polyfactorielles que représentent la grande majorité des troubles mentaux de l'enfant. Les facteurs génétiques actuellement incriminés peuvent, en effet, augmenter un risque, favoriser l'expression d'un trouble, modifier l'expression de cette maladie, mais non l'expliquer totalement ou la provoquer. On parle plutôt de susceptibilité génétique, de vulnérabilité génétique, de facteurs génétiques interagissant avec les autres facteurs (interaction environnement et gènes). Ainsi, la génétique qui est une des voies de recherche dans la compréhension des facteurs étiologiques en cause doit être confrontée avec d'autres approches.

De manière paradoxale, la reconnaissance d'une vulnérabilité génétique offre la possibilité d'une intervention environnementale et/ou familiale sur une pathologie dont le déterminisme est essentiellement génétique. Par exemple, dans la « maladie des os de verre » (la pycnodysostose) exclusivement génétique (monogénique), ce sont des événements de vie spécifiques (traumatismes accidentels, fractures) qui révèlent la pathologie. De plus, ce sont des facteurs environnementaux (traitement des fractures, rééducation adaptée) et facteurs éducatifs (prévention des traumatismes) qui forment l'essentiel des aides thérapeutiques, et non une intervention (jusqu'à ce jour) directe sur les facteurs génétiques. La prévention de ce type de maladie par « sélection génétique » nous aurait empêchés de bénéficier du talent d'un Toulouse-Lautrec, par exemple...

Les termes d'« héritabilité », de « poids des facteurs génétiques », de l'importance de la « variance expliquée par les facteurs génétiques » renvoient à des concepts théoriques assez éloignés de ce qui est généralement compris. Ainsi l'héritabilité correspond au pourcentage d'explication de la maladie due aux différences (polymorphismes) interindividuelles du génome (ensemble des 30 000 gènes qui nous constituent). On considère en général l'héritabilité au sens large, c'est-à-dire comprenant les facteurs génétiques additifs (le poids de un ou plusieurs gènes, y compris leur interaction). Cette distinction est importante dans le sens que l'informativité apportée par les gènes en cause est

inférieure à l'héritabilité totale. Ainsi, une forte héritabilité ne signifie pas forcément qu'un gène candidat (actuellement étudié) ait un poids considérable. Par exemple, l'anorexie mentale a une héritabilité estimée autour de 70 %, mais l'allèle de vulnérabilité le plus impliqué à l'heure actuelle n'augmente le risque d'anorexie mentale que de 1,8 (risque relatif). L'héritabilité doit donc plutôt être considérée comme le seuil maximal de ce que la génétique peut apporter plutôt que la portée à venir des gènes candidats analysés.

Les études d'agrégation familiale, de jumeaux et d'adoption permettent de repérer le poids des facteurs « génétiques », « familiaux » et « environnementaux » avec une assez bonne précision. Néanmoins, cette séparation artificielle ne correspond pas à une séparation aussi claire dans la réalité. En effet, si la définition des facteurs génétiques est intuitivement aisée (ressemblance entre apparentés due à l'importance des facteurs génétiques en commun), cela est plus complexe pour les facteurs familiaux et environnementaux. De fait, les facteurs familiaux correspondent aux facteurs partagés dans la même cellule familiale éducative des apparentés étudiés. Il s'agit donc plutôt de facteurs dits « partagés ». Par exemple, le milieu socioprofessionnel est un facteur familial partagé, de même que le fait d'être élevé dans une famille monoparentale, d'avoir un parent atteint de telle ou telle pathologie. Pour les facteurs environnementaux, il s'agit des facteurs « spécifiques » à l'individu. Cela comprend les événements de vie spécifiques à un individu et vécus en dehors de la cellule familiale, la relation avec des pairs..., mais aussi les interactions familiales spécifiques avec l'un de ses deux parents.

Ce que l'on peut attendre de la recherche en génétique pour la pédopsychiatrie est de quatre ordres :

- une aide à la compréhension des facteurs non génétiques. En effet, mieux comprendre le rôle des facteurs génétiques facilite la compréhension du rôle des autres facteurs, familiaux et environnementaux. Les études portant sur les interactions gènes-environnement débutent d'ailleurs dans différentes pathologies avec des résultats particulièrement intéressants ;
- des modèles intégratifs des troubles mentaux chez l'enfant seront vraisemblablement proposés à partir d'une meilleure connaissance des différents gènes impliqués. En cela, une vision plus complexe et dynamique des facteurs étiopathologiques des maladies mentales de l'enfant amènera probablement à abandonner des explications simplistes actuellement proposées ;
- de manière plus pragmatique, la révélation de gènes impliqués donne surtout l'occasion de repérer quelles sont les protéines déficientes impliquées, et donc d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques jusque-là ignorées. Loin du fantasme de la « thérapie génique », le but est surtout de connaître quels sont les gènes mutés, donc les protéines déficientes, et par conséquent cibler une aide thérapeutique spécifique à l'individu (en fonction de son patrimoine génétique) ;
- enfin, et cela intéressera spécifiquement le clinicien, il est vraisemblable que la nosologie actuellement proposée soit refondée suite à la connaissance

des facteurs (génétiques et autres) impliqués. En effet, il semble que les analyses dimensionnelles et non catégorielles aient plus de validité, et que les regroupements par types de syndromes (dépression *versus* troubles anxieux par exemple) n'aient pas beaucoup de cohérence si l'on se base sur les facteurs étiopathologiques potentiellement en cause.

Retard mental

Le retard mental touche environ 2 % à 3 % de la population générale, si l'on prend comme valeur seuil du quotient intellectuel (QI) 70 (retard mental léger) et 0,3 % de la population générale pour un handicap plus sévère (QI < 50). Les causes du retard mental sont connues dans moins d'un cas sur deux. Si l'intelligence (celle mesurée par les échelles de QI) est en partie dépendante du patrimoine génétique (pour environ 50 % de son déterminisme), les interactions familiales et environnementales sont complexes et nombreuses.

Une origine génétique est retrouvée dans 30 % à 50 % des retards sévères et moyens, les facteurs environnementaux représentant 10 % à 30 % des cas, et les causes sont inconnues dans 40 % des cas (McDonald, 1973 ; Gustavton et coll., 1977 ; Magberg et Kyllerman, 1983). Les formes modérées de retard mental semblent plus polyfactorielles, on retrouve en effet une cause génétique ou environnementale (à proportion égale) dans 30 % des cas, la plupart des cas (70 %) étant d'origine inconnue. L'existence d'une explication génétique ne veut pas forcément dire que les anomalies soient repérables à partir d'examen caryotypiques simples.

Pour le moment, ce sont les formes liées à l'X qui sont les mieux connues, qu'elles soient spécifiques (c'est-à-dire associées à des symptômes cliniques caractéristiques) ou aspécifiques (RMA). Au moins 12 gènes sur le chromosome X ont été suggérés comme impliqués dans les formes de retard mental aspécifiques (Gedeon et coll., 1996 ; Des Portes et coll., 1999).

Les caryotypes (analyse physique de l'ADN lorsqu'il est compacté en paires de chromosomes séparés) peuvent repérer quelques anomalies génétiques, en fonction de la finesse de l'étude cytogénétique. Les tests d'hybridation *in situ* par fluorescence (FISH) qui permettent une analyse assez fine des parties extrêmes (télomères) des chromosomes peuvent repérer l'anomalie des télomères fréquemment associée au syndrome de retard mental aspécifique (RMA). Ces anomalies cytogénétiques touchent 2 sujets pour 10 000 et sont le plus souvent associées à des anomalies familiales (Knight et coll., 1999). On les retrouve chez 7,4 % des enfants avec un RMA moyen ou sévère, et chez 0,5 % des RMA légers.

Le syndrome de l'X fragile est la cause de retard mental hérité la plus fréquente (Turner et coll., 1986 ; Brown, 1990), et est associé à un site fragile en Xq27.3

(FRAXA) (Lubs, 1969). Dans le cadre de RMA sans antécédents familiaux ni traits cliniques, le FRAXA se retrouve tout de même dans 1 % des cas (Syrrou et coll., 1998). Cette pathologie est caractérisée par un retard mental d'intensité variable, une macroorchidisme postpubertaire et quelques particularités cliniques (Hagerman et coll., 1991). Le FRAXA est dû à l'expansion d'un triplet nucléotidique CGG localisé dans la partie 5' du gène FMR-1 (Oberlé et coll., 1991 ; Verkerk et coll., 1991). Dans la population générale, ce groupe de 3 nucléotides est répété entre 6 à 55 fois, les prémutations (sans anomalies cliniques) sont associées à 60 répétitions (jusqu'à 200), ces prémutations étant sujettes à une expansion dans la descendance (anticipation) (Snow et coll., 1993). Ce grand nombre de répétitions rend le chromosome fragile (surtout dans un milieu déméthylé), d'où la fréquence des cassures sur ce site « fragile ». Un deuxième site fragile (FRAXE) a été identifié à 600 000 paires de base du premier gène de FRAXA, avec le même type de mutation instable (répétitions du triplet CGG). En revanche, le FRAXE ne partage pas les traits cliniques typiques du FRAXA, on trouve plutôt des retards de langage, d'apprentissage et des troubles du comportement (Mulley et coll., 1995).

En résumé, le retard mental dépend pour une bonne part des facteurs génétiques, ce d'autant que le retard est sévère. La notion de retard mental familial nécessite une enquête familiale et une recherche de diverses pathologies génétiques dont le X fragile si le retard touche essentiellement les hommes. Les progrès réalisés dans l'analyse du caryotype (de type FISH) devraient permettre de faciliter la détection de pathologie génétique avérée.

Hyperactivité-déficit de l'attention

Le trouble hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA) touche 2 % à 9 % des enfants en âge scolaire à travers le monde (Anderson et coll., 1987) et représente une altération des processus attentionnels, de l'activité motrice, du contrôle des impulsions et de la distractibilité.

Études familiales

Les études d'agrégations familiales sont nombreuses, et montrent toutes un excès d'atteinte chez les apparentés de sujets hyperactifs par rapport aux apparentés de sujets contrôles. Une revue des études publiées (tableau 4.I) montre que 20 % des apparentés au premier degré de sujets atteints souffrent de la même pathologie contre 5 % chez les apparentés de sujets contrôles. Cela revient à dire que les apparentés au premier degré (par exemple les autres membres de la fratrie) ont quatre fois plus de risques de présenter la maladie que ce que ferait le hasard.

Concernant les études d'adoption, le travail de Cadoret et Stewart (1991), le plus souvent cité en référence, montre un lien explicite entre délinquance et

Tableau 4.I : Études d'agrégation familiale dans l'hyperactivité

Références	Apparentés atteints					
	Malades		Contrôles		Contrôles	
	N	N	N	%	N	%
Morrison et Stewart, 1971	50	41	12/118	20	2/82	5
Cantwell 1972	50	50	61/966	6,3	6/931	0,6
Welner et coll.,1977	43	38	11/42	26	5/54	9
Frick et coll.,1991	177					
Biederman et coll.,1986	22	20	24/73	31,5	4/70	5,7
Biederman et coll.,1990, 1992	73	26	66/264	25,1	4/92	4,6
Biederman et coll.,1995	31	0		57		
Faraone et coll.,1997	140	120	85/428	19,9	14/304	4,6
Faraone et coll.,1994	140	120	63 /1 201	5,24	28/959	2,97

criminalité chez les parents biologiques (n'élevant pas leurs enfants) et hyperactivité chez l'enfant (adopté) (OR = 2,1). Cependant, les études de Cadoret repèrent la sémiologie des parents biologiques sur des registres légaux sans dossier médical, et l'hyperactivité des parents biologiques n'est donc pas identifiée. L'étude des demi-germains peut fournir des informations sur l'estimation du poids des facteurs génétiques.

L'étude la plus rigoureuse reste celle de Cantwell (1972) portant sur deux échantillons d'enfants hyperactifs. Un groupe contrôle de 50 enfants hyperactifs (et leurs parents biologiques) a été comparé à un groupe de 39 enfants hyperactifs adoptés (et leurs parents adoptifs), l'adoption étant mise en place à moins d'un mois après la naissance. Les parents ont tous été évalués à l'aide d'un entretien structuré en face à face. On remarque que les pères biologiques des enfants hyperactifs ont dans 16 % des cas une hyperactivité (présente ou passée), contre 3 % pour les pères adoptifs et 2 % pour les sujets contrôles. Les oncles ont des fréquences d'atteinte de 15 %, 0,7 % et 0 % respectivement. Pour les cousins, la fréquence est de 12 %, 1 %, 2 %. On peut donc conclure que, non seulement les facteurs biologiques sont plus déterminants que les facteurs éducatifs, mais qu'il existe une certaine stabilité dans la fréquence d'atteinte des apparentés de malades, élément en faveur de l'existence de gène(s) majeur(s). Ces données sont confirmées par l'étude de Plomin et coll. (1991) qui différencie les enfants élevés par leurs parents biologiques, par un beau-parent (remariage précoce) ou encore par des parents adoptifs. Les auteurs ont pu montrer une héritabilité de 74 % si l'on se base sur la cotation des instituteurs, et de 39 % si l'on se base sur des jugements de cliniciens.

Les études de jumeaux (tableaux 4.II et 4.III) sont particulièrement informatives, puisque les jumeaux ne se distinguent pas de la population générale pour

la grande majorité des paramètres investigués (concernant les processus attentionnels et l'activité) (Gjone et Novik, 1995).

Tableau 4.II : Études de jumeaux dans l'hyperactivité

Références	Effectifs des jumeaux (N)		Taux de concordance (%)		Héritabilité estimée
	MZ	DZ	MZ	DZ	
Lopez, 1965	4	6	100	17	
Heffronet coll., 1984	3		100		
Goodman et Stevenson, 1989	29	45	51	33	0,50
Stevenson, 1992	31	47	NA	NA	0,75
Gillis et coll., 1992	37	37	79	32	0,91
Gilger et coll., 1992	71	48	81	29	
Thapar et coll., 1995	9	20	44,4	10	
Levy et coll., 1997	583		82,7	46,8	0,91

MZ : monozygotes ; DZ : dizygotes

L'importance de ces facteurs génétiques n'est néanmoins pas suffisante pour espérer la découverte de marqueurs génétiques au fort pouvoir prédictif ou la présence d'un gène majeur unique. L'hypothèse la plus vraisemblable est celle de l'implication de nombreux gènes et d'interactions entre eux et avec l'environnement. De plus, les variations de la mesure du phénotype (quantitative ou qualitative) ont un rôle important sur le poids des facteurs génétiques (Todd, 2000). Limiter les études aux formes plus stables et plus graves augmente artificiellement le poids des facteurs génétiques. Enfin, le syndrome THADA est de toute évidence hétérogène (formes impulsives et hyperactives *versus* formes avec troubles de l'attention), et la pertinence de l'approche catégorielle sur l'approche quantitative n'a pas encore été démontrée. Il semble plus vraisemblable que l'on puisse mettre en évidence le rôle de gène(s) majeur(s) dans des dimensions ou des formes spécifiques plutôt que dans l'ensemble de ce syndrome aux frontières peu validées.

Gènes candidats

Une première recherche sur les gènes candidats a concerné les hormones thyroïdiennes. En effet, les sujets présentant une résistance aux hormones thyroïdiennes (mutation du gène du récepteur β à l'hormone thyroïde T3) ont dans presque 50 % des cas des troubles attentionnels (Hauser et coll., 1993 ; Refetoff et coll., 1993). Mais, il a été démontré sur une série de 280 enfants hyperactifs que la fréquence de cette mutation n'est pas différente chez ces enfants de celle de la population générale (Weiss et coll., 1993). De plus, d'après l'analyse d'un arbre généalogique d'une large famille présentant cette mutation, les auteurs montrent que c'est un retard mental qui est lié à cette

Tableau 4.III : Études quantitatives de l'hyperactivité en population générale

Références	Effectifs des jumeaux (N)		Instruments - Dimensions analysées	Héritabilité estimée	
	MZ	DZ			
Willeman, 1973	54	39	<i>Activity level questionnaire</i>	0,77	
Stevenson, 1992	91	105		0,76	
Silberg et coll., 1996	612	585	VTSABD - CAPA et échelle parentale (PCA)	0,67-0,70	
Gjone et coll., 1996	536	389	CBCL	0,73-0,79	
	536	389	CBCL comportement-attention	0,79 même échantillon	
Sherman et coll., 1997	194	94	Enseignants	Inattention	0,39
			(TRF)	Imp-HA	0,69
			Mères	Inattention	0,69
			(DICA-R)	Imp-HA	0,91
Schmitz et coll., 1995	143	320	CBCL attention	0,65	
Nadder et coll., 1998	377	523	VTSABD (CAPA et DSM)	0,61	
Levy et coll., 1997	849	555	ATBRS (D3R) Australie	0,75 (0,21)	
Edelbrock et coll., 1995	99	82	CBCL $r = 0,68$; $r = 0,29$	0,66 (0,07)	
Eaves et coll., 1997	689	760	CAPA 5VTSABD	0,70-0,75	

VTSABD : *Virginia twin study of adolescent behavioral development* ; CAPA : *Child and adolescent psychiatric assessment* ; PCA : *Parental psychiatric assessment* ; CBCL : *Symptom and behavior check list* ; TRF : *Teacher rating form* ; DICA-R : *Diagnostic interview for children and adolescents - revised* ; ATBRS (D3R) : *DSM-III-R-based maternal rating scale* ; DSM : *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* ; Imp-HA : forme impulsive de l'hyperactivité

mutation, et non un trouble spécifique déficitaire de l'attention (Weiss et coll., 1994). La recherche de gènes candidats s'est plus récemment tournée vers la voie monoaminergique.

Voie dopaminergique

L'efficacité des amphétaminiques est en faveur de l'implication des voies dopaminergiques dans la physiopathologie du syndrome THADA (Biederman, 1998). Des études en imagerie cérébrale ont montré que les circuits de la régulation dopaminergique dans les aires préfrontales et dans les ganglions de la base sont réduits de 10 % chez les enfants hyperactifs (Castellanos, 1997 ; Swanson et coll., 1998).

L'ARN messenger du récepteur dopaminergique D4 (DRD4) du système nerveux central est spécifiquement localisé en région frontale et préfrontale, suggérant que ce récepteur pourrait avoir un rôle dans les fonctions émotionnelles et cognitives, aux dépens des activités essentiellement motrices des autres récepteurs dopaminergiques (Meador-Woodruff et coll., 1994). Plusieurs études positives concernent le gène codant pour le récepteur dopaminergique D4 (LaHoste et coll., 1996 ; Castellanos et coll., 1998 ; Rowe et coll., 1998 ; Smalley et coll., 1998 ; Swanson et coll., 1998 ; Barr et coll., 2000 ; Eisenberg et coll., 2000). Ce marqueur est d'autant plus intéressant qu'il a fait l'objet de travaux chez le sujet sain. Une association entre l'un de ses polymorphismes (répétitions d'une séquence de 48 paires de bases nucléotidiques dans l'exon 3), c'est-à-dire 7 répétitions et le trait « recherche de nouveauté » (Benjamin et coll., 1996 ; Ebstein et coll., 1996) a été mise en évidence. Ce trait est associé aux manifestations de l'hyperactivité à l'âge adulte (Biederman, 1998) et de même à la dépendance à l'héroïne dont on sait que le THADA constitue un facteur de risque (Kotler et coll., 1997 ; Mel et coll., 1998).

Le rôle exact de la mutation analysée est encore inconnu, mais cette mutation est localisée dans une région extrêmement polymorphe, représentant au moins 19 types de répétitions et 25 différents haplotypes identifiés à ce jour (Lichter et coll., 1993). L'allèle possédant 7 répétitions pourrait être responsable d'une différence d'affinité de ce récepteur pour la dopamine (Asghari et coll., 1994) ou une modification du signal intracellulaire (Asghari et coll., 1995). Le polymorphisme génétique du D4 (situé dans l'exon III) fait varier le type de protéine transcrite (jusqu'à 18 protéines différentes, Lichter et coll., 1993), puisque les variants géniques se situent dans la partie codant pour la troisième boucle cytoplasmique. Une mutation nulle du D4 (pas de protéine synthétisée) a été retrouvée chez un sujet sain (Nöthen et coll., 1994).

Il est intéressant de noter qu'il s'agit d'un polymorphisme génétique « parlant », puisqu'il modifie les propriétés pharmacologiques du récepteur, mais pas d'une mutation délétère, puisque l'excision de ce locus dans le gène ne fait

pas disparaître sa fonctionnalité (Asghari et coll., 1995), conférant au polymorphisme du D4 un rôle proche de celui du concept de « vulnérabilité génétique ».

Ce marqueur pourrait tout aussi bien avoir un rôle indirect (car situé près d'une mutation délétère). Barr et coll. (2000) ont montré que c'est un haplotype particulier qui est transmis en excès chez les enfants hyperactifs plus que l'allèle 7 de manière isolée. Ce type de résultat est néanmoins à pondérer pour des raisons statistiques, puisque plus on augmente les marqueurs testés, plus l'informativité du test utilisé (*Transmission disequilibrium test*, ou TDT) devient importante, et plus on a de chance de trouver des résultats significatifs (Gorwood, 1999a). Ainsi, plusieurs mutations parlantes existent dans ce gène et pourraient être en déséquilibre de liaison avec l'allèle de 7 répétitions. Il s'agit de marqueurs dans le premier exon telles les délétions de 13 paires de bases (pb) (Nöthen et coll., 1994), de 21 pb (Cichon et coll., 1995) ou l'insertion/délétion de 12 pb (Catalano et coll., 1993). Dans ce sens, des études montrent que c'est la baisse de fréquence de l'allèle comprenant 7 répétitions qu'on retrouve chez les sujets souffrant de THADA (Kotler et coll., 2000).

Les études, très nombreuses sur le D4 dans l'hyperactivité, sont largement positives ($p < 0,0001$), comme le montre une méta-analyse (Faraone et coll., 2001) résultat presque unique dans le domaine de la psychiatrie génétique. Il est maintenant bien admis que les polymorphismes génétiques du D4 ont un lien avec la vulnérabilité de l'hyperactivité, mais il reste à savoir pour quelle proportion de patients ce lien existe, pour quel phénotype exact, et en interaction avec quels autres facteurs étiologiques (tableau 4.IV).

Les variations des résultats entre les études viennent souvent du fait que les patients sont rarement comparables d'un échantillon à l'autre. Divers facteurs, dont l'hétérogénéité du phénotype, peuvent limiter la prédictibilité des marqueurs génétiques pour le THADA. Ainsi, certaines études retrouvent une association sélective pour les formes impulsives, et d'autres sur les formes perdurantes (Muglia et coll., 2000). Par exemple, la vulnérabilité génétique pour les troubles de l'acquisition de la lecture (dyslexie) est pour une bonne part partagée avec les facteurs génétiques impliqués dans le syndrome THADA, essentiellement pour sa dimension « trouble de l'attention » (39 % des facteurs communs sont génétiques), mais non pour sa dimension hyperactivité et impulsivité (5 %) (Willcutt et coll., 2000). Une étude d'agrégation familiale (Faraone et coll., 1997) montre que le syndrome THADA avec et sans trouble des conduites associé pourrait constituer en fait deux syndromes autonomes. Enfin, le DRD4 pourrait jouer un rôle *via* la recherche de sensation ou de nouveauté plus que par l'augmentation de la vulnérabilité individuelle à un syndrome particulier tel le THADA. Les résultats des études initiales sur le rôle du DRD4 dans la dimension « recherche de nouveauté » semblent être en faveur de cette hypothèse (Benjamin et coll., 1996 ; Ebstein et coll., 1996), bien qu'ils ne soient pas toujours répliqués sur de grands

Tableau 4.IV : Études d'association ou de liaison entre l'allèle long (7 répétitions) du marqueur (situé dans le 3^e exon) du gène codant pour le récepteur dopaminergique D4

Références	Échantillons	Analyse	Allèle 7	Significativité (p)
LaHoste et coll.,1996	39 cas	Cas-témoins	29 % vs 12 %	0,007
Swanson et coll.,1998	52 familles	TDT	30 T/17 NT	0,05
		Cas-témoins	29/104	0,06
Rowe et coll.,1998	107 C, 58 T	Cas-témoins	52/214	0,01
	32 cas	TDT	23 vs 19	0,54
Smalley et coll.,1998	133 trios	TDT	73/122 (DSM-IV)	0,03
	30 frères	Sibs		0,01
	84 sibs	Sibs et TDT		0,07
	81 sibs, 133 trios			Oui
Castellanos et coll.,1998	41 C, 56 T	Cas-témoins	17/4	0,83
Faraone et coll.,1999	27 trios	TDT	15/54	Oui
Eisenberg et coll.,2000	46 familles	TDT	16,3 % vs 18,4 %	Non
Barr et coll.,2000	82 trios	TDT	28 %	Oui
Hawi et coll.,2000	78 trios	TDT	24,2 %	Non
Muglia et coll.,2000	66 cas, 44 trios	CT et TDT	21,2 % vs 10 %	Oui
Kotler et coll., 2000	49 trios	TDT	13,3 % vs 24,5 %	Inverse

C, T : cas, témoins ; T : transmis ; NT : non transmis ; TDT : *transmission disequilibrium test* ; Sibs : fratries

échantillons (Gelernter et coll., 1997). Les spectres familiaux peuvent aussi indiquer l'hétérogénéité d'un groupe clinique. Ainsi, Barkley et coll. (1990) montrent que les enfants souffrant d'hyperactivité avec prédominance des troubles de l'attention et problèmes de vigilance dans les expérimentations ont plus d'apparentés présentant un problème d'abus de substance, d'agressivité et de déficit attentionnel avec hyperactivité que les autres groupes (y compris des sujets sains). Par ailleurs, les sujets avec déficits attentionnels sans hyperactivité qui sont plus « rêveurs et léthargiques » selon leurs enseignants, et moins rapides dans des activités motrices, ont des apparentés présentant plus de troubles anxieux.

À l'exception d'une étude dont les résultats définitifs n'ont pas encore été publiés (Sunohara et coll., 1996), 4 études (Cook et coll., 1995 ; Comings et coll., 1996a ; Gill et coll., 1997 ; Waldman et coll., 1998) sont en faveur d'un rôle (encore mal connu) du gène codant pour le transporteur de la dopamine (DAT1) dans la vulnérabilité au syndrome THADA. Cependant, les résultats de Comings (Comings et coll., 1996a) ne sont guère exploitables, puisqu'il s'agit d'une population souffrant de tics pour lesquels un score de THADA est donné, sans fréquence diagnostique. On note que les scores de THADA sont plus élevés lorsque le malade a le génotype 10/10 (nombre de répétitions d'un segment de 40 paires de bases nucléotidiques) (tableau 4.V).

Un troisième gène candidat testé dans l'hypothèse dopaminergique est le gène codant pour l'enzyme catéchol-O-méthyltransférase (COMT), enzyme qui

Tableau 4.V : Études d'association ou de liaison entre l'allèle 480 pb du VNTR situé en aval du gène DAT1 (transporteur de la dopamine) du marqueur

Références	Trios (N)	480 pb (T vs NT)	Significativité (p)
Cook et coll., 1995	49	72 vs 57	0,19
Waldman et coll., 1998	117	90 vs 47	0,0002
Gill et coll., 1997	40	52 vs 40	0,014
Daly et coll., 1999	84	145 vs 121	0,006

T : transmis ; NT : non transmis

participe à la dégradation des catécholamines dont la dopamine. Ce gène est situé sur le chromosome 22q11.2. Les variants génétiques donnent des enzymes dont l'activité enzymatique et la thermostabilité sont différentes selon la présence d'une valine ou d'une méthionine (G/A) en position 108/158 (Lachman et coll., 1996). La relation entre le polymorphisme de ce gène et le THADA a fait l'objet de plusieurs études en population, dont les résultats ne sont pas concordants Eisenberg et coll., 1999 ; Hawi et coll., 2000 ; Tahir et coll., 2000 ; Barr et coll., 1999).

Une autre enzyme est impliquée dans la régulation de l'élimination (entre autres) de la dopamine, la mono-amine-oxydase (MOA). De fait, des inhibiteurs de la mono-amine-oxydase (IMAO) sélectifs pourraient améliorer les hyperactifs (Findling et Dogin, 1998). Ainsi, un marqueur en DXS7, situé près du gène codant pour la MOA-A, a été testé (Jiang et coll., 1999), et présente une association fortement positive ($p < 0,001$) pour l'un des polymorphismes (157 pb). D'autres études sont bien entendu nécessaires.

Enfin, des études (Daly et coll., 1999) ont porté sur la dopamine-bêta-hydroxylase (DBH) montrant un excès franc de transmission (124 transmis *versus* 95 non transmis) de l'allèle 2 (T3386). En ce qui concerne le DRD5 (Daly et coll., 1999), l'allèle de 148 pb est également plus souvent transmis (90 transmis *versus* 54 non transmis).

Ces études réalisées sur des effectifs assez larges permettent de mesurer le risque attribuable aux différents polymorphismes des gènes candidats : 8 % pour le DAT1, 12 % pour le DBH et 20 % pour le D5. Cependant, il s'agit de résultats sur un seul échantillon donc non généralisables. Seule une méta-analyse des différentes études pourrait donner une idée du poids réel de ces marqueurs.

Il n'existe pas de résultats issus d'études de criblage du génome pour le moment, mais plusieurs études sont en cours.

En résumé, l'hyperactivité-déficit de l'attention est une pathologie avec une forte héritabilité (autour de 80 %), et vraisemblablement paucigénique (quelques gènes en cause et non une multitude). De plus, un des gènes (D4) participant (modestement) à la vulnérabilité du trouble semble a peu près

unanimement admis comme réellement impliqué. Même si la prédictibilité des polymorphismes incriminés est faible (RR = 3) et l'existence d'antécédents familiaux modestement informative (RR = 4), il est fort probable qu'une meilleure connaissance du phénotype hyperactivité et de ses dimensions tempéramentales, associée à une recherche sur l'interaction gène-environnement permettra une utilisation de la génétique plus pertinente pour la reconnaissance et la compréhension du trouble.

Autisme

L'autisme est une pathologie neuropsychiatrique sévère qui se caractérise par des anomalies perdurantes des relations sociales et du langage, souvent associées à des comportements répétitifs et stéréotypés. L'autisme est plus fréquent chez le garçon (3 à 4 garçons pour une fille) que chez la fille (Lord et coll., 1982).

Études familiales

Le risque dans la fratrie de sujets atteints est extrêmement élevé, de 50 à 100 fois supérieur à celui de la population générale (pour revue Smalley et coll., 1988). Néanmoins, étant donné qu'il s'agit d'une pathologie relativement rare (2-5/10 000), la fréquence d'atteinte de la fratrie reste relativement modeste : 3 % comme on le voit dans le tableau 4.VI.

La fréquence moyenne d'atteinte des apparentés dans l'ensemble des études est exactement de 3,26 % pour 0 % dans les différentes populations contrôles. L'absence de sujet atteint dans la population contrôle ne permet pas de donner de risque relatif, mais, si l'on prend en considération la prévalence sur la vie de l'autisme (0,0003 %), le risque pour les apparentés est bien augmenté d'environ 100 fois pour la même maladie. La proximité familiale des apparentés (Szatmari et coll., 1998), a aussi un impact puisque le risque d'autisme est de 2,2 % (IC95 % [1,1-3,3]) pour la fratrie, 0,18 % pour les apparentés au deuxième degré (IC95 % [0,03-3,33]) et enfin de 0,12 % pour les apparentés au troisième degré (IC95 % [0,01-0,23 %]). Une décroissance aussi brutale dans le risque des apparentés est en général en faveur de l'existence de plusieurs gènes impliqués dans la pathologie.

L'agrégation familiale pourrait être due à l'importance des facteurs génétiques impliqués, ce dont témoignent les études de jumeaux.

Les études de jumeaux permettent une estimation intéressante de l'héritabilité du trouble. Néanmoins, leur portée a été critiquée dans l'autisme du fait d'une surreprésentation hypothétique de l'autisme chez les enfants issus de grossesse gémellaire (Gillberg et coll., 1990), même s'il semble que cette hypothèse soit peu vérifiée (Bailey et coll., 1995). De même, peu de données

Tableau 4.VI : Études d'agrégation familiale de l'autisme

Références	Sujets autistes (N)	Apparentés des enfants autistes atteints		Apparentés de sujets contrôles atteints	
		N	Fréquence (%)	N	Fréquence (%)
August et coll., 1981	41		3,00	15 trisomies 21	0
Tsai et coll., 1981	102		2,00		
Baird et August, 1985	29		5,90		
DeLong et Dwyer, 1988	51	8/1 929	0,40		
Ritvo et coll., 1989	233	48/554	8,60		
Piven et coll., 1990	37	2/67	3,00		
Jorde et coll., 1991	209	1/754	0,13		
Gillberg et coll., 1992	35		5,90	51 sains	0
Szatmari et coll., 1993	52		5,30	13 trisomies 21	0
Bolton et coll., 1994	99		5,80	36 trisomies 21	0
Pickles et coll., 1995	99	0/731	0,00	36 trisomies 21 0/138	0
Szatmari et coll., 1995	52	4/987	0,40	13 trisomies 21 et 20 prématurés	0
Boutin et coll., 1997	49	1/156	2,00	16 MR	0

MR : *mentally retarded*

rapprochent l'autisme d'éventuels facteurs survenant durant la grossesse ou l'accouchement et ayant un possible impact sur le développement de l'enfant. Ainsi, les études *post mortem* d'enfants autistes ne montrent pas de lésions comme celles que l'on retrouve dans les lésions périnatales (Williams et coll., 1980 ; Bauman, 1991 ; Bailey et coll., 1993a et b, 1995). On peut donc estimer que les études de jumeaux sont assez informatives (tableau 4.VII).

Tableau 4.VII : Études de jumeaux dans l'autisme

Références	Phénotype	Jumeaux MZ		Jumeaux DZ	
		N	Concordance (%)	N	Concordance (%)
Folstein et Rutter, 1977a et b	Autisme	11	36	10	0
	Trouble cognitif		82		10
Steffenburg et coll., 1989	Autisme	11	91	10	0
	Trouble cognitif		91		30
Bailey et coll., 1995*	Autisme	17	69	11	0
	Trouble cognitif		88		9

MZ : monozygotes ; DZ : dizygotes ; * nouvel échantillon seulement

Les taux de concordance entre jumeaux monozygotes (MZ) et jumeaux dizygotes (DZ) ne sont pas sans poser quelques questions sur le poids réel des facteurs génétiques : si la maladie est monogénique, on s'attend à 50 % de concordance chez les dizygotes, et non pas 0 % comme dans la plupart des études. Plusieurs hypothèses peuvent être formulées.

On a tout d'abord aisément éliminé la notion d'une consanguinité à la base de ces résultats sur l'analyse de quelques familles extraites d'un isolat génétique (De braekeleer et coll., 1996).

Il peut s'agir tout d'abord d'un trait complexe (plus que d'une entité unique) impliquant plusieurs loci (Risch, 1990). Cette hypothèse est assez étayée par l'augmentation majeure du risque d'autisme chez les apparentés (fratrie ou jumeaux DZ) de sujets atteints, ce qui est plus proche d'un modèle multifactoriel que d'un modèle mendélien. De plus, le fait que la prévalence de l'autisme dans la fratrie des sujets atteints augmente en même temps que la sévérité du trouble du proposant (Bolton et coll., 1994) est en faveur d'une pathologie à plusieurs loci.

Enfin, la différence considérable de concordance entre MZ et DZ est en faveur d'un modèle épistatique (les monozygotes partageant toutes les interactions entre les différents gènes).

L'ensemble de ces données doit donc amener à la conclusion que, malgré les scores d'héritabilité considérables de l'autisme (autour de 80 % à 90 %), il ne s'agit pas d'une entité homogène, mais que plusieurs gènes (en interaction) sont impliqués. Ce concept oligogénique renvoie à un nombre de gènes compris entre 2-3 et jusqu'à 20-50.

Le spectre phénotypique (qui concerne l'autisme) génétiquement déterminé n'est pas encore connu. On sait qu'une hétérogénéité phénotypique est très vraisemblable, mais relativement modeste. Il semble clair que les symptômes cognitifs au cœur du diagnostic d'autisme (langage, social et vie imaginative) soient attachés (de manière autonome) à ce phénotype, ainsi que des symptômes plus spécifiques tels que la fluence verbale, la planification des tâches. Les déficits d'exécution de tâches se rapportant aux fonctions exécutives sont retrouvés en excès chez les apparentés d'enfants autistes (Hugues et coll., 1999). Les différents symptômes retrouvés en excès chez les sujets apparentés à un enfant autiste posent le problème du phénotype transmis. Une analyse en composante principale semble plutôt en faveur d'un trait continu lié à plusieurs gènes en interaction, les variations phénotypiques chez les apparentés s'expliquant par un niveau de sévérité variable du proposant plutôt que par des phénotypes distincts (Pickles et coll., 1995). Ce trait peut par ailleurs être une variation d'un trait retrouvé dans la population générale (Piven et coll., 1994).

158 En dehors des symptômes du spectre autiste, la fréquence des autres troubles psychiatriques chez les apparentés a aussi amené à poser la question du lien

entre l'autisme et les autres pathologies psychiatriques de l'enfant, surtout la dépression et les troubles anxieux (TOC et phobie sociale) (tableau 4.VIII).

Tableau 4.VIII : Coagrégation de l'autisme avec les autres troubles thymiques et anxieux (fréquence d'atteinte)

Références	Fréquence d'atteinte de l'autisme (%)							
	Sujets				Contrôles			
	TP	TBP	TOC	EDM	TP	TBP	TOC	EDM
DeLong et Nohria, 1994	0,2	3,3		5,5				
Bolton et coll., 1998		1,4	1,4	20,0		0,0	0,0	5,7
Piven et coll., 1991	3,7	1,2		27,2	0,0	0,0		14,8
Smalley et coll., 1995	3,1	1,2		32,3	6,8	0,0		19,2

TP : trouble panique ; TBP : trouble bipolaire ; TOC : trouble obsessionnel compulsif ; EDM : épisode dépressif majeur.

Les premières pathologies recherchées ont concerné le trouble obsessionnel compulsif, du fait de la psychorigidité et de la présence de comportements répétitifs dans cette pathologie, assez proches de ce que l'on peut observer dans l'autisme. Les résultats sont peu concluants. Si l'on trouve un excès de TOC chez les apparentés d'enfants autistes par rapport aux sujets contrôles dans l'étude de Bolton et coll. (1998), cette fréquence est néanmoins proche de celle observée dans la population générale (1 %). De plus, les symptômes « obsession » ou « compulsion » (en dehors du diagnostic de TOC) ne sont pas significativement augmentés chez les apparentés d'enfants autistes (Bailey et coll., 1995), mais, pour certains auteurs, le trait rigidité pourrait être présent jusqu'à chez 50 % des parents d'enfants autistes (Piven et coll., 1997).

La présence d'un excès de troubles anxieux chez les apparentés d'enfants autistes (Piven et coll., 1991) et plus spécifiquement de phobie sociale (Smalley et coll., 1995) n'a pas été retrouvée dans d'autres études (Bolton et coll., 1998 ; Piven et coll., 1991).

Un excès de maladie maniaco-dépressive chez les apparentés d'enfants autistes mis en évidence dans deux études (DeLong et Dwyer, 1988 ; DeLong et Nohria, 1994) n'a pas été retrouvé dans plusieurs études standardisées (Piven, Chase et coll., 1991 ; Smalley et coll., 1995 ; Bolton et coll., 1998). En revanche, l'augmentation de troubles thymiques (tout-venant) chez les apparentés a été plusieurs fois rapportée (Piven et coll., 1991 ; Smalley et coll., 1995 ; Bolton et coll., 1998). On pourrait concevoir un lien entre dépressions chez les apparentés et sévérité de la maladie de l'enfant (retentissement indirect), mais cette hypothèse (dépression secondaire) est néanmoins peu étayée. Par exemple, les troubles thymiques débutent fréquemment avant la naissance de l'enfant (Smalley et coll., 1988 ; Piven et coll., 1994) et une

association directe entre dépression et présence de symptôme autistique (chez les apparentés) n'a pas été montrée (Bolton et coll., 1994 ; Piven et Palmer, 1999).

Enfin, malgré quelques résultats positifs, il semble qu'on ne puisse pas impliquer les autres troubles psychiatriques dans le spectre de l'autisme, et notamment la schizophrénie et l'alcoolisme (Piven et coll., 1991 ; Smalley et coll., 1995 ; Bolton et coll., 1998), les tics (Comings et Comings, 1991 ; Bolton et coll., 1998) ou l'anorexie mentale (Piven et coll., 1991 ; Smalley et coll., 1995 ; Bolton et coll., 1998).

La génétique moléculaire semble une approche prometteuse au vu de l'héritabilité considérable.

Gènes candidats

Un des premiers candidats testés a été le gène *Harvey-Ras-1* (*HRAS-1*), codant pour une GTPase intracellulaire, et donc impliqué dans la transmission du signal des récepteurs couplés à la protéine G. La première étude positive (excès de l'allèle B2) portait sur 50 malades *versus* 50 sujets contrôles (Hérault et coll., 1993) et fut répliquée par la même équipe sur un échantillon plus large en utilisant un deuxième marqueur (Hérault et coll., 1995). Une autre étude sur une population américaine a aussi mis en évidence une distribution génotypique non similaire chez autistes et témoins (Comings et coll., 1996b), mais l'association avec l'allèle initialement incriminé n'était pas retrouvée. Étant donné qu'il s'agit d'un VNTR (*Variable number of tandem repeats*), c'est-à-dire d'une région d'ADN présentant une grande variabilité (et le gène fournissant donc de nombreux allèles), un résultat par chance ne peut être éliminé.

Quelques autres gènes candidats ont été analysés dans l'autisme. Le NF1 (*Neurofibromatosis type 1*) est impliqué dans les neurofibromatoses de type 1, pathologie retrouvée 100 à 200 fois plus fréquemment chez les enfants autistes que ne le voudrait le hasard (Gillberg et Forsell, 1984). Ce gène étudié dans l'autisme ne montre pas de différence de distribution par rapport aux témoins, en dehors d'un allèle rare présent chez 4 sur 85 enfants atteints et chez aucun sur 90 sujets contrôles. Cet allèle trouvé chez des enfants présentant un trouble autistique sévère et associé à des troubles moteurs, pourrait représenter un gène de vulnérabilité présent dans un tout petit groupe de malades (Mbarek et coll., 1999).

Les nombreux polymorphismes du HLA (antigènes tissulaires) ont été analysés chez les enfants autistes. Une association HLA-DR β 1 de la troisième région hypervariable de ce gène (Warren et coll., 1996) a été mise en évidence. Cette étude montre que les haplotypes DR β 1* 0401, DR β 1* 0404, DR β 1* 0404 et DR *0101 sont présents chez 23 (46 %) des 50 enfants autistes contre 6 (7,5 %) des 79 témoins. Le risque qu'il s'agisse d'un résultat par chance est augmenté du fait du (très) grand nombre d'allèles possibles.

Enfin, un haplotype comprenant deux marqueurs du gène codant pour le transporteur de la sérotonine (5HTT) semble transmis en excès chez des enfants autistes (Cook et coll., 1997a ; Klauck et coll., 1997). Mais, ces deux études ne donnent que des liaisons modérées sans réelle significativité. De plus, d'autres études ont cherché un excès de transmission de l'allèle « S » du 5HTT chez les autistes sans pouvoir le repérer (Maestrini et coll., 1999).

Régions candidates

Si les gènes candidats sont actuellement peu nombreux et faiblement étayés, la recherche de régions candidates pourrait être plus fructueuse pour fournir des pistes.

La surreprésentation des garçons dans l'autisme a tout naturellement orienté les études sur les chromosomes sexuels, bien que pour certaines familles une transmission par un gène unique localisé sur ce chromosome soit exclue (passage par le père à un garçon atteint) (Hallmayer et coll., 1996b). L'X fragile a été considéré pendant un certain temps comme devant être systématiquement recherché chez les autistes du fait de liens spécifiques. Une revue systématique de la littérature publiée entre 1983 et 1994 (Dykens et Volkmar, 1997) montre que les 17 études réalisées sur le sujet trouvent un X fragile dans 0 % à 16 % (moyenne 4 %) des cas. Ainsi, la très grande majorité des sujets autistes n'ont pas d'anomalie des chromosomes sexuels. À l'inverse, si l'on considère les enfants ayant un syndrome de l'X fragile, 5 % à 60 % d'entre eux ont également un diagnostic d'autisme d'après les 14 études réalisées entre 1982 et 1990. Néanmoins, il faut souligner la difficulté d'évaluer le trouble autistique chez des enfants ayant un retard mental parfois sévère, réduisant l'intérêt de ce type de comorbidité pour certains auteurs (Feinstein et Reiss, 1998). Deux criblages des différents marqueurs du chromosome X ont de plus permis d'éliminer la possibilité qu'il existe un gène majeur situé sur cette région du génome (Hallmayer et coll., 1994 ; Hallmayer et coll., 1996a). Il reste la recherche non focalisée de nouveaux marqueurs sur l'ensemble du génome.

Dans cette optique, plusieurs auteurs ont repéré des anomalies du chromosome 15 plus fréquentes chez des enfants autistes (Gillberg et coll., 1991a et b ; Baker et coll., 1994 ; Bunday et coll., 1994 ; Hotopf et Bolton, 1995 ; Flejter et coll., 1996). La région est intéressante parce qu'elle est impliquée dans les syndromes de Prader-Willi et d'Angelman, maladies neurodégénératives. Le « *South Carolina autism project* » a recherché la fréquence de cette anomalie chez 100 patients autistes (Schroer et coll., 1998). Les anomalies du chromosome 15 semblent bien les plus fréquentes (4 %), touchant essentiellement la partie centromérique du bras long. Les sujets ayant cette anomalie caryotypique se distinguent néanmoins du reste de la population de malades par un retard mental plus sévère et des crises d'épilepsie. Dans l'approche inverse (partant du caryotype vers le phénotype), la revue de la littérature montre que l'autisme est présent chez 7 % des enfants ayant une duplication inversée du

chromosome 15 (Schroer et coll., 1998). Cette région été considérée comme encore plus intéressante lorsque Cook et coll. (1997b) ont montré la transmission d'une anomalie caryotypique (idi(15)) d'une mère à ses deux enfants atteints et pas à son seul fils sain. La région comprend une répétition du segment 15q11-q13. On notera que cette duplication n'a pu être repérée que grâce à une analyse initiale de génétique moléculaire (3 allèles au lieu de 2). La plupart des études caryotypiques n'auraient pas pu voir ce type d'anomalie. Une partie des caryotypes considérés comme normaux ne le sont donc pas toujours.

Un travail récent (Warburton et coll., 2000) a montré que deux enfants autistes qui avaient en commun une translocation du chromosome 7 présentaient une cassure localisée en 7q31.3. Plusieurs auteurs se sont donc penchés sur cette région. De fait, le gène à la base de la cassure sur le chromosome 7 intitulé RAY1 (Vincent et coll., 2000) ne semble pas révéler de polymorphismes spécifiquement présents dans une série de 27 autistes.

Criblage du génome

Une autre approche consiste à cribler le génome (sur des régions plus ou moins grandes) avec des marqueurs régulièrement espacés pour repérer un excès de transmission, des parents à l'enfant atteint, d'un segment chromosomique (haplotype) porteur d'un allèle de vulnérabilité. Forts des résultats précédents, Cook et coll. (1998) ont focalisé leurs recherches sur le 15q à partir de 9 marqueurs informatifs, et ont montré un excès de transmission (*Transmission disequilibrium test*, TDT) d'une région comprenant le gène codant pour le récepteur GABA-A (sous-unité B3). Mais, une équipe indépendante n'a pu répliquer ces résultats (Maestrini et coll., 1999).

La première étude du genre fut publiée par le Consortium international sur l'étude de génétique moléculaire de l'autisme¹ (*International molecular genetic study of autism consortium*) à partir de 100 familles ayant (pour la plupart) plusieurs membres atteints. Elle a permis d'établir une carte assez dense de 354 microsatellites, un en moyenne tous les 10 centi-Morgan (cM). Sur cet échantillon de « sibpaires » (fratrie avec deux atteints), seules deux régions étaient compatibles avec un excès de transmission aux sujets atteints : le bras long du chromosome 7 (7q) (MLS = 2,53) ; le bras court du chromosome 16 (16p) (MLS = 1,51). Ces deux régions contiennent plusieurs gènes candidats, mais le plus intéressant reste la recherche d'une répllication indépendante.

Une étude française (Philippe et coll., 1999) sur 51 familles multiplex (264 marqueurs microsatellites) européennes a utilisé aussi la technique des sibpairs : des sujets de la même fratrie qui se ressemblent pour la maladie, se ressemblent-ils aussi, plus que ne le voudrait le hasard, pour le génotype

incriminé ? Si plusieurs régions sont potentiellement impliquées, les régions des chromosomes 7q, 15q et 16 p semblent bien liées au phénotype autisme, quoique ce lien soit de faible intensité. Les régions apparaissant les plus liées au phénotype dans cette étude sont localisées sur les chromosomes 6q, 18q et 19p.

Un autre grand groupe de travail collaboratif (Risch et coll., 1999) a effectué son propre criblage du génome chez 97 familles multiplex, à partir de 519 marqueurs². Les analyses, qui ne retrouvent pas les résultats précédents, sont plutôt en faveur du rôle significatif d'un marqueur localisé sur le chromosome 1 (D1S1631). Il est intéressant de noter que les frères et sœurs atteints de cet échantillon se ressemblent en moyenne plus souvent pour l'ensemble des génotypes testés (plus de 500) que les frères et sœurs dont un seul est atteint. Ce type de résultat est en faveur d'un assez grand nombre de gènes de vulnérabilité en cause. Les auteurs ont ainsi estimé après modélisation de leur échantillon que le nombre de gènes impliqués devait être compris entre 3 et 20, avec de très vraisemblables interactions entre ces gènes.

L'équipe internationale *Collaborative linkage study of autism* (Barrett et coll., 1999) a analysé 75 familles ayant plusieurs frères ou sœurs atteints, à partir de l'évaluation de 400 marqueurs (en moyenne tous les 9 cM). Trois régions semblent impliquées, deux sur le chromosome 13 (en fait deux régions voisines) et une sur le chromosome 7 ; ce dernier résultat est compatible avec les résultats obtenus par le Consortium.

Des résultats intéressants, mais partiels, sont actuellement publiés sur les chromosomes 1, 2, 3, 7, 18 et 20, et notamment sur les 7q (Ashley-Koch et coll., 1999) et 15q (Bass et coll., 2000).

Une étude portant sur 17 familles multiplex d'une population finlandaise (Auranen et coll., 2000) ne montre aucun élément en faveur de l'implication des régions préalablement suspectées (mais pas d'exclusion de liaison non plus). Une région très modérément positive existe sur le chromosome 1p (D1S1675 et D1S534).

Comme on le voit, les différentes régions incriminées ne sont pas identiques (tableau 4.IX). Un certain nombre d'études ont pourtant impliqué, à différents niveaux, le chromosome 7q. Un centiMorgan (cM) représentant un million de paires de bases, on peut tout juste noter une convergence de quelques régions spécifiques, sans réel empiètement. Cette partie du chromosome 7 devient néanmoins intéressante puisque plusieurs études l'ont trouvée impliquée dans l'autisme (Turner et coll., 2000).

La convergence relative de ces résultats soulève néanmoins plusieurs questions : s'agit-il de résultats par chance ? Cette hypothèse est assez faible puisque la majorité des études de criblage ont trouvé au moins une même

2. [http : //www.-cap.stanford.edu/research/syndromes_disorders /autism/genetics.html](http://www.-cap.stanford.edu/research/syndromes_disorders /autism/genetics.html)

Tableau 4.IX : Régions du chromosome 7 incriminées

Références	cM	Marqueur	Score de vraisemblance
CLSA (Barrett et coll., 1999)	104,0	D7S1813	2,20
Fisher et coll., 1998	125,8	CFTR*	
Ashley-Koch et coll., 1999	130,8	D7S2527	1,77
Philippe et coll., 1999	135,3		0,83
Ashley-Koch et coll., 1999	137,7	D7S640	2,01
Risch et coll., 1999	139,3	D7S1804	0,93
Auranen et coll., 2000	139,3	D7S1804	0,00
IMGSAC, 1998	144,7		2,53
Risch et coll., 1999	149,6	D7S684	0,63
CLSA (Barrett et coll., 1999)	150,0	GATA32C12	0,80

* gène régulateur de la conductance transmembranaire dans la mucoviscidose, gène impliqué dans les troubles du langage ; CLSA : *collaborative linkage study of autism* ; IMGSAC : *International molecular genetic study of autism consortium*

région impliquée. Néanmoins, les effectifs de ces études étant relativement faibles (du fait de la rareté de l'autisme), les résultats dus à la chance ne peuvent être totalement éliminés. Existe-t-il plusieurs loci impliqués sur la même partie du chromosome 7q ? L'implication très vraisemblable de multiples gènes est compatible avec cette possibilité. Un seul et même locus peut-il être à la source des différentes régions plus ou moins précisément touchées par les études de criblage ? L'affinement du criblage de ces régions et l'étude de nouveaux échantillons devraient permettre de mieux peser ces différentes éventualités.

En résumé, l'autisme est une pathologie complexe et multifactorielle, pour laquelle le rôle des facteurs génétiques est considérable (80 % à 90 %). Le fait d'avoir un apparenté atteint augmente le risque d'un facteur 100 pour le reste de la fratrie. Néanmoins, vu la faible fréquence de la pathologie dans la population générale, le risque individuel des apparentés au premier degré reste modéré (1 % à 5 %). La fratrie (présente ou à venir) d'un premier enfant autiste peut néanmoins être assez clairement considérée comme à risque. La surveillance pourrait être plus axée sur les symptômes prémorbides (langage, contact visuel...) afin de faciliter une prise en charge la plus précoce possible.

La coagrégation familiale des autres troubles psychiatriques (TOC, troubles thymiques, phobies sociales) ne semble pas utilisable dans le dépistage de l'autisme tant le lien étiologique est faible.

Plusieurs pathologies génétiques semblent clairement à risque accru d'autisme (X fragile, sclérose tubéreuse...), mais il n'est pas sûr que des facteurs génétiques communs soient en cause. La présence de ces anomalies doit de toute façon faire rechercher plus spécifiquement un trouble autistique.

Enfin, le repérage de polymorphismes génétiques d'individus à risque n'est pas encore utilisable puisque aucun gène ne peut être considéré comme clairement impliqué, même pour un rôle minime. Plusieurs régions caryotypiques pourraient contenir des gènes de vulnérabilité (15p et 7q notamment), régions dans lesquelles il existe de fortes chances de trouver des gènes impliqués. Néanmoins, ceux-ci sont inconnus pour le moment.

Troubles de l'humeur

Le rôle des facteurs génétiques dans les troubles de l'humeur est bien connu (estimés à environ 30 % à 50 % de la variance totale), mais porte essentiellement sur l'adulte. Plusieurs travaux ont néanmoins pu repérer les spécificités des troubles de l'humeur apparaissant chez l'enfant et l'adolescent.

Études familiales

Il est généralement estimé que le poids des facteurs génétiques est plus marqué dans les dépressions précoces que dans les dépressions tardives chez l'adulte. En revanche, chez les enfants, les facteurs génétiques seraient plus marqués avec l'avancée en âge (Plomin et Nesselroade, 1990 ; Thapar et McGuffin, 1994).

Mesure du poids des facteurs génétiques

L'étude de Thapar et McGuffin (1994) a ainsi montré que le poids des facteurs génétiques devenait significativement supérieur à 0 pour les âges de début d'une dépression au-delà de 11 ans, avec 78 % pour les 12-16 ans, 48 % pour les 8 à 16 ans et 18 % entre 8 et 11 ans. Une étude portant spécifiquement sur l'âge de début des jumeaux montre en effet que, si le poids des facteurs génétiques est non détectable sur des débuts très précoces (entre 4 et 6 ans...), il représente déjà quasiment 50 % pour la tranche d'âge de 7 à 12 ans (Muray et Sines, 1996). Pour les enfants dont l'âge de début est entre 9 et 18 ans, l'héritabilité a été estimée à 34 % dans une autre étude (Rende et coll., 1993) portant sur l'analyse quantitative des symptômes dépressifs. Ces dernières données sont assez proches du travail d'Eley et coll. (1998). On notera d'ailleurs que le poids des facteurs génétiques semble assez stable quel que soit le seuil considéré pour générer un diagnostic (Eley et coll., 1998), impliquant que l'approche dimensionnelle ou catégorielle de la dépression ne change que peu le poids des facteurs génétiques.

Une étude portant sur les symptômes dépressifs d'une cohorte de 200 jumeaux (Pike et coll., 1996 ; Pike et Plomin, 1996) montre une corrélation plus forte chez les monozygotes (64 %) que chez les dizygotes (25 %), ce qui est en faveur d'un rôle important des facteurs génétiques (78 %).

Les études d'adoption semblent en contradiction avec ces résultats. La première étude de Van den Oord et coll. (1994), qui comparait les fratries élevées

ou non dans la même famille éducative, n'est pas en faveur de l'existence de facteurs génétiques. L'étude d'Eley et coll. (1998) va dans le même sens puisque la corrélation mère-enfant pour les troubles thymiques est faible et similaire que les enfants soient adoptés ou non, que la cotation soit réalisée par la mère (0,05 pour mère-enfant biologique et 0,13 pour mère-enfant adopté) ou par l'enfant (0,04 pour mère-enfant biologique et 0,01 pour mère-enfant adopté).

Il est rare de trouver une telle différence entre étude de jumeaux et d'adoption, mais cela s'explique aussi probablement par la grande variété du poids des facteurs génétiques en fonction des âges de début. Ces différences se retrouvent d'ailleurs aussi pour la concentration familiale selon l'âge de début de la dépression du proposant. À nouveau on voit apparaître une évolution biphasique du poids des facteurs génétiques, il est modéré pour les dépressions débutant chez le jeune enfant, croissant ensuite en même temps que l'âge de début, puis moindre vers l'âge adulte (tableau 4.X).

Tableau 4.X : Concentration familiale des troubles de l'humeur selon l'âge de début du proposant

Référence	Âge du proposant (ans)	Atteinte (UP) des apparentés au 1 ^{er} degré (%)
Livingston et coll., 1985	6-12	24
Puig-Antich et coll., 1989	6-12	34
Harrington et coll., 1993	6-16	47
Mitchell et coll., 1989	7-17	49
Goodyer et coll., 1993	11-16	68
Williamson et coll., 1995	moyenne = 15	25
Kutcher et Marton, 1991	13-19	50

UP : trouble dépressif unipolaire (dépression récurrente)

Enfants de parents déprimés

Il est noté que les enfants de parents souffrant de dépression ont un risque plus élevé de dépression que le reste de la population générale. La cohorte de Myrna Weissman fait référence (Weissman et coll., 1984, 1986, 1987, 1997) pour cette analyse. Un excès de morbidité est repéré dans la descendance de parents ayant souffert d'une dépression, par rapport à des enfants sans parents atteints. Le risque de dépression chez ces enfants « à risque » est 2,5 fois plus important. Plus de 80 % de cette population présentera au moins un trouble thymique sur la vie, constituant en cela une vraie population à risque (50 % d'épisodes dépressifs, 2 % de maladie maniaco-dépressive bipolaire). D'autres informations sont néanmoins tout aussi intéressantes. Ce groupe est aussi à risque (RR = 3) de troubles anxieux (phobies et trouble panique), d'alcoolodépendance (RR = 5) et de dépendance aux substances illicites (RR = 7). De

plus, l'âge de début des troubles discrimine assez spécifiquement ces enfants de parents déprimés.

En effet, lorsque la dépression débute avant l'âge de 15 ans, il existe une forte probabilité qu'il s'agisse d'un enfant appartenant au groupe de sujets à risque. De manière intéressante, ce résultat ne s'explique pas tellement par un mode d'apparition particulier et spécifique de l'âge de début chez les enfants de parents déprimés, mais plutôt par une augmentation globale de la fréquence d'atteinte qui se répercute également dans les âges les plus précoces. On constate que la moyenne d'âge de début du trouble est similaire dans les deux groupes, si l'on a suffisamment de recul pour repérer les dépressions à début tardif. En revanche, l'âge de début des dépressions parentales (précoce *versus* tardif) est associé à des *patterns* différents d'âge de début de dépression chez les enfants (Wickramaratne et Weissman, 1998), y compris à un excès de comorbidité psychiatrique (Rende et coll., 1997). Une autre étude, fondée sur l'analyse des apparentés d'adolescents déprimés (Kovacs et coll., 1997), montre que les mères d'adolescents déprimés ont un âge de début plus précoce de dépression (27 ans) que les mères déprimées ayant des enfants avec une autre pathologie psychiatrique (36 ans).

L'étude de Harrington (Harrington et coll., 1993) montre que la prévalence vie de dépression chez les apparentés de sujets ayant une dépression apparaissant durant l'enfance est significativement plus élevée que celle observée chez les apparentés du groupe contrôle (47 % *versus* 32 %). En revanche, si l'on compare des sujets avec un âge de début précoce *versus* tardif de dépression, l'agrégation familiale semble maximale pour les sujets ayant débuté leur trouble thymique dans l'enfance (Neuman et coll., 1997), même en tenant compte de l'effet cohorte (la dépression ayant tendance globalement à débiter de plus en plus précocement). De fait, s'il existe plusieurs sujets atteints dans une même fratrie, on observe une corrélation intrafamiliale pour les âges de début de la pathologie chez les sujets (Leboyer et coll., 1998).

En résumé, les enfants de sujets déprimés ont une fréquence plus élevée de troubles thymiques (en dehors de la dysthymie). Les troubles dépressifs ne semblent pas différents des cas sporadiques (sans antécédents familiaux) en dehors d'une plus grande sévérité.

Concernant les enfants de parents atteints non de dépression, mais de trouble bipolaire, on repère un excès (21,4 % *versus* 4 %) de maladie maniaco-dépressive bipolaire (Todd et coll., 1996).

À partir d'adolescents déprimés, on peut identifier une agrégation familiale (25 % des premiers degrés *versus* 13 % dans la population contrôle) des troubles thymiques (Williamson et coll., 1995). Le risque d'apparition d'un trouble thymique chez les enfants de parents atteints de trouble thymique est multiplié par 1,45 (Kovacs et coll., 1997) par rapport au risque présenté par les enfants de parents ayant un trouble psychiatrique non thymique. L'analyse de la concentration familiale des troubles thymiques selon l'âge de début des

troubles ne permet pas de distinguer entre un début prépubère, postpubère ou à l'âge adulte montrant simplement qu'il existe une fréquence accrue (13 à 17 %) de dépression dans ces familles par rapport au groupe contrôle sans dépression (7 %). Ainsi, les dépressions présentent une agrégation familiale, que le début en soit précoce ou tardif. C'est plutôt l'âge de début précoce de la mère qui semble associé à un risque accru d'atteinte familiale.

Impact de l'âge de début des troubles thymiques : l'effet d'anticipation

L'existence d'un effet cohorte des dépressions (elles apparaissent de plus en plus précocement de manière générale) n'empêche pas d'observer un effet d'anticipation. Lorsqu'une pathologie s'aggrave de génération en génération (âge de début plus précoce et sévérité croissante), on parle d'effet épidémiologique d'anticipation. Cet effet a été observé dans sept maladies neurodégénératives, dont la myotonie dystrophique (Fleisher, 1918), le X fragile (Sherman et coll., 1985) ou la maladie de Huntington (Ridley et coll., 1988). Or, pour ces maladies, un type de mutation génétique particulier dit « mutation instable » a été mis en évidence. La mutation instable consiste, en fait, en la perte de la régulation du nombre de répétitions de triplets nucléotidiques. Plus le nombre de répétitions est important, plus la maladie est précoce et sévère.

L'existence d'un effet épidémiologique d'anticipation a été assez fréquemment mise en évidence pour les troubles bipolaires (McInnis et coll., 1993 ; Nylander et coll., 1994 ; Grigoroïu Serbanescu et coll., 1997) comme pour les dépressions unipolaires (Engström et coll., 1995). De plus, un effet d'empreinte génomique a aussi été évoqué, impliquant une transmission paternelle (Grigoroïu Serbanescu et coll., 1995 ; Grigoroïu Serbanescu et coll., 1997) ou maternelle (McMahon et coll., 1995) bien qu'indirectement. Cependant, ces études ont échoué dans la mise en évidence de ce type de mutation sur des populations à risque, que ce soit à l'aide de la technique d'amplification sélective (Zander et coll., 1998) des fragments à grand nombre de répétitions (RED pour *repeat expansion detection*) ou à l'aide d'un anticorps spécifique (Schürhoff et coll., 1997) capable de se fixer sur la protéine qui en découle (polyGlu). En revanche, des résultats légèrement positifs ont été publiés pour l'un des polymorphismes (répétitions de CAG) d'un locus situé dans la région commune aux chromosomes X et Y (ou pseudo-autosomique) sur le chromosome X (Hawi et coll., 1999). Néanmoins, le fait de trouver un segment trinuécléotidique en moyenne plus long dans une sous-population de malades bipolaires (sans tenir compte des transmissions intergénérationnelles de la mutation instable) ne peut être considéré comme un résultat définitif. Enfin, ces notions d'empreinte et d'anticipation ont été utilisées pour le repérage d'un excès de transmission de région génomique spécifique. Les données sur le chromosome 18 sont, à ce titre, intéressantes. À l'exception d'une étude (Donald et coll., 1997), quatre études ont trouvé un excès de transmission d'haplotypes situés sur ce chromosome lorsque l'origine du trouble dans la famille est paternelle (Stine et coll., 1995 ; Gershon et coll., 1996 ; Nöthen et coll., 1999 ; Turecki et coll., 1999). Une autre équipe semble avoir trouvé un

triplet localisé sur le chromosome 18 qui pourrait être associé au trouble bipolaire (Verheyen et coll., 1999b).

Problème du spectre phénotypique

Il est important de considérer le facteur de risque « antécédents familiaux » dans ces aspects multiples et non forcément spécifiques.

L'étude d'adoption de Cadoret et coll. (1996) sur les antécédents familiaux d'alcoolisme va dans ce sens. En effet, l'existence d'une mère biologique souffrant d'alcoolisme augmente le risque de dépression chez l'enfant adopté (par une autre famille), si d'autres facteurs sont présents (problèmes dans le foyer adoptif). La vulnérabilité génétique peut donc être croisée, et en interaction avec l'environnement. L'étude de l'équipe de Kendler (Prescott et coll., 2000) a récemment montré que les facteurs génétiques partagés dans la vulnérabilité à la dépression et à l'alcoololo-dépendance étaient non négligeables, surtout pour la femme.

Le diagnostic différentiel se pose parfois entre l'hyperactivité de l'enfant et un trouble maniaque, quoique ce diagnostic soit relativement rare chez l'enfant. Wozniak et coll., 1995 montrent une coagrégation de ces deux troubles chez des enfants ayant un accès maniaque durant l'enfance. Les enfants souffrant de troubles bipolaires ont en effet plus d'hyperactivité dans leurs apparentés (26 %) que le groupe contrôle (6 %).

Pour plusieurs auteurs, les comportements antisociaux de l'adolescent représentent une forme « externalisée » de dépression. Les études de jumeaux ont permis de montrer qu'une partie des facteurs génétiques impliqués dans ces deux troubles était commune (45 %) (Connor et coll., 1998). Ces résultats sont répliqués sur des données d'agrégation familiale (Stallings et coll., 1997).

Si l'existence d'un grand recouvrement entre les facteurs de risque de l'anxiété généralisée et la dépression est bien connue chez l'adulte (Kendler et coll., 1992a), il semble en être de même chez l'enfant (Thapar et McGuffin, 1997). Dans une population de 200 paires de jumeaux âgés de 8 à 16 ans, l'héritabilité estimée est importante pour les troubles thymiques (75 %) comme pour les troubles anxieux (59 %), et la vulnérabilité croisée de ces facteurs génétiques semble massive puisque 72 % des facteurs génétiques impliqués dans l'anxiété participent au déterminisme du trouble dépressif, alors que 39 % des facteurs génétiques impliqués dans les troubles dépressifs, participent au déterminisme du trouble anxieux.

Gènes candidats

À la suite d'une des toutes premières études de criblage du génome (Egeland et coll., 1987), le chromosome 11 a été suspecté comme portant un gène de vulnérabilité pour la maladie maniaco-dépressive bipolaire. Plusieurs publications ont renforcé le rôle potentiel du gène codant pour la tyrosine hydroxylase (TH), enzyme limitante de la chaîne des catécholamines (les traitements

antidépresseurs interviennent sur cette voie) (Leboyer et coll., 1990 ; Meloni et coll., 1995 ; Pérez de Castro et coll., 1995 ; Malafosse et coll., 1997) ; mais d'autres études, plus nombreuses (voir Malafosse et coll., 1997), ont montré l'absence de rôle déterminant de ce gène dans leurs populations. Ces résultats, hétérogènes et contradictoires, ne permettent pas de conclure. Cependant, si plusieurs travaux indépendants trouvent une association significative, ce résultat ne peut pas être complètement dû au hasard. Par ailleurs, si autant d'études négatives ont été publiées, c'est que le lien « polymorphisme génétique de la TH » et « maladie maniaco-dépressive » est probablement indirect et partiel. En effet, il faut tenir compte des limites de la stratégie cas-témoins (Gorwood et coll., 1999b).

La tryptophane hydroxylase (TPH) est une autre enzyme impliquée dans la voie métabolique de la sérotonine. Ce gène candidat a donc naturellement été étudié dans la maladie maniaco-dépressive bipolaire. L'un des polymorphismes génétiques de la TPH a été positivement associé à la maladie maniaco-dépressive (Bellivier et coll., 1998a), mais pas systématiquement (Kunugi et coll., 1999 ; Vincent et coll., 1999a ; Rietschel et coll., 2000). Il se pourrait que ce gène soit plus impliqué dans le risque suicidaire, ce comportement étant surreprésenté chez les patients souffrant de troubles thymiques, l'association serait alors indirecte. En effet, diverses études ont montré l'association du gène TPH avec le risque suicidaire ou l'agressivité (Abbar et coll., 1995 ; Mann et coll., 1997 ; Manuck et coll., 1999 ; Tsai et coll., 1999 ; Rotondo et coll., 1999 ; Paik et coll., 2000), mais pas de manière systématique (Furlong et coll., 1998 ; Bellivier et coll., 1998b ; Kunugi et coll., 1999), ou bien avec d'autres pathologies à fort risque suicidaire tel l'alcoolisme (Rotondo et coll., 1999). Le TPH rend donc bien compte du concept de gène candidat « modifiant le phénotype ». S'il n'a qu'un rôle modéré dans la vulnérabilité aux troubles thymiques, il pourrait en revanche augmenter le risque suicidaire dans des populations à risque, et l'effet retrouvé dans les troubles thymiques s'expliquerait *via* des comportements tels les comportements suicidaires.

Le dernier gène candidat de la voie sérotoninergique parmi les plus étudiés est le gène codant pour le transporteur de la sérotonine. Malgré la publication de quelques études positives (Bellivier et coll., 1998c), il semble que le 5-HTT ne soit que peu impliqué dans les troubles bipolaires (Lesch et coll., 1995 ; Gutierrez et coll., 1998), mais plutôt dans le risque suicidaire associé aux troubles thymiques (Du et coll., 1999 ; Bellivier et coll., 2000) comme dans d'autres pathologies à risque suicidaire élevé (Gorwood et coll., 2000).

De nombreux autres gènes candidats ont été étudiés, avec des résultats encore trop sporadiques pour que l'on puisse conclure sur leurs rôles réels.

Criblage du génome

170 Ces études portent exclusivement sur l'adulte, du fait de la visée essentiellement exploratrice de cette voie de recherche. Il peut en effet sembler plus

cohérent de rechercher les facteurs génétiques impliqués sur la plus grande population touchée par les troubles thymiques les plus sévères, c'est-à-dire les troubles bipolaires chez l'adulte jeune. Les régions les plus fréquemment impliquées sont récapitulées dans le tableau 4.XI, sans prétendre à l'exhaustivité.

Troubles anxieux

La présence de facteurs familiaux pour les troubles anxieux a été suspectée depuis longtemps, mais les auteurs faisaient référence à des syndromes ne recouvrant que partiellement ceux qui sont actuellement individualisés. Quels que soient les troubles anxieux, l'existence d'antécédent familial n'est pas systématique. Ainsi, en 1942, Brown estimait que l'« anxiété » était présente chez un parent sur cinq, et dans 12 % de la fratrie d'un malade souffrant d'anxiété, alors que les parents et les fratries de sujets contrôles en étaient indemnes. Slater, en 1943, trouvait 56,7 % d'antécédents familiaux chez les malades souffrant de « névrose d'angoisse ». Cohen et coll. (1951), regroupant sous le concept d'« asthénie neurocirculatoire » la névrose d'angoisse et le syndrome d'effort mirent en évidence plus de 30 % de sujets atteints parmi la fratrie des malades, contre 0,9 % dans la fratrie des sujets contrôles.

Études familiales

Selon une revue (Gorwood, 1998a), des études d'agrégation familiale du trouble panique (au total 780 malades et leurs 3 791 apparentés et 726 témoins et leurs 3 409 apparentés) la fréquence du trouble panique parmi les parents du premier degré d'un proposant atteint de trouble panique varie entre 3,8 % et 31,0 %, alors qu'elle est de 0,0 % à 4,2 % dans les populations contrôles (tableau 4.XII).

La surreprésentation de patients souffrant de trouble panique chez les apparentés de sujets atteints (10,7 %) par rapport à celle des populations témoins (1,4 %) témoigne d'une agrégation familiale du trouble panique. La différence de risque pour le trouble panique entre apparentés de sujets sains ou de sujets atteints est réelle (DR = 9,2 %), et le risque relatif majeur (RR = 7,41), c'est-à-dire que les apparentés de sujets atteints ont environ 7 fois plus de risques de développer un trouble panique que les sujets de la population générale.

Les études de jumeaux (tableau 4.XIII) sont aussi en faveur du poids significatif des facteurs génétiques dans la vulnérabilité au trouble panique, estimée autour de 40 % à 50 %.

Différentes études ont porté sur les facteurs de risque du trouble panique. L'étude de Kendler et coll. (1992b) montre que la perte précoce (séparation

Tableau 4.XI : Études de liaison dans la maladie maniaco-dépressive

Références	Localisation	Lod score*
Detera-Wadleigh et coll., 1999	1q32	2,67
Blackwood et coll., 1996	4p16	4,8
Adams et coll., 1998	4q35	3,57
Kelsoe et coll., 1996	5p15	1,76
Coon et coll., 1993	5q24-26	1,4
Ginns et coll., 1996	6p24	2,5
Rice et coll., 1997	6q	2
Detera-Wadleigh et coll., 1999	7q31	2,08
Liu et coll., 2001	13q32	
Foroud et coll., 2000	10	2,5
Egeland et coll., 1987	11p15	4,9
Jacobsen et coll., 1999	12q23	2,1
Morissette et coll., 1999	12q23-24	1,61
Ewald et coll., 1998	12q24	3,37
Ginns et coll., 1996	13q13	1,4
Stine et coll., 1997	13q14	1,12
Detera-Wadleigh et coll., 1999	13q32	3,5
Ginns et coll., 1996	15q11	1,1
Ewald et coll., 1995	16p13	2,7
Freimer et coll., 1996	18q22-23	> 1
Verheyen et coll., 1999a et b	18q	2,01
Stine et coll., 1995	18q	3,51
Balciuniene et coll., 1998	18q	0,69
De Bruyn et coll., 1996	18q23	1,18
Berrettini et coll., 1994	18p	2,38
Nöthen et coll., 1999	18p11.2	1,91
Detera-Wadleigh, 1999	18p11	2,32
Balciuniene et coll., 1998	18p	0,64
Straub et coll., 1994	21q22	3,4
Detera-Wadleigh et coll., 1996	21q	1,79
Detera-Wadleigh et coll., 1999	22q11	2,1
Pekkarinen et coll., 1995	Xq24-26	3,5
Stine et coll., 1997	Xq26-28	0,94
Mendlewicz et coll., 1987	Xq27	3,1
Lucotte et coll., 1992	Xq27	3,9
Jeffries et coll., 1993	Xq27	2,2
De Bruyn et coll., 1994	Xq27-28	0,95
Mendlewicz et coll., 1972	Xq28	13,4
Baron, 1977	Xq28	2,1
Del Zompo et coll., 1984	Xq28	1,5
Baron et coll., 1987	Xq28	7,5

* Le Lod score permet de déterminer si un allèle d'un polymorphisme ou une région chromosomique est transmis avec la maladie ; on estime que le marqueur et la maladie sont liés lorsque le Lod score est > 3.

Tableau 4.XII : Études contrôlées d'agrégation familiale du trouble panique (apparentés au premier degré) (d'après Gorwood, 1998a)

Références	Proposants		Apparentés du sujet proposant		Contrôles		Apparentés du sujet contrôle	
	N	Total	Atteints	%	N	Total	Atteints	%
Harris ¹ et coll., 1983	20	108	22	20,5	20	95	4	4,2
Kushner ⁷ et coll., 1992	19	167	29	17,4	29	237	11	4,0
Mendlewicz et coll., 1993	25	122	13	13,3	25	130	1	1,0
Noyes et coll., 1986	40	241	63	14,9	20	113	4	3,5
Goldstein et coll., 1997	107	583	53	9,0	45	255	3	1,2
Crowe et coll., 1983	41	278	48	17,3	41	262	5	1,8
Pauls ⁶ et coll., 1979	19	99	31	31,0	19	77	3	4,0
Leckman ⁴ et coll., 1983	22	133	5	3,8	82	521	0	0,0
Battaglia et coll., 1995	231	839	64	8	131	476	5	1,0
Bellodi ² et coll., 1993	127	564	45	8	15	59	1	1,7
Coryell ³ et coll., 1988a	11	45	3	6,7	244	883	11	1,2
Weissman ⁵ et coll., 1984	30	141	11	7,8	45	255	1	0,4
Reich et Yates, 1988	88	471	44	9,3	10	46	0	0,0

¹ : Trouble panique (TP) avec agoraphobie ; ² : sujets contrôles avec phobie sociale sans trouble panique ; ³ : sujets contrôles avec épisode dépressif majeur sans trouble panique ; ⁴ : proposants sélectionnés via un épisode dépressif majeur ; ⁵ : trouble panique sans dépression comorbide ; ⁶ : 36,8 % des proposants avec prolapsus de la valve mitrale ; ⁷ : sujets à coronaires normales

Tableau 4.XIII : Études de jumeaux et troubles anxieux

Références	Trouble	MZ		DZ	
		N	%	N	%
Skre et coll., 1993	TP	5/12	42,0	3/18	17,0
	TAG	3/5	60,0	1/7	14,0
Torgersen, 1990	TP	4/18	22,2	0/23	0,0
	TAG	2/12	17,0	4/20	20,0

TP : trouble panique ; TAG : trouble anxieux généralisé ; MZ : monozygotes ; DZ : dizygotes

parentale précoce ou décès d'un des deux parents) augmente significativement le risque de trouble panique, de phobie et de trouble anxieux généralisé, quoique ce facteur de stress n'explique qu'une petite partie de la susceptibilité individuelle à ces pathologies (1,5 % à 5,1 %). La recherche a aussi porté sur les abus sexuels dans l'enfance, qui semblent là aussi fournir un facteur de risque aspécifique pour les différents troubles anxieux (ainsi qu'addictifs et thymiques). Une étude récente montre (Kendler et coll., 2000) que les sujets ayant subi un abus sexuel dans l'enfance ont deux à trois fois plus de risque de trouble anxieux ou dépressif, avec un « effet-dose » pour la sévérité de l'agression.

L'étude de Davidson et coll. (1989) ne retrouve pas d'excès significatif de stress post-traumatique (PTSD pour *post-traumatic stress disorder*) chez les apparentés de vétérans du Viêtnam souffrant de ce trouble par rapport à une population témoin. Mais il est clair que pour exprimer un PTSD il faut avoir été exposé à une situation catastrophique au préalable. L'utilisation de la fréquence d'atteinte chez les apparentés de proposants souffrant de PTSD n'est donc pas très judicieuse, du moins si l'on ne prend pas en considération l'existence d'une exposition aux facteurs déclenchants.

L'étude génétique des pathologies multifactorielles montre fréquemment que les pathologies à début précoce ont des facteurs génétiques plus importants (ou plus apparents) que les pathologies à début plus tardif. Il est donc intéressant d'analyser l'impact des facteurs génétiques dans le trouble anxieux de type « anxiété de séparation », trouble anxieux précoce s'il en est, et suspecté comme étant à la base de nombreux troubles anxieux de l'âge adulte. L'étude de Silove et coll. (1995), sur 106 jumeaux monozygotes et 94 jumeaux dizygotes du même sexe montre que les facteurs génétiques participent pour 20 % à 35 % aux facteurs communs à l'anxiété de séparation et à l'anxiété (évaluée de manière globale), les facteurs génétiques spécifiques à l'une de ces deux pathologies étant relativement modérés, surtout chez les hommes. Ces résultats sont néanmoins assez éloignés des centres d'intérêt du clinicien puisqu'ils se rapportent à l'intensité du trait anxiété (de manière dimensionnelle) en population générale (donc sur des sujets essentiellement « sains ») et non aux taux de concordance chez des jumeaux atteints.

Les différentes phobies ont fait l'objet de diverses études, dont des études d'agrégation familiale (tableau 4.XIV).

Tableau 4.XIV : Études contrôlées d'agrégation familiale de différentes phobies

Références	Proposants		Apparentés du sujet proposant		Contrôles		Apparentés du sujet contrôle	
	N	Total	Atteints	%	N	Total	Atteints	%
Phobie sociale								
Fyer et coll., 1993	30	83	16	19,3	77	231	5	2,1
Reich et coll., 1972	17	76	5	6,6	10	46	1	2,2
Phobie simple								
Fyer et coll., 1995	15	49	15	31	38	119	13	11
Agoraphobie								
Harris et coll., 1983	20	117	10	8,6	20	95	4	4,2

Bellodi et coll (1993) ont analysé la prévalence sur la vie des troubles thymiques chez des malades souffrant de trouble panique avec phobie sociale. Parmi ces malades, 41 % ont présenté au moins une fois dans leur vie un

épisode dépressif majeur. L'analyse des familles des malades avec ou sans dépression comorbide permet de voir que les troubles paniques sont plus fréquemment retrouvés dans les familles de proposants souffrant de trouble panique pur (sans trouble thymique). De plus, il existe plus de cas de dépression dans les familles de proposants ayant eu au moins un épisode dépressif sur la vie. Cette étude tend à prouver qu'il existe une spécificité des facteurs génétiques prédisposant soit au trouble panique, soit aux troubles thymiques. L'étude de Fyer et coll. (1993) vient appuyer l'hypothèse d'une transmission spécifique de la phobie sociale (non comorbide) puisque la fréquence de la phobie sociale est plus élevée chez les apparentés de proposants souffrant de phobie sociale (16 %) que chez les apparentés de sujets contrôles (5 %). De plus, la fréquence des autres troubles anxieux (trouble phobique, phobie simple, trouble obsessionnel compulsif, trouble anxieux généralisé) n'est pas différente entre ces deux populations d'apparentés. Ces données semblent d'ailleurs tout aussi applicables aux phobies simples (Fyer et coll., 1990).

L'anxiété généralisée touche 5 % de la population. L'agrégation familiale est trouvée modérée, mais significative dans les études (tableau 4.XV).

Tableau 4.XV : Risque familial du trouble anxieux généralisé

Références	Proposants		Apparentés du sujet proposant		Contrôles		Apparentés du sujet contrôle	
	N	Total	Atteints	%	N	Total	Atteints	%
Noyes et coll., 1987	20	123	24	19,5	20	113	4	3,5
Mendlewicz et coll., 1993	25	102	8	8,9	25	130	2	1,9

Par la méthode d'analyse bivariée, Kendler et coll. (1992a) ont différencié et évalué le rôle des facteurs génétiques dans le déterminisme de la comorbidité trouble anxieux généralisé/trouble thymique à partir de 1 033 paires de jumeaux. Cette étude (basée sur la technique des corrélations tétrachoriques) amène à la conclusion suivante : les facteurs génétiques sont essentiellement similaires pour ces deux pathologies, ce sont les facteurs environnementaux qui contribuent à ce que les patients vulnérables expriment telle ou telle pathologie. La même équipe (Kendler et coll., 1995) a complété ce résultat pour les femmes, en montrant un lien entre phobie (dans leur ensemble) et trouble panique, pour les facteurs génétiques comme pour les facteurs environnementaux.

Un autre étude (Mendlewicz et coll., 1993) a analysé les parents de patients souffrant de trouble panique, par rapport aux parents de proposants souffrant de trouble anxieux généralisé (TAG) et de dépression majeure (DM). Ce travail, réalisé en Belgique, montre que les parents des proposants souffrant de trouble panique sont plus fréquemment atteints de trouble panique que les parents des deux autres groupes (TAG et DM). De plus, la fréquence du TAG

et de la DM n'était pas augmentée chez les parents des proposants souffrant respectivement de TAG et de DM. En Italie, Bellodi et coll. (1993) ont trouvé que le taux de troubles paniques était plus élevé chez les apparentés de sujet souffrant de trouble panique pur, par rapport aux apparentés de patients souffrant de trouble panique avec dépression, ou aux apparentés de patients souffrant de phobie sociale isolée. L'étude de Noyes et coll. (1987) qui a porté sur les sujets apparentés à des proposants souffrant de trouble anxieux généralisé, de trouble panique, ou de témoins sains montre cependant une certaine spécificité du TAG puisque 19,5 % des parents de TAG souffrent de la même pathologie, contre seulement 5,4 % ayant un trouble panique. En accord avec cela, l'étude de Martin et coll. (1988) menée chez des jumeaux, suggère que les symptômes du trouble panique semblent en partie sous l'influence de facteurs génétiques non impliqués dans les autres troubles anxieux.

Le travail de Coryell et coll. (1988) conforte la nécessité de distinguer les différentes entités diagnostiques des troubles thymiques et anxieux. Les apparentés de malades ont été analysés en comparant trois groupes de proposants : patients ayant souffert d'une dépression majeure avec attaques de panique, de dépression majeure sans attaques de panique et malades souffrant de trouble panique primaire avec dépression majeure secondaire. Le risque de trouble panique n'est pas augmenté chez les apparentés de patients souffrant de dépression, que ce soit avec (1,2 %) ou sans (1,2 %) attaques de panique durant les épisodes thymiques. Seuls les apparentés de malades souffrant de trouble panique, avec une dépression secondaire, ont un risque accru (6,7 %) de trouble panique.

Le phénotype « trouble obsessionnel compulsif » est classé parmi les troubles anxieux, mais il existe peu d'arguments pour affirmer que cette pathologie partage des gènes de vulnérabilité avec les autres troubles anxieux. Les études de concentration familiale sont convergentes (Pauls et coll., 1995 ; Nestadt et coll., 2000) et témoignent d'une forte agrégation familiale, surtout pour les débuts dans l'enfance (Nestadt et coll., 2000) (tableau 4.XVI).

Tableau 4.XVI : Risque familial du trouble obsessionnel compulsif

Références	Proposants		Apparentés du sujet proposant		Contrôles		Apparentés du sujet contrôle	
	N	Total	Atteints	%	N	Total	Atteints	%
Pauls et coll., 1995	100	47	466	10,3	33	2	113	1,9
Nestadt et coll., 2000	80	38	343	11,7	73	8	300	2,7

Néanmoins, les études récentes contrôlées sont congruentes pour souligner l'augmentation de fréquence du trouble chez les apparentés des proposants (Carey et Gottesman, 1981 ; Lenane et coll., 1990 ; Riddle et coll., 1990 ; Leonard et coll., 1992 ; Bellodi et coll., 1992 ; Black et coll., 1992 ; Pauls et

coll., 1995), et les études de jumeaux (Carey et Gottesman, 1981 ; Torgersen, 1983 ; Rasmussen et Tsuang, 1986 ; Andrews et coll., 1990a et b) montrent que le taux de concordance varie entre 53 % et 87 % chez les monozygotes, contre 22 % et 47 % chez les dizygotes.

L'ensemble de ces données plaide en faveur d'une individualisation des différents troubles anxieux. En revanche, la forte comorbidité des troubles anxieux avec les troubles thymiques pourrait être liée à un substratum génétique commun, au moins pour le TAG et la dépression majeure. La présence de facteurs familiaux, l'individualisation des troubles anxieux rendue plus aisée par les manuels diagnostiques et la relative spécificité génétique des troubles anxieux ont permis les premières études de génétique moléculaire dès les années 1980.

Gènes candidats

Mutchler et coll. (1990) ont recherché une liaison entre trouble panique et gène codant pour la tyrosine hydroxylase sur 14 familles ayant plusieurs atteints. Les résultats donnent un lod-score à $-4,55$, c'est-à-dire que les polymorphismes de ce gène ont 1 000 fois plus de chances d'être transmis indépendamment du phénotype trouble panique qu'en fonction de l'existence du trouble panique. Ce gène ne participe donc pas au déterminisme du trouble panique, selon le modèle proposé par les auteurs et sur l'échantillon testé. Crowe et coll. (1983) ont, quant à eux, cherché une liaison entre 26 familles ayant des sujets souffrant de trouble panique et 18 marqueurs génétiques. Un des marqueurs apparaît lié de manière significative avec le trouble panique : l' α -haptoglobuline, situé sur le bras long du chromosome 16. Le lod-score n'est pas très élevé (2,266), et ne répond d'ailleurs pas au seuil généralement considéré comme significatif (> 3). Devant ces premiers résultats positifs, les auteurs (Crowe et coll., 1990) ont réanalysé la transmission de l' α -haptoglobuline sur 10 nouvelles familles. Non seulement les résultats ne sont pas confirmés, mais cette nouvelle étude de liaison exclut fortement (lod-score = $-6,37$) l'hypothèse qu'un marqueur génétique du trouble panique se situe à proximité du gène codant pour l' α -haptoglobuline.

Des études sporadiques de génétique moléculaire ont eu lieu pour différents troubles anxieux, éliminant par exemple un rôle du gène codant pour le transporteur de la sérotonine ou le récepteur 5-HT_{2A} dans la phobie sociale (Stein et coll., 1998). Ces études ne sont pas encore suffisamment nombreuses pour permettre une évaluation de leur résultats. Le « tempérament anxieux » a en revanche fait l'objet d'études sérieuses.

Une mutation dans la partie promotrice du gène codant pour le transporteur de la sérotonine (5HTT, en 17q11.1-q12) pourrait avoir un rôle plus spécifique du fait d'un retentissement fonctionnel de cette mutation sur la concentration de transporteur dans la membrane post-synaptique (la présence d'un allèle muté réduisant significativement la synthèse du transporteur). Le travail

de Lesch et coll. (1996) a montré que l'allèle muté expliquait une (petite) partie de la variance interindividuelle du trait de personnalité « névrosisme », et plus précisément du trait « anxiété » qui en dépend, mesuré à l'aide du questionnaire de personnalité NEO (*Névrosisme-extraversion-ouverture*) et de l'inventaire de personnalité de Cattell (16-PF, pour *16 major personality factors*). Ce trait anxieux/névrosisme dépendant de l'allèle incriminé était corrélé au score de l'évitement de la douleur du TPQ (*Tridimensional personality questionnaire*) de Cloninger. Le poids de la mutation analysée dans l'explication du score d'anxiété est faible dans cette étude, expliquant 3 % à 4 % de la variation du score total, et 7 % à 9 % de la partie génétique de cette variance.

Le rôle exact de l'allèle délétère du gène codant pour le transporteur de la sérotonine est pour le moment inconnu, mais il s'avère être une piste de recherche intéressante dans la genèse des troubles anxieux, probablement plus que dans le repérage de troubles syndromiques.

Schizophrénie

Le rôle majeur des facteurs génétiques a été très rapidement repéré, en fait dès l'organisation de critères diagnostiques. En effet, Kraepelin avait initié des études sur l'« hérédité » dans la schizophrénie, travaux pris en charge par Rüdin. Il est donc logique que la schizophrénie ait la plus longue ancienneté dans les travaux génétiques en psychiatrie.

Études familiales

Comme pour l'essentiel des pathologies psychiatriques, c'est l'anamnèse familiale qui donne la meilleure notion du risque individuel (prédictivité du trouble en population générale), bien avant tout polymorphisme génétique. Néanmoins, l'information qui découle des antécédents familiaux est de puissance modérée (majorité de faux positifs et faux négatifs). Certains auteurs ont tout de même donné une évaluation du risque individuel selon le nombre d'apparentés informatifs et l'existence d'antécédents familiaux ou non de schizophrénie (tableau 4.XVII).

Les études réalisées en Europe entre 1967 et 1978 (Zerbin-Rüdin, 1967 ; Slater et Covie, 1971 ; Kay et Lindelius, 1970 ; Bleuler, 1978 ; voir Leboyer et coll., 1993 pour références) ont permis de constater que le risque global dans la fratrie d'un individu atteint est de 10 %, mais que ce risque augmente considérablement lorsqu'un parent est également atteint, 16,7 %, contre 9,6 % lorsqu'aucun des deux parents n'est atteint. Enfin, le risque de devenir schizophrène, lorsque l'un des deux parents est atteint, est de 12,8 %. À partir de 5 études réalisées entre 1923 et 1957 réunissant 65 couples de schizophrènes, Gottesman et Shields (1972) estiment à 46 % le risque de développer une schizophrénie pour un enfant de deux schizophrènes. Le risque de développer

Tableau 4.XVII : Risque individuel de schizophrénie selon les antécédents familiaux et le nombre d'apparentés atteints

Apparentés	Risque individuel (%)		
	Statut des parents		
	Sains	Un atteint	Tous deux atteints
Aucun	0,9	8,5	14,1
Un frère sain	0,9	7,6	36,5
Un frère atteint	6,7	18,7	45,9
Un frère atteint et un frère sain	6,2	16,6	41,9
Un frère malade, deux frères sains	5,5	14,8	38,9
Deux frères malades	14,5	27,8	50,6
Deux frères malades, un frère sain	13,3	25,0	46,4
Deux frères malades, deux frères sains	12,0	22,4	43,4

une schizophrénie est deux fois plus élevé dans la fratrie (10,1 %) ou chez les enfants (12,8 %) que chez les parents (5,6 %) d'un proposant schizophrène. Cette différence étant probablement due au faible taux de reproduction et de mariage des schizophrènes (Larson et Nyman, 1973). Néanmoins, ce risque varie en fonction de l'âge des parents et du type de pathologie schizophrénique (accru pour hébéphrénie et catatonie, moins important pour la forme paranoïde).

Plusieurs études (Guze et coll., 1983 ; Tsuang et coll., 1983 ; Kendler et coll., 1985a et b ; Baron et coll., 1985a ; Winokur et coll., 1985) réalisées, avec une grande rigueur méthodologique, entre 1980 et 1990 rapportent un risque plus élevé de développer une schizophrénie chez les parents de premier degré de schizophrènes comparés aux parents de témoins. Le pourcentage d'atteints parmi les parents de premier degré étant compris entre 4 % et 9 % alors qu'il n'est que de 0 % à 2 % chez les témoins. Trois études négatives (Pope et coll., 1982 ; Abrahams et Taylor, 1983 ; Coryell et Zimmerman, 1988) avaient une faible sensibilité et de petits échantillons.

La complexité de la définition des limites de la schizophrénie est illustrée par la mise en évidence, dans les familles de proposants schizophrènes, de parents présentant des troubles voisins de la schizophrénie. Baron et coll. (1983, 1985b) montrent que le risque morbide pour les personnalités schizotypiques est de 14,6 % dans la famille des schizophrènes et de 2,1 % chez les témoins, ces données ont été reproduites plusieurs fois (Silverman et coll., 1993 ; Kendler et Walsh, 1995 ; Li et coll., 1997). Quant au risque pour la personnalité paranoïaque, il est de 7,3 %, comparé à 2,7 % chez les témoins. Ces données tendent donc à confirmer l'existence d'un « spectre génétique de la schizophrénie » comprenant les personnalités schizotypiques et paranoïaques. Enfin, plus récemment Kendler et coll. (1986) ont suggéré d'élargir le spectre

de la schizophrénie aux troubles schizophréniformes et aux troubles schizo-affectifs. Si plusieurs entités diagnostiques se retrouvent dans le spectre familial de la schizophrénie, il semble que certaines caractéristiques cliniques de la schizophrénie soient aussi influencées par l'existence d'antécédents familiaux, dont notamment l'âge de début (Gorwood et coll., 1995) ou la chronicité des symptômes négatifs (Verdoux et coll., 1996).

Études de jumeaux

La concordance observée est, dans toutes les études, plus grande chez les monozygotes que les dizygotes, cette différence de concordance est en faveur de la participation de facteurs génétiques au déterminisme de la schizophrénie (tableau 4.XVIII).

Tableau 4.XVIII : Études de jumeaux sur la schizophrénie

Références	MZ		DZ	
	N	Concordance (%)	N	Concordance (%)
Luxenburger, 1928	19	58	13	0
Rosanoff et coll., 1934	41	61	53	13
Kallman, 1953	174	69	296	11
Slater et Shields, 1953	37	65	58	14
Inouye, 1963	58	59	20	15
Essen-Moller, 1970	11	64	27	15
Tienari, 1963	17	35	20	13
Kringlen, 1967	55	45	90	15
Fischer, 1973	21	56	41	27
Gottesman et Shields, 1972	22	58	33	12
Kendler et Robinette, 1983	164	31	268	7
Total	619	58	919	13

MZ : monozygotes ; DZ : dizygotes

On remarque néanmoins qu'il existe une grande hétérogénéité des taux de concordance d'une étude à l'autre puisque la concordance varie de 30 % à 65 % chez les monozygotes et de 5 % à 27 % chez les dizygotes. Si l'héritabilité est probablement assez stable pour la schizophrénie (autour de 40 % à 50 %), l'hétérogénéité des estimations renvoie à l'hétérogénéité de la maladie, selon les critères choisis, les lieux et méthodes de recrutement... Ainsi, en tenant compte d'un indice de gravité (hospitalisation du proposant durant les six derniers mois ou incapacité à travailler), la concordance chez les monozygotes dans le groupe sévèrement atteint est de 75 % alors que, dans le groupe moins sévèrement atteint, elle n'est que de 17 %.

Les études de jumeaux évoquent également une pénétrance incomplète, concept essentiel des pathologies polyfactorielles qui renvoie au fait que tous les sujets porteurs de gènes de vulnérabilité n'exprimeront pas forcément la maladie.

Ainsi, Gottesman et Bertelsen (1989) rapportent que le risque de devenir schizophrène parmi les descendants de jumeaux monozygotes est très similaire pour les 14 enfants nés de jumeaux schizophrènes (16,8 % \pm 6,6) et pour les 24 enfants nés de cojumeaux non schizophrènes (17,4 % \pm 7,7). Cela revient à dire que la fréquence de la schizophrénie dans la descendance de jumeaux monozygotes dont un seul est atteint est identique, que le père ou l'oncle soit atteint. Les facteurs génétiques communs à l'oncle et au père (puisque'ils sont jumeaux monozygotes) ont été transmis de la même manière à la descendance, mais certains sujets sont porteurs de gènes de vulnérabilité sans les exprimer.

Études d'adoption

L'étude de Kety et coll. (1975), la plus souvent citée, a comparé les apparentés biologiques et adoptifs de 33 sujets adoptés, devenus schizophrènes, à 33 adoptés non schizophrènes. Neuf pour cent des apparentés biologiques des sujets schizophrènes présentent des troubles appartenant au spectre de la schizophrénie contre 2 % des apparentés biologiques des sujets contrôles. La fréquence des troubles dans les familles adoptives ne révèle pas en revanche de différence significative (tableau 4.XIX).

Tableau 4.XIX : Études d'adoption dans la schizophrénie

Références	Fréquence de la schizophrénie (%)	
	Adoptés de mère schizophrène	Adoptés de sujets contrôles
Heston, 1970	10	0
Rosenthal, 1959	19	10
Tienari et coll., 1994	7	1
Total	12	4
	Parents biologiques	Parents adoptifs
Kety et coll., 1975	12	6
Wender et coll., 1977	19	11
Total	18	9

Gènes candidats

La recherche de gènes candidats peut s'appuyer sur les différences d'expressions protéiques dans des régions neurologiques d'intérêt, mais elle se fonde le plus souvent sur des données pharmacologiques.

Voie dopaminergique

Il s'agit bien sûr de la voie monoaminergique la plus étudiée, du fait d'une convergence d'évidence clinique, biologique, d'imagerie, de pharmacologie...

Le gène codant pour le récepteur dopaminergique D3 (DRD3) a été initialement impliqué, suite au travail de Crocq qui trouvait un excès d'homozygotie (1-1 ou 2-2) pour le polymorphisme *Ball* du DRD3 (Crocq et coll., 1992 ; Mant et coll., 1994). Les données ne furent pas toujours répliquées (Rietschel et coll., 1996 ; Tanaka et coll., 1996). Récemment, une équipe française a montré un excès d'homozygotie dans un sous-groupe de patients ayant eu des expériences avec les toxiques (Krebs et coll., 1998), données retrouvées dans les études du D3 chez les toxicomanes (Duaux et coll., 1998). Maziade et coll. (1997b) ont montré que l'association avec l'homozygotie était plutôt chez les patients schizophrènes ayant débuté la maladie tardivement et non chez ceux ayant débuté la maladie pendant l'enfance ou l'adolescence. Les conclusions des méta-analyses sur le rôle du DRD3 dans la schizophrénie sont hétérogènes (Dubertret et coll., 1998).

Le gène codant pour le récepteur D1, malgré une recherche spécifique de polymorphismes nouveaux, n'a pas montré d'association avec la schizophrénie (Cichon et coll., 1996).

Le gène codant pour le récepteur D4 ne semble pas associé à la schizophrénie selon les quelques études cas-témoins réalisées (Nanko et coll., 1993 ; Sommer et coll., 1993 ; Daniels et coll., 1994 ; Tanaka et coll., 1995). Il a pourtant un rôle important dans la méthylation phospholipidique induite par les agonistes dopaminergiques (Sharma et coll., 1999). Les travaux sur les gènes codant pour les récepteurs dopaminergiques D1, D2 et D4 analysés en série ont présenté des résultats essentiellement négatifs (Campion et coll., 1994).

Les catécholamines sont dégradées par une enzyme dénommée catéchol-O-méthyl-transférase (COMT). Près de 20 % à 25 % des sujets caucasiens ont une forme lente (thermolabile) de l'isoenzyme COMT correspondant à un polymorphisme génétique connu (Lotta et coll., 1995). En dehors des arguments liés aux anomalies caryotypiques (QS), ce gène pourrait être un bon gène candidat. Les études d'association cependant n'ont pas donné de résultats très positifs (Floderus et coll., 1981 ; Baron et coll., 1984), mais deux études de liaison semblent assez favorables à un effet mineur, mais néanmoins significatif (Li et coll., 1996a ; Kunugi et coll., 1997). La spécificité phénotypique reste néanmoins floue : Lachman et coll. (1996) ont trouvé une association avec l'allèle lent chez des sujets bipolaires, en particulier ceux à cycles rapides.

Le transporteur de la dopamine (DAT) participe à la régulation de la concentration de dopamine dans la fente intersynaptique. Maier et coll. (1996) n'ont pas montré d'association avec les polymorphismes du gène codant pour le DAT et, par ailleurs, les études de liaisons sur un échantillon de 50 familles sont en défaveur d'un rôle du DAT.

Récepteurs et transporteurs sérotoninergiques

La mCPP (m-chlorophénylpipérazine) peut induire des troubles psychotiques, et les antipsychotiques atypiques (comme par exemple la clozapine) sont les traitements pharmacologiques les plus efficaces de la schizophrénie. Ces traitements sont des antagonistes sérotoninergiques. Il existe une somme de données en faveur de l'implication d'anomalies de la voie sérotoninergique dans la schizophrénie (voir Lesch et Moess'ner, 1998). Hranilovic et coll. (2000) ont montré que l'un des allèles (segment contenant 12 répétitions) d'un des marqueurs (un VNTR intronique) du gène codant pour le transporteur de la sérotonine était plus souvent transmis aux sujets schizophrènes (184 fois) que non transmis (141 fois) (le hasard conduisant au partage 50/50). Néanmoins, certaines études sont négatives (Bonnet-Brilhault et coll., 1997).

Le gène codant pour le récepteur sérotoninergique 5-HT_{2A} a été de nombreuses fois évalué. Une association avec le polymorphisme situé dans le premier intron (T102C) a été retrouvée plusieurs fois (Erdmann et coll., 1996).

Enzyme mono-amine-oxydase

L'enzyme mono-amine-oxydase (MAO) participe à la dégradation de toutes les monoamines, et ce de manière non spécifique. Une étude a montré un excès d'un allèle (TG)₂₄ du gène codant pour l'enzyme MAO-B chez des sujets schizophrènes (Wei et Hemmings, 1999).

Récepteurs NMDA

Devant les effets psychotisants de la phencyclidine (PCP), antagoniste NMDA, les gènes codant pour les récepteurs aux acides aminés Glu et Asp pourraient être impliqués. Nishiguchi et coll. (2000) n'ont néanmoins pas montré d'association positive. Pour Riley et coll. (1997), il pourrait s'agir d'une interaction entre les différents gènes qui codent pour les récepteurs 1, 2c et 2b (et non le 2a).

Gènes des facteurs neurotrophiques

La neurotensine, qui dérive de la préneurotensine, se trouve colocalisée avec la dopamine et pourrait moduler la transmission de l'axe mono-aminergique. L'administration de neurotensine aurait ainsi des effets centraux assez proches de ceux observés avec l'administration d'antipsychotiques atypiques (Nemeroff, 1980). Néanmoins, Austin et coll. (2000) n'ont trouvé aucune association entre les différents polymorphismes génétiques révélés et une large population de malades schizophrènes.

De même un premier travail positif pour le *Ciliary neurotrophic factor* (CNTF) (Thome et coll., 1996) a été suivi de deux publications négatives (Nöthen et coll., 1996 ; Li et coll., 1996b).

Récepteurs adénosiques

Le récepteur adénosique A2a pourrait être impliqué dans le développement de la schizophrénie (Deckert et coll., 1997). La recherche de nouvelles mutations a montré que le variant 1083T était plus souvent présent chez les sujets schizophrènes que chez les témoins (Deckert et coll., 1997).

Récepteurs nicotinerigiques

L'onde P50 est une onde positive apparaissant 50 millisecondes après un stimulus sonore. Normalement, cette onde P50 ne se repère plus si le stimulus est à nouveau répété rapidement, témoignant d'un effet physiologique inhibiteur. La déficience d'un effet filtre chez les schizophrènes (*gating theory*) expliquerait pour certains les phénomènes hallucinatoires auditifs. En effet, les cognitions internes n'étant plus reconnues comme familières et anodines seraient traitées avec la même intensité à chaque répétition, d'où la perception hallucinatoire. La capacité d'inhibition semble en effet déficiente chez les schizophrènes, avec une bonne spécificité et une bonne sensibilité. Ce trait (non-disparition de la P50 à la répétition de tâche) peut être utilisé comme marqueur puisque l'anomalie de la P50 semble dépendre d'un gène majeur (transmission mendélienne du trait) et pourrait impliquer certains gènes candidats précis. En effet, plusieurs travaux montrent que les antagonistes des récepteurs nicotiniques $\alpha 7$ bloquent sélectivement l'inhibition de la réponse évoquée à la répétition de stimuli sonores. Une étude de liaison génétique a été réalisée pour la déficience de l'inhibition de la P50 et la schizophrénie, en testant 300 marqueurs régulièrement espacés sur le génome. Une tendance pour une liaison entre la schizophrénie et la région 15q14 (Freedman et coll., 1997) est évoquée et également entre l'anomalie à la P50 et cette même région. On sait maintenant le gène codant pour le récepteur nicotinique $\alpha 7$ se situe dans cette région.

Système immunitaire

Plusieurs études ont montré que les cytokines pro-inflammatoires étaient plus élevées chez les schizophrènes, qu'il s'agisse de l'interleukine IL-1 ou 6, ainsi que le TNF- α . Si chacun des polymorphismes génétiques de l'IL-1 β , IL-1 α , et du récepteur IL-1RA se distingue de manière non significative entre 50 sujets schizophrènes et 400 témoins, l'haplotype qui contient ces différents polymorphismes (puisque'ils sont situés dans la même région génomique) est très significativement différent entre ces deux populations (Katila et coll., 1999). Les quelques études HLA sont hétérogènes. Sasaki et coll. (1999) ont montré que certains antigènes du DR1 sont plus fréquents chez les sujets schizophrènes que chez les sujets sains, allant dans le même sens que le travail de Wright (1996).

Canaux calciques

184 Le travail de Chandy (1998) semblait indiquer un rôle du gène codant pour le canal calcique hSKCa3 (*Slow calcium-activated potassium channel type 3*) canal

permettant un effet d'hyperpolarisation sur le potentiel membranaire. Néanmoins, ce travail n'a pas été répliqué dans l'étude de Wittekindt et coll. (1999).

Autres voies de recherche

Si la schizophrénie est une démence précoce, pourquoi ne pas chercher les gènes impliqués dans la maladie d'Alzheimer dans la schizophrénie ? Zhu et coll. (1996) ne montrent néanmoins pas de différence de fréquence de l'allèle ApoE4 chez 100 schizophrènes *versus* 100 contrôles.

Le gène de la sclérose tubéreuse (TSC2) n'est pas non plus associé à la schizophrénie (Przkora et coll., 1998).

La superoxyde dismutase (SOD) participe à la lutte contre la neurotoxicité en métabolisant les radicaux libres (Hori et coll., 2000). Une étude a montré que l'un des polymorphismes du gène de la SOD était associé à un risque accru de dyskinésie tardive (Hori et coll., 2000). Il s'agirait donc d'un gène modificateur du phénotype plutôt que d'un gène de vulnérabilité.

Les gènes candidats peuvent aussi être analysés *via* les différences d'expression des diverses protéines dans des régions essentielles du cerveau. Les travaux de Edgar et coll. (2000) ont recherché les différences dans les protéines de l'hippocampe de 7 sujets schizophrènes décédés par rapport à 7 sujets contrôles décédés. Les trois protéines retrouvées sélectivement chez les sujets schizophrènes semblent partager une localisation sur le 6q, rendant cette région intéressante pour les analyses de criblage.

Mutations candidates

La variation du phénotype pris en considération peut avoir un impact sur l'estimation de l'héritabilité de la schizophrénie. Il est frappant de constater que les jumeaux ayant une forme sévère de schizophrénie sont plus souvent concordants que les jumeaux ayant une forme modérée, que l'on prenne en considération comme indice de sévérité la chronicité, la durée cumulative des hospitalisations, la récurrence des rechutes ou le niveau de fonctionnement social (Rosenthal, 1959 ; Inouye 1963 ; Kringlen, 1967 ; Gottesman et Shields, 1972). En effet, les jumeaux schizophrènes à forme sévère sont concordants dans 74 % à 86 % des cas, pour 17 % à 39 % chez les jumeaux schizophrènes à forme modérée. Le fait que les facteurs génétiques semblent avoir un poids plus important dans les formes les plus sévères est un phénomène classique dans les pathologies polyfactorielles ayant une composante génétique. Sigmund Freud disait d'ailleurs : « Je concède que la présence de l'hérédité est indispensable dans les cas graves des psychonévroses, mais je doute qu'elle soit nécessaire pour les cas légers » (Freud, 1896, *in Névrose, psychose et perversion*). Néanmoins, le rôle plus important des facteurs génétiques dans les formes sévères est aussi en faveur d'un mode d'héritabilité

particulier (les mutations instables) qui s'observe *via* un phénomène épidémiologique maintenant bien connu (l'anticipation). En effet, lorsqu'une pathologie s'aggrave de génération en génération (âge de début plus précoce et sévérité croissante), on parle d'effet épidémiologique d'anticipation. Cet effet a été observé dans 7 maladies neurodégénératives, dont la myotonie dystrophique (Fleisher, 1918), le X fragile (Sherman et coll., 1985) et la maladie de Huntington (Ridley et coll., 1988). Pour ces maladies, un type de mutation génétique particulier dit « mutation instable » a été mis en évidence qui consiste en la perte de la régulation du nombre de répétitions de triplets nucléotidiques. Plus le nombre de répétitions est important, plus la maladie est précoce et sévère. Les nombreux biais soulevés, et certainement présents, ne suffisent pas à expliquer à eux seuls cette aggravation de la pathologie de génération en génération (Gorwood et coll., 1996 ; Bassett et Husted, 1997). De nombreuses études ont ainsi pu montrer l'existence d'un effet d'anticipation épidémiologique dans les populations testées (Bassett et Honer, 1994 ; Chotai et coll., 1995 ; Gorwood et coll., 1996, 1997 ; Bassett et Husted, 1997 ; Ohara et coll., 1997 ; Husted et coll., 1998 ; Valero et coll., 1998 ; Yaw et coll., 1996). Certaines de ces études sont en faveur de l'existence d'un effet d'empreinte génomique, c'est-à-dire que l'effet d'anticipation passe spécifiquement et systématiquement par la lignée maternelle ou paternelle (Husted et coll., 1998 ; Ohara et coll., 1997 ; Valero et coll., 1998 ; Yaw et coll., 1996). L'implication d'un effet d'empreinte génomique n'est pas systématiquement attendue lorsqu'un effet d'anticipation est repéré, mais renforce la preuve d'une absence d'un biais de mesure.

L'existence d'un effet épidémiologique d'anticipation est maintenant à peu près admis, mais les causes de cet effet restent inconnues. Bien que d'autres facteurs puissent être en jeu (modifications séculaires de l'âge de début de la schizophrénie), l'implication de mutations instables, hypothèse la plus testée dans la schizophrénie, est étayée par plusieurs études qui ont montré que le nombre de triplets CAG/CTG était plus important chez les schizophrènes que chez des témoins (Morris et coll., 1995 ; O'Donovan et coll., 1995 ; O'Donovan et coll., 1996 ; Vincent et coll., 1996). On s'attend à ce que les répétitions de triplets soient les plus longues pour les pathologies à début très précoce, c'est-à-dire débutant dans l'enfance. Burgess et coll. (1998) de l'équipe de Rappaport ont, en effet, mis en évidence un excès de triplets chez des garçons (et non des filles) souffrant de schizophrénie avant l'âge de 12 ans. Le petit effectif (20 garçons schizophrènes en tout), l'absence de réplication et l'aspect aspécifique de la méthode RED font que ces résultats intéressants ne peuvent être considérés comme définitifs, d'autant que certaines études n'ont pas pu mettre en évidence de triplets plus longs chez les schizophrènes (Bowen et coll., 1996 ; Laurent et coll., 1998), mais les méthodes utilisées restent encore grossières, plus proches de la « pêche à la ligne » que d'une recherche focalisée et spécifique. Les rares études portant sur la recherche de triplets sur des gènes candidats spécifiques ont été négatives (Austin et coll., 1999 ; Vincent et coll., 1999b). Etant donné que seul un tiers du nombre total des triplets

CAG/CTG ont été identifiés chez l'homme (Gastier et coll., 1996), on peut penser que nous n'avons pas encore les moyens de repérer la mutation instable impliquée.

Régions candidates

Des données cliniques, épidémiologiques et cytogénétiques de la schizophrénie ont conduit à individualiser différentes régions géniques pouvant intervenir dans le processus schizophrénique.

Région pseudo-autosomique

Crow (1988) a émis l'hypothèse d'une localisation d'un gène candidat sur les chromosomes sexuels. En effet, si la schizophrénie atteint les deux sexes avec la même fréquence, l'expression de la maladie n'est pas la même chez l'homme et la femme. De plus, il existe une fréquence élevée d'anomalies des chromosomes sexuels chez les schizophrènes, et les aneuploïdies des chromosomes sexuels sont plus souvent associées à la présence du trait schizophrénie (DeLisi et Crow, 1985). Enfin, quand il existe plusieurs atteints dans une fratrie, ils sont plus souvent du même sexe que ne le voudrait le hasard. Cette dernière donnée a suggéré à Crow (1988) l'existence un gène pour la schizophrénie dans la région pseudo-autosomique des chromosomes sexuels. Les gènes localisés dans cette région se comportent en effet d'autant plus comme des gènes liés au sexe qu'ils sont proches du centromère (partie centrale des chromosomes), du fait de la rareté des *crossing-over*, et se comportent d'autant plus comme des gènes autosomiques qu'ils sont télomériques (partie distale des chromosomes), du fait du grand nombre de recombinaisons. Ainsi, théoriquement, non seulement tout gène pseudo-autosomique est transmis plus facilement aux descendants du même sexe (comme pour une maladie liée au sexe) quand le gène vient du côté du père (seul cas où les gamètes sont différents), mais, en plus, le taux de concordance pour le sexe de ces descendants atteints donnera des indications sur la position du gène potentiellement impliqué dans une maladie (Rouyer et coll., 1986).

Crow et coll. (1989) ont mis en évidence dans un échantillon de 120 paires de frères/sœurs (germains) atteints, un plus grand nombre de paires concordantes pour le sexe (15/20) quand la maladie vient du côté du père, que quand la maladie vient du côté de la mère (12/32).

Une équipe française a montré que certains marqueurs de la région pseudo-autosomique pouvaient être limités à la schizophrénie (d'Amato et coll., 1992 ; Gorwood et coll., 1992), bien qu'une augmentation de la taille de l'échantillon et de la densité des marqueurs utilisés ne réplique ce résultat que par les méthodes non paramétriques (d'Amato et coll., 1994). Néanmoins, une analyse de l'ensemble de la région n'a pas permis de trouver de liaison pour aucun des marqueurs utilisés sur un échantillon indépendant de sujets souffrant de schizophrénie (Maier et coll., 1995).

Pour Crow, cette région pseudo-autosomique pourrait être impliquée de l'asymétrie cérébrale, dont on sait qu'elle est moins marquée chez les sujets schizophrènes. Laval et coll. (1998) semblent confirmer cette hypothèse sur un large échantillon de familles.

Les anomalies caryotypiques fournissent parfois des régions d'intérêt, mais les analyses systématiques restent souvent négatives, qu'elles se fondent sur des sujets à risque tels ceux ayant de nombreux apparentés atteints (Gorwood et coll., 1991) ou sur des échantillons nationaux (Mors et coll., 1997). Une étude, portant plus spécifiquement sur les anomalies caryotypiques chez le schizophrène ayant un début de maladie durant l'enfance (Kumra et coll., 1998), montre que l'on peut retrouver jusqu'à 6 % d'anomalies des chromosomes sexuels dans ce type de population, les anomalies autosomiques semblant aussi être en excès dans cette population (Nicolson et coll., 1999). Les anomalies du nombre de chromosomes sont souvent associées à un QI plus faible, population dans laquelle le diagnostic de schizophrénie pourrait être surreprésenté (Gorwood et coll., 1991).

Chromosome 18

Une translocation en (18;21) (p11.1;p11.1) chez divers membres d'une même famille souffrant de retard mental et de schizophrénie a été publiée (Smith et coll., 1996). Une autre étude présentant ce même résultat (Mors et coll., 1997) soulignait cependant la rareté de cette anomalie caryotypique. Par ailleurs, plusieurs études de linkage sont en faveur d'une région de susceptibilité en 18p11.

22q11

L'association spécifique entre syndrome vélocardiofacial (pathologie liée à une délétion en 22q11) et schizophrénie semble maintenant bien acquise, on trouve jusqu'à 24 % de cas de schizophrénie chez les sujets porteurs de cette délétion caryotypique (Murphy et coll., 1999 ; Cohen et coll., 1999). De même, chez les sujets schizophrènes, la délétion du 22q11 semble surreprésentée (Usiskin et coll., 1999).

Le 22q11 comprend la partie du génome incluant le gène codant pour le récepteur à l'adénosine A2a (Deckert et coll., 1997), le gène codant pour le canal hSKCa3 (Joover et coll., 1999), mais surtout le COMT, gène candidat pour la schizophrénie. Une étude toute récente semble très solidement impliquer cette région chromosomique dans la vulnérabilité à la schizophrénie (Li et coll., 2000). La région du 22q11 représente donc une région candidate très intéressante pour la schizophrénie.

Criblage du génome

188 Les études de génétique moléculaire ont pourtant été bien décevantes. Même si des régions impliquées sont parfois similaires, il est difficile de parler de

réelle réplication. Le tableau 4.XX n'est pas exhaustif, mais reprend l'essentiel des études positives. On peut noter qu'à peu près tous les chromosomes ont été suspectés. En dehors de l'étude très récente sur le chromosome 1 avec un score de vraisemblance exceptionnel (de 6,5), l'évidence donnée par l'essentiel des études précédentes est modérée. Clairement, la recherche d'une interaction (épistatique) gène-gène et gène-environnement devient une priorité absolue, bien qu'augmentant le niveau de complexité de ces études.

Anorexie mentale

Les troubles du comportement alimentaire sont de fréquence et de gravité variables. La prévalence de l'anorexie mentale dans les pays dits « développés » est généralement autour de 1/1 000, avec dix fois plus de femmes que d'hommes souffrant de cette pathologie. Il s'agit d'une maladie sévère puisque le taux de mortalité est entre 10 % et 15 %, touchant, qui plus est, des femmes jeunes (Theander, 1970 ; Jones et coll., 1985 ; Szmukler, 1985 ; Hoek, 1993).

Études familiales

Les données épidémiologiques sont en faveur de la participation de facteurs familiaux dans le risque d'anorexie mentale. Ainsi, de nombreuses études ont montré que le risque de développer une anorexie mentale est d'autant plus important qu'il existe un sujet proche atteint dans la famille (Treasure et Holland, 1990). La concentration accrue d'anorexie mentale chez les apparentés de patientes anorexiques peut néanmoins avoir plusieurs explications. L'hypothèse que le risque plus élevé d'anorexie mentale dans les familles d'anorexiques soit expliqué par un plus grand nombre de facteurs génétiques en commun est souvent proposée. En effet, le risque sur la vie d'un parent au premier degré d'un patient anorexique est supérieur à celui attendu selon le hasard (environ 1/1 000), la fréquence d'atteinte des apparentés variant entre 1 % et 7 %. Crisp et coll. (1980) évaluent à 5 %-10 % la prévalence de l'anorexie mentale dans la fratrie d'une série consécutive de patients anorexiques. Par ailleurs, Garfinkel et coll. (1980) retiennent un diagnostic d'anorexie mentale chez 6,5 % des 437 frères et sœurs de 28 anorexiques mentales. Ces résultats sont proches de l'étude de Theander (1970) dénombant 6,6 % d'atteints parmi les apparentés de 94 proposants souffrant d'anorexie mentale. Hudson et coll. (1983) retrouvent, quant à eux, 4,14 % de sujets souffrant d'anorexie mentale à partir des apparentés au premier degré de 34 anorexiques (1983). Enfin, Morgan et Russel (1975) estiment que 10 % des 41 anorexiques évaluées ont des antécédents familiaux d'anorexie mentale.

Pour les études contrôlées, le risque sur la vie d'un parent au premier degré d'un patient anorexique ayant des troubles du comportement alimentaire est de 6 % *versus* 1 % chez les apparentés de témoins pour l'étude faisant référence en la matière (Gershon et coll., 1984).

Tableau 4.XX : Régions du génome pour lesquelles une liaison positive a été mise en évidence dans la schizophrénie

Références	Région	Lod score ¹
Brzustowicz et coll., 2000	1q21-22	6,50
Moises et coll.,1995b	2p	
DeLisi et coll.,1997	2p	
Levinson et coll., 1998	2q12-13	2,01
Pulver et coll.,1995	3p24-26	2,34
Coon et coll.,1994	4p	
DeLisi et coll.,1997	4p	
Silverman et coll., 1996	5p14.1-13.1	2,67 (partiel)
Straub et coll.,1997	5q 22-31	3,35
Schwab et coll., 1997	5q31	1,8
Straub et coll., 1995	6p24-22	3,51
Moises et coll., 1995b	6p23	
Schwab et coll., 1995a	6p23	2,2
Wildenauer et coll., 1996	6p21-23	2,2
Cao et coll., 1997	6q21-22.3	3,06 (NPL)
Maziade et coll.,1997a	6p24-22	0,86
Mowry et coll., 1995	6p24-22	0,34
Wang et coll., 1995	6	3,9
Pulver et coll., 1995	8p21-22	3,00
Kaufmann et coll., 1998	8p	
Straub et coll.,1997	8p	
Blouin et coll., 1998	8p21	3,19
Kendler et coll., 1996	8p22-21	2,52
Moises et coll., 1995b	9	
Levinson et coll., 1998	10q23	2,02
DeLisi et coll.,1997	10q	
Kaufmann et coll., 1998	10p	
Straub et coll.,1998	10p	
Straub et coll., 1998	10p15-11	1,95
Schwab et coll., 1998a	10p11-14	3,2 (NPL)
Faraone et coll., 1998	10p12-14	3,4 (NPL)
Maziade et coll., 1995 ²	11q21-22	3,41 (partiel)
Brzustowicz et coll., 1999	13q32	3,49
Pulver, 1994, 1995	13q	
DeLisi et coll.,1997	13q	
Blouin et coll., 1998	13q32	4,18 (NPL)
Brzustowicz et coll., 1999	13q32	4,42
Wildenauer et coll.,1996	18p	1,23
Schwab, 1998b	18p	3,1

Tableau 4.XX (suite)

Références	Région	Lod score ¹
Moises et coll., 1995b	20	
Moises et coll., 1995a	22q12	TDT + (p = 0,02)
Pulver, 1994, 1995	22q	
Gill et coll., 1996	22q	
Coon et coll., 1994	22q	
Kaufmann et coll., 1998	22q	
DeLisi et coll., 1997	22q	
Schwab et coll., 1995b	22q12-13	0,61
Wildenauer et coll., 1996	22q12-13	2,03
Dann et coll., 1997	Xp	
Wei et Hemmings, 2000 ³	Xp11	TDT (p < 0,001)

¹ : Le Lod score permet de déterminer si un allèle d'un polymorphisme ou une région chromosomique est transmis avec la maladie ; on estime que le marqueur et la maladie sont liés lorsque le Lod score est > 3 ; ² : gène candidat DRD2 ; ³ : gène candidat canal Ca²⁺ ; TDT : *transmission disequilibrium test* ; NPL : *nonparametric lod score*

D'une manière générale, toutes les études montrent un excès d'anorexie mentale chez les apparentés d'anorexiques par rapport aux apparentés sains, mise à part une seule qui ne rapporte aucun apparenté atteint, mais dans une population sans doute trop peu nombreuse (Logue et coll., 1989).

Il existe donc une concentration familiale supérieure d'anorexie mentale chez les apparentés de femmes anorexiques (101/718, soit 14,1 % pour les 6 études non contrôlées colligées) par rapport à ce qui est attendu selon le hasard (environ 1/1 000). De plus, les 7 études contrôlées (tableau 4.XXI) montrent une fréquence de 3,12 % chez les apparentés au premier degré de femmes anorexiques (40/1283) pour 0,2 % chez les apparentés au premier degré de femmes contrôles (4/1914).

Les données de concentration familiale ont aussi permis de mettre en question le phénotype considéré. En effet, la concentration familiale (Treasure et Holland, 1990) est d'autant plus forte chez les femmes anorexiques, et la concordance pour la maladie est d'autant plus fréquente chez les jumelles anorexiques, que l'on considère l'anorexie mentale avec une perte de poids majeure (moins de 15 kg/m²) et un début précoce (avant 17 ans). On a montré de plus que c'est l'anorexie restrictive (et non l'anorexie avec comportements boulimiques et vomissements provoqués) qui augmente significativement le risque d'anorexie mentale chez les apparentés (Gershon et coll., 1984). Enfin, des troubles du comportement alimentaire infracliniques sont souvent retrouvés chez les apparentés féminins des femmes anorexiques (Maloney et Shephard-Spiro, 1983).

Un des problèmes abordables dans les études de concentration familiale concerne la spécificité du spectre phénotypique, notamment pour ce qui

Tableau 4.XXI : Fréquence de l'anorexie mentale chez les apparentés de sujets anorexiques à partir des études contrôlées

Références	Anorexiques			Contrôles		
	Proposants	Apparentés atteints	%	Proposants	Apparentés atteints	%
Gershon et coll., 1984	24	2/99	2,0	43	0/265	0,0
Herpertz-Dahlmann, 1988	42	3/69	4,0	37	0/61	0,0
Logue et coll., 1989	17	0/132	0,0	13	0/107	0,0
Stern et coll., 1992	34	2/153	1,3	34	0/140	0,0
Strober et coll., 1985	60	6/60	10,0	95	3/95	3,2
Strober et coll., 1990	97	16/387	2,1	107	0/738	0,0
Lilenfeld et coll., 1998	26	1/93	1,1	44	0/190	0,0
Strober et coll., 2000	152	10/290	3,4	181	1/318	0,3

concerne les liens entre anorexie mentale, boulimie, dépression, psychose et alcoolisme. En effet, on peut envisager que les facteurs de prédisposition génétique ne soient pas spécifiques à ce trouble du comportement alimentaire. Certains auteurs ont pensé que l'anorexie mentale est une pathologie hétérogène et non une réelle entité (Kaye et Leigh, 1954), ou que l'anorexie mentale est constituée d'une constellation de symptômes d'origines psychopathologiques variées (Levy, 1938). Ces opinions sont confortées par la présence de nombreux troubles psychiatriques chez les apparentés d'anorexiques.

Certaines études ont ainsi repéré une concentration plus élevée chez les apparentés d'anorexiques, de psychoses (Hudson et coll., 1984), de troubles obsessionnel-compulsifs (Smart et coll., 1976), de phobies (Solyom et coll., 1983). Ces publications portent néanmoins sur un petit nombre de familles, et semblent plus applicables aux boulimiques qu'aux anorexiques de type restrictif pur. Elles n'ont de plus pas été répliquées ultérieurement sur des séries plus grandes (Theander, 1970 ; Strober et coll., 1982 ; Rivinus et coll., 1984 ; Herpertz-Dahlmann, 1988).

D'autres travaux ont analysé la fréquence d'un autre trouble du comportement alimentaire : la boulimie, faisant l'hypothèse qu'il s'agissait d'une autre facette d'un même trouble du comportement. Il ressort que la boulimie chez les apparentés de sujets anorexiques n'existe que lorsque ces derniers présentent des comportements boulimiques. Ainsi, dans le cas des anorexiques restrictives, il n'y aurait pas d'augmentation familiale de la fréquence de boulimie (Strober et coll., 1982 ; Rivinus et coll., 1984).

Un troisième type d'analyse a abordé le lien complexe entre dépression et anorexie mentale. En effet, de nombreux critères diagnostiques sont communs aux deux pathologies, tels la perte de l'appétit, la tristesse, les troubles du sommeil, la perte de la libido et des déficits de la concentration (Levy et

Dixon, 1985). De plus ces pathologies présentent une comorbidité importante : la fréquence de la dépression a été évaluée à 67 % dans une cohorte de patientes hospitalisées pour anorexie mentale (Halfon et coll., 1989). Enfin, des antidépresseurs auraient une efficacité sur certains cas publiés d'anorexiques mentales n'ayant pas de trouble thymique associé (Needleman et Waber, 1976 ; Moore, 1977 ; White et Schnaultz, 1977). D'autre part, le risque de troubles dépressifs semble accru dans les familles de sujets anorexiques. En effet, à l'exception de deux études (Theander ; 1970 ; Stern et coll., 1984), l'essentiel des travaux sur ce thème fait ressortir une augmentation de la fréquence (de deux à quatre fois) des troubles thymiques chez les apparentés au premier degré de sujets anorexiques ou boulimiques par rapport aux apparentés de sujets contrôles (Cantwell et coll., 1977 ; Winokur et coll., 1980 ; Gershon et coll., 1984 ; Hudson et coll., 1983 ; Rivinius et coll., 1984) (tableau 4.XXII).

Tableau 4.XXII : Fréquence des troubles thymiques chez les apparentés au premier degré de sujets anorexiques

Références	Nombre de proposant	Fréquence (%) d'atteinte chez les apparentés
Biederman et coll., 1985	38	16,2
Cantwell et coll., 1977	26	22,5
Gershon et coll., 1984	24	22,0
Herpertz-Dahlman, 1988	45	6,5
Hudson et coll., 1983	34	17,2
Lilenfeld et coll., 1998	26	15,5
Logue et coll., 1989	17	14,7
Rivinius et coll., 1984	40	16,0
Strober et coll., 1982	70	8,8
Theander, 1970	96	21,3
Winokur et coll., 1980	25	27,2

Leur impact sur le risque des troubles des comportements alimentaires est néanmoins complexe (et peut être indépendant) puisque seuls les sujets souffrant de troubles du comportement alimentaire avec comorbidité dépressive ont une augmentation du risque de trouble thymique chez les apparentés dans une étude récente et méthodologiquement bien construite (Lilenfeld et coll., 1998). En effet, d'après une étude de courbe de survie stratifiée selon la comorbidité thymique du proposant, la prise en considération de cette comorbidité fait disparaître l'excès de dépression chez les apparentés.

Néanmoins, la fréquence de l'anorexie mentale n'est pas plus élevée chez les apparentés de sujets ayant un trouble thymique que chez les apparentés de sujets contrôles. De plus, des antécédents familiaux de troubles thymiques

chez les sujets anorexiques semblent plus spécifiquement concerner les sujets ayant des troubles du comportement alimentaire anorexique avec trouble thymique associé (Biederman et coll., 1985 ; Strober et Katz, 1988). Ces derniers ont même montré que la fréquence plus élevée des troubles thymiques chez les apparentés d'anorexiques s'appliquait aux familles d'anorexiques avec comportements boulimiques, mais pas aux familles d'anorexiques de type restrictif pur. Le lien entre troubles thymiques et troubles du comportement pourrait donc intéresser plus spécifiquement la boulimie, et partiellement l'anorexie lorsqu'elle a une composante boulimique (Kasset et coll., 1989).

L'alcoolisme a été retrouvé plus fréquemment chez les apparentés de sujets souffrant de boulimie (11,9 %), et non d'anorexie mentale (4,8 %) (Treasure et Holland, 1990). Pyle et coll. estiment à 50 % l'existence d'antécédents familiaux au premier degré d'alcoolisme chez les boulimiques (1981). De leur côté, Stern et coll. (1984) mettent en évidence une augmentation significative de la fréquence de l'abus de substance(s) chez les apparentés de boulimiques par rapport aux apparentés de sujets contrôles. Le lien plus spécifique entre alcoolisme familial et boulimie semble confirmé par l'étude de Strober et coll. (1982) qui montre une augmentation de la fréquence de l'alcoolisme chez les apparentés de sujets anorexiques qui ont aussi des comportements boulimiques, et non chez les apparentés d'anorexiques de type purement restrictif. La fréquence de l'alcoolisme n'est d'ailleurs pas toujours plus élevée (9 %) chez les apparentés d'anorexiques quel qu'en soit le sous-type (Cantwell et coll., 1977). Pour Rivinus et coll. (1984), il n'y aurait pas plus d'abus de substance(s) dans les fratries de sujets anorexiques (12,6 %) que dans celles de sujets contrôles (14,6 %), ce que confirment Stern et coll. (1992) dans une étude ultérieure.

L'excès de boulimie, d'alcoolisme et de dépression, retrouvé dans différents travaux, semble plus spécifiquement présent dans les familles soit de boulimiques, soit de « boulimarexiques » (anorexie comorbide avec une boulimie). Les sujets anorexiques de type restrictif semblent avoir un poids familial plus en rapport avec un registre anorexique *stricto sensu*.

La question de l'identité des facteurs familiaux mis en jeu dans les comportements alimentaires normaux et pathologiques peut être posée. L'anorexie mentale peut être considérée comme une partie extrême dans la très grande diversité des comportements alimentaires. Plusieurs études ont analysé les motivations qui président au contrôle du poids corporel et au désir de maigrir, ainsi que les préoccupations concernant l'image corporelle dans les familles de femmes anorexiques. Rutherford et coll. (1993) ont ainsi évalué les scores à une échelle d'attitudes alimentaires (EAT) sur 250 jumelles extraites de la population générale pour évaluer le poids respectif des facteurs génétiques, environnementaux et familiaux non-génétiques. Selon ces auteurs, l'IMC (indice de masse corporelle) était expliqué à 64 % par les facteurs génétiques. De même, 41 % de la variance des scores à l'échelle des attitudes alimentaires étaient expliqués par ces facteurs. Les facteurs génétiques ont donc une part

explicative importante, à la fois dans le poids des patientes étudiées, et dans les modalités de leur comportement alimentaire. Notons que certaines dimensions, telles que « insatisfaction par rapport à son corps » et « désir de maigrir » sont plus spécifiquement dépendantes des facteurs génétiques (52 % et 44 % respectivement).

En reprenant de la manière la plus exhaustive possible l'ensemble des cas uniques (ou de petites séries de recrutement non systématique) de jumeaux publiés dans la littérature (soit 55 références mondiales, représentant 90 paires de jumeaux), on note (Kipman et coll., 1999) un taux de concordance plus élevé chez les jumeaux monozygotes (44 %, soit 29 paires concordantes pour un total de 66) que chez les jumeaux dizygotes (12,5 %, soit 3 paires concordantes pour un total de 24). Les études portant sur des séries de jumeaux de recrutement systématique sont en effet plus représentatives. L'étude de Holland et coll. (1984), qui fait référence, montre un net excès de concordance pour la maladie chez les jumelles anorexiques monozygotes (55 %) par rapport aux dizygotes (7 %). Les autres séries de jumeaux reflètent généralement la même tendance, et l'ensemble de ces études montre que, sur 95 paires de jumeaux monozygotes, 54 sont concordantes pour la maladie (soit 57 %), alors que sur les 79 paires de jumeaux dizygotes, seules 2 sont concordantes pour la maladie (soit 3 %) (tableau 4.XXIII).

Tableau 4.XXIII : Études contrôlées sur la concordance pour l'anorexie mentale chez des jumeaux monozygotes versus dizygotes

Références	MZ		DZ	
	N	Concordance (%)	N	Concordance (%)
Shepank, 1981	8	75	5	0
Holland et coll., 1984	25	56	20	5
Rutherford et coll., 1993	2	0	1	0
Waters et coll., 1990	5	0	6	0
Total	40	50	32	3

MZ : Monozygotes ; DZ : Dizygotes

Les études de jumeaux permettent aussi de repérer des spécificités phénotypiques. La description d'un cas unique souffrant d'anorexie mentale et ayant une sœur jumelle monozygote non atteinte peut en cela éclairer le problème (Gorwood et coll., 1998b). Cette sœur n'a jamais eu de diagnostic d'anorexie mentale (notamment pas d'épisode d'aménorrhée), mais souffre d'un trouble de l'image corporelle (impression continue d'être trop grosse, hypermaîtrise de l'apport calorique, régimes fréquents) et explique qu'ayant vu sa sœur perdre le contrôle de son poids au cours d'un régime trop sévère, elle s'empêche de descendre en dessous d'un certain poids afin de « ne pas risquer de faire

comme sa sœur, et de développer une anorexie ». Les jumelles non concordantes pour le diagnostic d'anorexie mentale pourraient en fait avoir des facteurs de prédisposition génétique en commun ne s'exprimant que dans certaines conditions (stress, régime...), témoignant d'une pénétrance variable de la maladie (tous les sujets ayant une prédisposition génétique n'expriment pas systématiquement la maladie).

L'analyse des différentes études de jumeaux permet d'évaluer l'importance de ces facteurs génétiques (McGuffin et Katz, 1986). Ainsi la cotransmission à un jumeau de l'anorexie mentale est évaluée dépendante pour 19 % de facteurs environnementaux communs, et pour 76 % de facteurs génétiques. Ces derniers semblent donc prédominer par rapport aux facteurs familiaux. Sur l'ensemble des cas publiés à ce jour (avec les limitations précitées en ce qui concerne leur validité et surtout leur représentativité), on peut estimer aux environs de 60 % l'héritabilité de l'anorexie mentale, si l'on considère une prévalence globale autour de 0,1 % dans la population générale.

Gènes candidats

L'avancée des connaissances sur les monoamines et d'autres neuromédiateurs permet de suspecter plusieurs pistes concernant les mécanismes physiopathologiques de l'anorexie mentale (Gorwood et coll., 1998c). Peuvent ainsi être considérés comme des gènes candidats ceux ayant un rôle dans le contrôle de l'appétit et de comportements hédoniques en rapport avec la prise de nourriture, tels que la cholécystokinine (Philip et coll., 1991), la sérotonine (Curzon, 1992) la dopamine (Barry et Klawans, 1976 ; Goodall et coll., 1987) et les endorphines (Mitchell et coll., 1986). Une des pistes la plus souvent envisagées pour la physiopathologie de l'anorexie mentale est celle de la sérotonine. Il est vrai que de nombreuses spécificités de cette monoamine l'impliquent plus ou moins directement dans les dimensions cliniques de l'anorexie mentale.

Un grand nombre d'études (Blundell et Hill, 1991 ; Curzon, 1992) ont montré que la sérotonine du système nerveux central joue un rôle important, voire primordial, dans le contrôle de l'appétit. On a ainsi démontré que la libération neuronale de sérotonine induite par la d-fenfluramine diminue à la fois l'appétit et le seuil de satiété (Hill et Blundell, 1990 ; Curzon, 1992 ; Goodall et coll., 1992). De plus, l'anorexie induite par la fenfluramine peut être neutralisée chez l'homme par la métergoline, un antagoniste non sélectif des récepteurs des classes 5-HT₁ et 5-HT₂ de la sérotonine, et la ritansérine, qui bloque les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} (Goodall et Silverstone, 1988). Plus récemment, Cowen et coll. (1996) ont montré qu'un régime hypocalorique (même modéré) provoquait une hypersensibilité des récepteurs postsynaptiques 5-HT_{2C}, probablement *via* une baisse de concentration sanguine du tryptophane, précurseur de la sérotonine. L'hypothèse du rôle majeur de la sérotonine dans l'anorexie mentale est d'autant plus intéressante que beaucoup de circuits sérotoninergiques montrent des variations selon le sexe

(*gender dimorphism*), notamment quant aux effets sur l'appétit. Ainsi, chez le rat, une perfusion continue de fenfluramine a un effet hypophagique plus important chez les femelles que chez les mâles (Rowland, 1986). De même, les effets hypophagiques du mCPP et du RU24969 (agoniste des récepteurs 5HT_{1B} postsynaptiques) sont plus importants chez la femelle (Haleem, 1988).

L'ensemble de ces données explique qu'une des toutes premières publications de génétique moléculaire ait testé les polymorphismes du gène codant pour l'enzyme limitante dans la synthèse de la sérotonine (Rotondo et coll., 1997). Récemment, une association significative entre anorexie mentale et un polymorphisme du gène codant pour le récepteur sérotoninergique 5-HT_{2A} a fait l'objet d'une publication (Collier et coll., 1997). Ce résultat prometteur a déjà été répliqué plusieurs fois, et semble particulièrement significatif dans un sous-groupe de sujets anorexiques avec une forte dimension obsessionnelle (Hinney et coll., 1997 ; Campbell, 1998 ; Enoch et coll., 1998 ; Sorbi et coll., 1998). La revue de l'ensemble de ces études (tableau 4.XXIV) montre un effet très significatif ($p < 0,001$), quoique modéré (OR = 1,5).

Tableau 4.XXIV : Études d'association sur le polymorphisme – 1438A/G du 5-HT_{2A} et l'anorexie mentale

Références	Fréquence de l'allèle – 1438/A			
	Sujets anorexiques		Contrôles	
	N	%	N	%
Collier et coll., 1997	83	51	73	41
Hinney et coll., 1997	79	40	86	43
Campbell et coll., 1998	146	48	127	42
Sorbi et coll., 1998	87	56	76	35
Enoch et coll., 1998 (expérience I)	69	51	50	36
Enoch et coll., 1998 (expérience II)	26	65	28	38
Ziegler et coll., 1999	46	29	102	30
Nacmias et coll., 1999	119	55	76	35
Total	655	49	618	38

En résumé, les travaux sur la génétique de l'anorexie sont très récents et largement étayés par les études d'agrégation familiale et de jumeaux. Les données sont néanmoins limitées par la rareté de la maladie. L'existence de deux protocoles internationaux (le « *Price foundation* » américain et le groupe « *Healthy eating* » européen) portant de manière sélective sur la génétique des troubles du comportement alimentaire devrait aider au rattrapage par rapport aux autres troubles psychiatriques.

Le groupe des troubles du comportement alimentaire est probablement un groupe hétérogène et complexe, les facteurs génétiques ne jouant un rôle que

sur certains troubles (au moins sur l'anorexie mentale restrictive) et plus spécifiquement sur quelques dimensions qui y sont rattachées (par exemple le perfectionnisme). Il est vraisemblable que les données de la génétique moléculaire permettront une meilleure compréhension des processus morbides en cause dans les troubles du comportement alimentaire en particulier pour l'anorexie mentale à forte héritabilité (70 %), à début précoce, et au retentissement sévère.

En conclusion, les pathologies mentales de l'enfant évoquées ici sont polyfactorielles. Les facteurs génétiques identifiés dans certains de ces troubles ne sont vraisemblablement pas directement responsables de leur apparition dans un lien de causalité linéaire, mais sont susceptibles d'agir sur le niveau de risque, les variations du seuil de vulnérabilité. Les facteurs génétiques peuvent avoir un impact à d'autres niveaux dans les pathologies mentales. Ainsi, il existe vraisemblablement des gènes « modificateurs du phénotype » responsables d'une modulation de la présentation du trouble lorsqu'il existe. Par exemple, des gènes peuvent expliquer en quoi une pathologie est plus sévère et plus précoce, ces gènes se retrouvant alors dans certaines formes de pathologies associées à certains symptômes spécifiques. Les facteurs génétiques peuvent également être impliqués dans les modalités de réponse au traitement (pharmacogénétique), bien que cette voie de recherche soit encore très peu développée pour les pathologies mentales de l'enfant.

La génétique est souvent assimilée au concept d'héritabilité, d'où vraisemblablement un certain nombre de confusions entre le déterminisme génétique des pathologies mentales de l'enfant (ce qui n'existe pas, puisque aucune pathologie ne peut entièrement être expliquée par un gène) et la présence de facteurs génétiques dans les variations interindividuelles du risque pour ces troubles (ce qui est le cas pour un grand nombre de pathologies mentales de l'enfant). L'héritabilité, c'est-à-dire le poids des facteurs génétiques, est néanmoins assez différente d'un trouble à l'autre. On estime généralement que l'héritabilité est majeure (plus de 80 %) pour l'autisme, importante (plus de 70 %) pour l'hyperactivité et l'anorexie mentale, moyenne (plus de 50 %) pour la schizophrénie et les troubles de l'humeur, surtout bipolaires, et enfin modérée pour les troubles anxieux, essentiellement le TOC et le trouble panique (avec plus de 30 % d'héritabilité).

Du fait de la complexité et de l'hétérogénéité des troubles mentaux de l'enfant, peu de gènes ont été impliqués de manière consensuelle, et le rôle des quelques gènes potentiellement en cause a un impact modéré sur le risque de troubles. Ainsi, l'un des polymorphismes du gène codant pour le D4 (récepteur dopaminergique D4) ne multiplie que par deux le risque d'hyperactivité avec déficit de l'attention selon une large méta-analyse de l'ensemble des études réalisées. L'identification de tels gènes n'autorise donc encore aucun diagnostic individuel.

Le criblage du génome est une stratégie différente qui recherche la cotransmission d'une pathologie et d'un segment chromatidique dans des familles où plusieurs sujets sont atteints (si une région chromosomique contient une mutation impliquée dans le trouble, on devrait la trouver plus souvent transmise des parents à l'enfant atteint, et non transmise des parents aux enfants non atteints). Cette technique ne semble pertinente que pour les pathologies à forte héritabilité et à faible hétérogénéité : elle est ainsi assez appropriée pour l'autisme, avec quelques résultats tout à fait intéressants notamment autour du bras long du chromosome 7.

Dans une optique pragmatique, il est clair que, pour le clinicien face à son patient, la recherche des facteurs génétiques se limite à l'évaluation de l'agrégation familiale du trouble (présence d'antécédents familiaux), ce qui reste nécessaire et souvent suffisant... en attendant que les progrès de la recherche autorisent enfin des évaluations plus approfondies.

BIBLIOGRAPHIE

- ABBAR M, COURTET P, AMADÉO S, CAER Y, MALLET J et coll. Suicidal behaviors and the tryptophan hydroxylase gene. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52** : 846-849
- ABRAHAMS R, TAYLOR M. The genetics of schizophrenia : A reassessment using modern criteria. *Am J Psychiatry* 1983, **140** : 171-175
- ADAMS LJ, MITCHELL PB, FIELDER SL, ROSSO A, DONALD JA, SCHOFIELD PR. A susceptibility locus for bipolar affective disorder on chromosome 4q35. *Am J Hum Genet.* 1998, **62** : 1084-91
- ANDERSON J, WILLIAMS S, MCGEE R, SILVA P. DSM-III disorders in preadolescent children : prevalence in a large sample from the general population. *Arch Gen Psychiatry* 1987, **44** : 69-76
- ANDREWS G, STEWART G, ALLEN R, HENDERSON A. The genetics of six neurotic disorders : a twin study. *J Affect Disorder* 1990a, **19** : 23-29
- ANDREWS G, STEWART G, MORRIS-YATES A, HOLT P, HENDERSON A. Evidence for a general neurotic syndrome. *Br J Psychiatry* 1990b, **157** : 6-12
- ASGHARI V, SHOOT S, VAN KATS S, OHARA K, JOVANOVIĆ V et coll. Dopamine D4 receptor repeat : analysis of different native and mutant forms of the human and rat genes. *Mol Pharmacol* 1994, **46** : 364-373
- ASGHARI V, SANYAL S, BUCHWALDT S, PATERSON A, JOVANOVIĆ V et coll. Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem* 1995, **65** : 1157-1165
- ASHLEY-KOCH A, WOLPERT CM, MENOLD MM, ZAEEM L, BASU S et coll. Genetic studies of autistic disorder and chromosome 7. *Genomics* 1999, **61** : 227-236
- AUGUST GJ, STEWART MA, TSAI L. The incidence of cognitive disabilities in the siblings of autistic children. *Br J Psychiatry.* 1981, **138** : 416-22

- AURANEN M, NIEMINEN T, MAJURI S, VANHALA R, PELTONEN L et coll. Analysis of autism susceptibility gene loci on chromosomes 1p, 4p, 6q, 7q, 13q, 15q, 16p, 17q, 19q and 22q I in finnish multiplex families. *mol Psychiatry* 2000, **5** : 320-322
- AUSTIN CP, HOLDER DJ, MA L, MIXSON LA, CASKEY CT. Mapping of hKCa3 to chromosome 1q21 and investigation of linkage of CAG repeat polymorphism to schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 261-266
- AUSTIN J, HOOGENDOORN B, BUCKLAND P, SPEIGHT G, CARDNO A et coll. Comparative sequencing of the proneurotensin gene and association studies in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 208-212
- BAILEY A, LUTHERT P, BOLTON P, LECOUEUR A, RUTTER M et coll. Autism is associated with megalencephaly. *Lancet* 1993a, **341** : 1225-1226
- BAILEY A, BOLTON P, BUTLER L, LECOUEUR A, MURPHY M et coll. Prevalence of the fragile X anomaly amongst autistic twins and singletons. *J Child Psychol Psychiatry* 1993b, **34** : 673-688
- BAILEY A, LECOUEUR A, GOTTESMAN I, BOLTON P, SIMONOFF E et coll. Autism as a strongly genetic disorder : evidence from a british twin study. *Psychol Med* 1995, **25** : 63-77
- BAIRD TD, AUGUST GJ. Familial heterogeneity in infantile autism. *J Autism Dev Disord* 1985, **15** : 315-21
- BAKER P, PIVEN J, SCHATZ S, PATIL S. Brief Report : Duplication of chromosome 15q 11-13 in two individuals with autistic disorder. *J Autism Dev Disord* 1994, **24** : 529-535
- BALCIUNIENE J, YUAN QP, ENGSTROM C, LINDBLAD K, NYLANDER PO et coll. Linkage analysis of candidate loci in families with recurrent major depression. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 162-168
- BARKLEY RA, DUPAUL GJ, MCMURRAY MB. Comprehensive evaluation of attention deficit disorder with and without hyperactivity as defined by research criteria. *J Consult Clin Psychol* 1990, **58** : 775-789
- BARON M. Linkage between an X-chromosome marker (deutan color blindness) and bipolar affective illness. Occurrence in the family of a lithium carbonate-responsive schizo-affective proband. *Arch Gen Psychiatry* 1977, **34** : 721-725
- BARON M, GRUEN R, ASNIS L, KANE J. Familial relatedness of schizophrenia and schizotypal states. *Am J Psychiatry* 1983, **140** : 1437-1442
- BARON M, GRUEN R, LEVITT M, HUNTER C, ASNIS L. Erythrocyte catechol O-methyltransferase activity in schizophrenia : analysis of family data. *Am J Psychiatry* 1984, **141** : 29-32
- BARON M, GRUEN R, RAINER JD, KANE J, ASNIS L, LORD S. A family study of schizophrenic and normal control probands : implications for the spectrum concept of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1985a, **142** : 447-455
- 200 BARON M, GRUEN R, ASNIS L, LORD S. Familial transmission of schizotypal and borderline personality disorders. *Am J Psychiatry* 1985b, **142** : 927-934

- BARON M, RISCH N, HAMBURGER R, MANDEL B, KUSHNER S et coll. Genetic linkage between X-chromosome markers and bipolar affective illness. *Nature* 1987, **326** : 289-92
- BARR C, WIGG K, MALONE M, SCHACHAR R, TANNOCK R et coll. Linkage study of catechol-O-methyltransferase and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 1999, **88** : 710-713
- BARR C, WIGG K, BLOOM S, SCHACHAR R, TANNOCK R et coll. Further evidence from haplotype analysis for linkage of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 262-267
- BARRETT S, BECK JC, BERNIER R, BISSON E, BRAUN TA et coll. An autosomal genomic screen for autism. *Am J Med Genet* 1999, **88** : 609-615 (<http://www.nemc.org/psych/autism1.htm>)
- BARRY VC, KLAWANS HL. On the role of dopamine in the pathophysiology of anorexia nervosa. *J Neural Transm* 1976, **38** : 107-122
- BASS MP, MENOLD MM, WOLPERT CM, DONNELLY SL, RAVAN SA et coll. Genetic studies in autistic disorder and chromosome 15. *Neurogenet* 2000, **4** : 219-226
- BASSETT AS, HONER WG. Evidence for anticipation in schizophrenia. *Am J Hum Genet* 1994, **54** : 864-870
- BASSETT A, HUSTED J. Anticipation or ascertainment bias in schizophrenia ? Penrose's familial mental illness sample. *Am J Hum Genet* 1997, **60** : 630-637
- BATTAGLIA M, BERTELLA S, POLITI E, BERNARDESCHI L, PERNA G et coll. Age at onset of panic disorder : influence of familial liability to the disease and of childhood separation anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 1362-1364
- BAUMAN M. Microscopic neuroanatomic abnormalities in autism. *Pediatrics* 1991, **87** : 791-796
- BELLIVIER F, LEBOYER M, COURTET P, BURESI C, BEAUFILS B et coll. Association between the tryptophane hydroxylase gene and manic-depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1998a, **55** : 33-37
- BELLIVIER F, SCHURHOFF F, NOSTEN-BERTRAND M, MALLET J, FEINGOLD J, LEBOYER M. Methodological problems in meta-analysis of association studies between bipolar affective disorders and the tyrosine hydroxylase gene. *Am J Med Genet* 1998b, **81** : 349-352
- BELLIVIER F, HENRY C, SZÖKE A, SCHURHOFF F, NOSTEN-BERTRAND M et coll. Serotonin transporter gene polymorphisms in patients with unipolar or bipolar depression. *Neurosci Lett* 1998c, **255** : 143-146
- BELLIVIER F, SZÖKE A, HENRY C, LACOSTE J, BOTTOS C et coll. Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000, **48** : 319-323
- BELLODI L, SCIUTO G, DIAFERIA G, RONCHI P, SMERALDI E. Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1992, **42** : 111-120.

- BELLODI L, BATTAGLIA M, DIAFERIA G, DRAISCI A, SCIUTO G. Lifetime prevalence of depression and family history of patients with panic disorder and social phobia. *Eur Psychiatry* 1993, **8** : 147-152
- BENJAMIN J, LI L, PATTERSON C, GREENBERG BD, MURPHY DL et coll. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nat Genet* 1996, **12** : 81-84
- BERRETTINI WH, FERRARO TN, GOLDIN LR, WEEKS DE, DETERA-WADLEIGH S et coll. Chromosome 18 DNA markers and manic-depressive illness : evidence for a susceptibility gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, **91** : 5918-5921
- BIEDERMAN J, RIVINIUS T, KEMPER K, HAMILTON D, MCFAYDEN J, HARMATZ J. Depressive disorders in relatives of anorexia nervosa patients with and without a current episode of nonbipolar major depression. *Clin Res Reports* 1985, **142** : 1495-1497
- BIEDERMAN J, MUNIR K, KNEE D et coll. A family study of patients with attention deficit disorder and normal controls. *Psychiatry Res* 1986, **20** : 263-274
- BIEDERMAN J, FARAONE S, KEINAN K, KNEE D, TSUANG M et coll. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29** : 526-533
- BIEDERMAN J, FARAONE SV, KEENEN K, KRICHFER MOORE C, SPRICH BUCKMINSTER S et coll. Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder : patterns of comorbidity in probands and relatives in psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 728-738
- BIEDERMAN J, FARAONE SV, MICK E, SPENCER T, WILENS T, KIELY K et coll. High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder : a pilot study. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 431-435
- BIEDERMAN J. Attention-deficit/hyperactivity disorder : a life-span perspective. *J Clin Psychiatry* 1998, **59** : 4-16
- BLACK D, NOYES R, GOLDSTEIN R, BLUM N. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 362-368
- BLACKWOOD DH, HE L, MORRIS SW, MCLEAN A, WHITTON C et coll. A locus for bipolar affective disorder on chromosome 4p. *Nat Genet* 1996, **12** : 427-30
- BLOUIN JL, DOMBROSKI BA, NATH SK, LASSETER VK, WOLYNIEC PS et coll. Schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 13q32 and 8p21. *Nat Genet* 1998, **20** : 70-73
- BLUNDELL JE, HILL J. Serotonin, eating disorders and the satiety cascade. In : Serotonin related Psychiatric Syndromes : clinical and therapeutic links. CASSANO CB, AKISKAL HS eds. London Royal Society of Medicine, Services International Congress and Symposium, Series No. 165, 1991, p 125-129
- BOLTON P, MCDONALD H, PICKLES A, RIOS P, GOODE S et coll. A case-control family history study of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1994, **35** : 877-900
- BOLTON PF, PICKLES A, MURPHY M, RUTTER M. Autism, affective and other psychiatric disorders : patterns of familial aggregation. *Psychol Med* 1998, **28** : 385-395
- BONNET-BRILHAULT F, LAURENT C, THIBAUT F, CAMPION D, CHAVAND O et coll. Serotonin transporter gene polymorphism and schizophrenia : an association study. *Biol Psychiatry* 1997, **42** : 634-636

- BOUTIN P, MAZIADE M, MERETTE C, MONDOR M, BEDARD C et coll. Family history of cognitive disabilities in first-degree relatives of autistic and mentally retarded children. *J Autism Dev Disord* 1997, **27** : 165-76
- BOWEN T, GUY C, SPEIGHT G, JONES L, CARDNO A et coll. Expansion of 50 CAG/CTG repeats excluded in schizophrenia by application of a highly efficient approach using repeat expansion detection and a PCR screening set. *Am J Hum Genet* 1996, **59** : 912-917
- BROWN W. The fragile X : Progress towards solving the puzzle. *Am J Hum Genet* 1990, **47** : 175-180
- BRZUSTOWICZ LM, HONER WG, CHOW EW, LITTLE D, HOGAN J et coll. Linkage of familial schizophrenia to chromosome 13q32. *Am J Hum Genet* 1999, **65** : 1096-1103
- BRZUSTOWICZ LM, HODGKINSON KA, CHOW EW, HONER WG, BASSETT AS. Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science* 2000, **288** : 678-82
- BUNDEY S, HARDY C, VICKERS S, KILPATRICK M, CORBETT J. Duplication of the 15q11-13 region in a patient with autism, epilepsy and ataxia. *Dev Med Child Neurol* 1994, **36** : 736-742
- BURGESS CE, LINDBLAD K, SIDRANSKY E, YUAN QP, LONG RT et coll. Large CAG/CTG repeats are associated with childhood-onset schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 321-327
- CADORET J, STEWART M. An adoption study of attention deficit hyperactivity/aggression and their relationship to adult antisocial personality. *Compr Psychiatry* 1991, **32** : 73-82
- CADORET RJ, WINOKUR G, LANGBEHN D, TROUGHTON E, YATES WR, STEWART MA. Depression spectrum disease, I : The role of gene-environment interaction. *Am J Psychiatry* 1996, **153** : 892-899
- CAMPBELL D, SUNDARAMURTHY D, MARKHAM A, PIERI L. Lack of association between 5-HTA gene promoter polymorphism and susceptibility to anorexia nervosa. *Lancet* 1998, **351** : 499
- CAMPION D, D'AMATO T, BASTARD C, LAURENT C, GUEDJ F et coll. Genetic study of dopamine D1, D2, and D4 receptors in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1994, **51** : 215-230
- CANTWELL D. Psychiatric illness in the families of hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry* 1972, **27** : 414-423
- CANTWELL DP, STURZENBERGER S, BURROUGHS J, SALKIN B, GREEN JK. Anorexia nervosa : an affective disorder ? *Arch Gen Psychiatry* 1977, **34** : 1087-1093
- CAO Q, MARTINEZ M, ZHANG J, SANDERS AR, BADNER JA et coll. Suggestive evidence for a schizophrenia susceptibility locus on chromosome 6q and a confirmation in an independent series of pedigrees. *Genomics*. 1997, **43** : 1-8
- CAREY G, GOTTESMAN I. Twin and family studies of anxiety, phobic and obsessive disorders. In : Anxiety : New Research and changing concepts. KLEIN DF, RABKIN J Eds. New York, Raven Press, 1981

- CASTELLANOS F. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr* 1997, **36** : 381-393
- CASTELLANOS F, LAU E, TAYEBI N, LEE P, LONG R et coll. Lack of an association between a dopamine-4 receptor polymorphism and attention-deficit/hyperactivity disorder : genetic and brain morphometric analysis. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 431-434
- CATALANO M, NOBLE M, NOVELLI E, NOTHEN M, SMERALDI E. Distribution of a novel mutation in the first exon of the human dopamine D4 receptor gene in psychotic patients. *Biol Psychiatry* 1993, **34** : 459-464
- CHANDY KG, FANTINO E, WITTEKINDT O, KALMAN K, TONG LL et coll. Isolation of a novel potassium channel gene hSKCa3 containing a polymorphic CAG repeat : a candidate for schizophrenia and bipolar disorder ? *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 32-37
- CHOTAI J, ENGSTROM C, EKHOLOM B, SON BERG ML, ADOLFSSON R et coll. Anticipation in Swedish families with schizophrenia. *Psychiatr Genet* 1995, **5** : 181-6
- CICHON S, NOTHEN M, CATALANO M, DIBELLA D, MAIER W et coll. Identification of two novel polymorphisms and a rare deletion variant in the human dopamine D4 receptor gene. *Psychiatr Genet* 1995, **5** : 97-103
- CICHON S, NOTHEN MM, STOBER G, SCHROERS R, ALBUS M et coll. Systematic screening for mutations in the 5'-regulatory region of the human dopamine D1 receptor (DRD1) gene in patients with schizophrenia and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet* 1996, **67** : 424-428
- COHEN ME, BADAL DW, KILPATRICK A, REED EW, WHITE PD. The high familial prevalence of neurocirculatory asthenia (anxiety neurosis, effort syndrome). *Am J Hum Genet* 1951, **3** : 126-158
- COHEN E, CHOW EW, WEKSBERG R, BASSETT AS. Phenotype of adults with the 22q11 deletion syndrome : A review. *Am J Med Genet* 1999, **86** : 359-365
- COLLIER D, ARRANZ M, LI T, MUPITA D, BROWN, TREASURE J. Association between the 5-HT2A gene promoter polymorphism and anorexia nervosa. *Lancet* 1997, **350** : 412
- COMINGS D, COMINGS B. Clinical and genetic relationships between autism-pervasive developmental disorder and Tourette syndrome. A study of 19 cases. *Am J Med Genet* 1991, **39** : 180-191
- COMINGS D, WU S, CHIU C, RING R, GADE R et coll. Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder : the additive and subtractive effect of the the three dopaminergic genes-DRD2, dbetah, and DAT1. *Am J Med Genet* 1996a, **67** : 264-288
- COMINGS DE, WU S, CHIU C, MUHLEMAN D, SVERD J. Studies of the c-Harvey-Ras gene in psychiatric disorders. *Psychiatr Res* 1996b, **63** : 25-32
- CONNOR TG, MCGUIRE S, REISS D, HETHERINGTON EM, PLOMIN R. Co-occurrence of depressive symptoms and antisocial behavior in adolescence : A common genetic liability. *J Abnorm Psychol* 1998, **107** : 27-37
- COOK E, STEIN M, KRASOWSKI M, COX N, OLKON D et coll. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transport gene. *Am J Hum Genet* 1995, **56** : 993-998

- COOK EH JR, COURCHESNE R, LORD C, COX NJ, YAN S et coll. Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. *Mol Psychiatry* 1997a, **2** : 247-250
- COOK EH JR, LINDGREN V, LEVENTHAL BL, COURCHESNE R, LINCOLN A et coll. Autism or atypical autism in maternally but not paternally derived proximal 15q duplication. *Am J Hum Genet* 1997b, **60** : 928-934
- COOK EH JR, COURCHESNE RY, COX NJ, LORD C, GONEN D et coll. Linkage-disequilibrium mapping of autistic disorder, with 15q11-13 markers. *Am J Hum Genet* 1998, **62** : 1077-1083
- COON H, JENSEN S, HOFF M, HOLIK J, PLAETKE R et coll. A genome-wide search for genes predisposing to manic-depression, assuming autosomal dominant inheritance. *Am J Hum Genet* 1993, **52** : 1234-49
- COON H, JENSEN S, HOLLIK J, HOFF M, MYLES-WORSLEY M et coll. Genomic scan for genes predisposing to schizophrenia. *Am J Med Genet* 1994, **54** : 59-71
- CORYELL W, ENDICOTT J, ANDREASSEN NC, KELLER MB, CLAYTON PJ et coll. Depression and panick attacks : the significance of overlap as reflected in follow-up and family study data. *Am J Psy* 1988, **145** : 293-300
- CORYELL W, ZIMMERMAN M. The heritability of schizophrenia and schizoaffective disorder. A family study. *Arch Gen Psychiatry* 1988, **45** : 323-327
- COWEN PJ, CLIFFORD EM, WALSH AES, WILLIAMS C, FAIRBURN CG. Moderate dieting causes 5-HT_{2c} receptor supersensitivity. *Psychol Med* 1996, **26** : 1155-1159
- CRISP AH, HSU LFG, HARDING B, HARTSHORN J. Clinical features of anorexia nervosa. A study of a consecutive series of 102 female patients. *J Psychosom Res* 1980, **24** : 179-191
- CROCQ MA, MANT R, ASHERSON P, WILLIAMS J, HODE Y et coll. Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D₃ receptor gene. *J Med Genet* 1992, **29** : 858-860
- CROW TJ. Sex chromosomes and psychosis. The case for a pseudoautosomal locus. *Br J Psychiatry* 1988, **153** : 675-683
- CROW TJ, DELISI LE, JOHNSTONE EC. Concordance by sex in sibling pairs with schizophrenia is paternally inherited. Evidence for a pseudoautosomal locus. *Br J Psychiatry* 1989, **155** : 92-97
- CROWE RR, NOYES R, PAULS DL, SLYMEN D. A family study of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1983, **40** : 1065-1069
- CROWE RR, NOYES R, SAMUELSON S, WESNER R, WILSON R. Close linkgae between panic disorder and α -haptoglobin excluded in 10 families. *Arch Gen Psychiatry* 1990, **47** : 377-380
- CURZON G. Serotonin and eating disorders : pharmacological relationships. International academy of biomedical drug research, 1992
- D'AMATO T, CAMPION D, GORWOOD P, JAY M, SABATE O et coll. Evidence for a pseudoautosomal locus for schizophrenia. II : Replication of a non-random segregation of alleles at the DXYS14 locus. *Br J Psychiatry* 1992, **161** : 59-62

D'AMATO T, WAKSMAN G, MARTINEZ M, LAURENT C, GORWOOD P et coll. Pseudoautosomal region in schizophrenia : linkage analysis of seven loci by sib-pair and lod-score methods. *Psychiatry Res* 1994, **52** : 135-147

DALY G, HAWIZ, FITZGERALD M, GILL M. Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder : preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 192-196

DANIELS J, WILLIAMS J, MANT R, ASHERSON P, MCGUFFIN P et coll. Repeat length variation in the dopamine D4 receptor gene shows no evidence of association with schizophrenia. *Am J Med Genet* 1994, **54** : 256-258

DANN J, DELISI LE, DEVOTO M, LAVAL S, NANCARROW DJ et coll. A linkage study of schizophrenia to markers within Xp11 near the MAOB gene. *Psychiatry Res* 1997, **70** : 131-43

DAVIDSON J, SMITH R, KUDLER H. Familial psychiatric illness in chronic posttraumatic stress disorder. *Compr Psychiatry* 1989, **30** : 339-345

DE BRAEKELEER M, TREMBLAY M, THIVIERGE J. Genetic analysis of genealogies in mentally retarded autistic probands from Saguenay Lac-Saint-Jean (Quebec, Canada). *Ann Genet* 1996, **39** : 47-50

DE BRUYN A, RAEYMAEKERS P, MENDELBAUM K, SANDKUIJL LA, RAES G et coll. Linkage analysis of bipolar illness with X-chromosome DNA markers : a susceptibility gene in Xq27-q28 cannot be excluded. *Am J Med Genet*. 1994, **54** : 411-9

DE BRUYN A, SOUERY D, MENDELBAUM K, MENDLEWICZ J, VAN BROECKHOVEN C. Linkage analysis of families with bipolar illness and chromosome 18 markers. *Biol Psychiatry* 1996, **39** : 679-88

DECKERT J, NÖTHEN MM, BRYANT SP, SCHUFFENHAUER S, SCHOFIELD PR et coll. Mapping of the human adenosine A2a receptor gene : relationship to potential schizophrenia loci on chromosome 22q and exclusion from the CATCH 22 region. *Hum Genet* 1997, **99** : 326-328

DELISI LE, CROW TJ. Evidence for a sex chromosome locus for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1985, **15** : 431-440

DELISI L, KELLY M, SHAW S, CARDON L, SMITH A et coll. Preliminary results of an international genomic scan for schizophrenia. *Am J Med Genet* 1997, **74** : 558

DELONG GR, DWYER JT. Correlation of family history with specific autistic subgroups : Asperger's syndrome and bipolar affective disease. *J Autism Dev Disord* 1988, **18** : 593-600

DELONG R, NOHRIA C. Psychiatric family history and neurological disease in autistic spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol* 1994, **36** : 441-448

DEL ZOMPO M, BOCCHETTA A, GOLDIN LR, CORSINI GU. Linkage between X-chromosome markers and manic-depressive illness. Two Sardinian pedigrees. *Acta Psychiatr Scand* 1984, **70** : 282-7

DES PORTES V, BELDJORD C, CHELLY J, HAMEL B, KREMER H et coll. X-linked non specific mental retardation (MRX) linkage studies in 25 unrelated families : the European XLMR consortium. *Am J Med Genet* 1999, **85** : 263-265

- DETERA-WADLEIGH SD, BADNER JA, GOLDIN LR, BERRETTINI WH, SANDERS AR et coll. Affected-sib-pair analyses reveal support of prior evidence for a susceptibility locus for bipolar disorder, on 21q. *Am J Hum Genet* 1996, **58** : 1279-85
- DETERA-WADLEIGH SD, BADNER JA, BERRETTINI WH, YOSHIKAWA T, GOLDIN LR et coll. A high-density genome scan detects evidence for a bipolar-disorder susceptibility locus on 13q32 and other potential loci on 1q32 and 18p11.2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, **96** : 5604-9
- DONALD JA, SALMON JA, ADAMS LJ, LITTLEJOHN T, MAHER A et coll. Parental sex effects in bipolar affective disorder pedigrees. *Genet Epidemiol* 1997, **14** : 611-616
- DU L, FALUDI G, PALKOVITS M, DEMETER E, BAKISH D et coll. Frequency of long allele in serotonin transporter gene is increased in depressed suicide victims. *Biol Psychiatry* 1999, **46** : 196-201
- DUAUX E, GORWOOD P, GRIFFON N, BOURDEL MC, SAUTEL F et coll. Homozygosity at the dopamine D3 receptor gene is associated with opiate dependence. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 333-336
- DUBERTRET C, GORWOOD P, ADÈS J, FEINGOLD J, SCHWARTZ JC, SOKOLOFF P. A meta-analysis of drd3 gene and schizophrenia : ethnic heterogeneity and significant association in caucasians. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 318-322
- DYKENS E, VOLKMAR F. Medical conditions associated with autism. In : Handbook of autism and pervasive developmental disorders. COHEN DJ, VOLKMAR FR Eds, New York : Wiley, 1997, 2nd ed., 388-410
- EAVES LJ, SILBERG JL, MEYER JM, MAES HH, SIMONOFF E et coll. Genetics and developmental psychopathology : 2. The main effects of genes and environment on behavioral problems in the Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development. *J Child Psychol Psychiatry* 1997, **38** : 965-80
- EBSTEIN RP, NOVICK O, UMANSKY R, PRIEL B, OSHER Y et coll. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet* 1996, **12** : 78-80
- EDELBROCK C, RENDE R, PLOMIN R, THOMPSON L. A twin study of competence and problem behavior of childhood and early adolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 1995, **36** : 775-85
- EDGAR PF, DOUGLAS JE, COOPER GJ, DEAN B, KYDD R, FAULL RL. Comparative proteome analysis of the hippocampus implicates chromosome 6q in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 85-90
- EGELAND J, GERHARD D, PAULS D, SUSSEX J, KIDD K et coll. Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature* 1987, **325** : 783-787
- EISENBERG J, MEI-TAL G, STEINBERG A, TARTAKOVSKY E, ZOHAR A et coll. Haplotype relative risk study of Catechol-O-methyl transferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) : association of the high enzyme activity Val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. *Am J Med Genet* 1999, **88** : 497-502
- EISENBERG J, ZOHAR A, MEI-TAL G, STEINBERG A, TARTAKOVSKY E et coll. A haplotype relative risk study of the dopamine D4 receptor (DRD4) Exon III Repeat Polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Am J Med Genet* 2000, **96** : 258-261

- ELEY TC, DEATER DECKARD K, FOMBONNE E, FULKER DW, PLOMIN R. An adoption study of depressive symptoms in middle childhood. *J Child Psychol Psychiatry* 1998, **39** : 337-345
- ENGSTROM C, THORNLUND AS, JOHANSSON EL, LANGSTROM M, CHOTAI J et coll. Anticipation in unipolar affective disorder. *J Affect Disord* 1995, **35** : 31-40
- ENOCH MA, KAYE W, ROTONDO A, GREENBERG B, MURPHY D, GOLDMAN D. 5-HT_{2a} promoter polymorphism – 1438G/A, anorexia nervosa, and obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1998, **351** : 1785-17862
- ERDMANN J, SHIMRON-ABARBANELL D, RIETSCHER M, ALBUS M, MAIER W et coll. Systematic screening for mutations in the human serotonin-2A (5-HT_{2A}) receptor gene : identification of two naturally occurring receptor variants and association analysis in schizophrenia. *Hum Genet* 1996, **97** : 614-619
- ESSEN-MÖLLER E. Twenty-one psychiatric cases and their MZ cotwins. *Acta geneticae et gemellologiae* 1970, **19** : 315-317
- EWALD H, MORS O, FLINT T, KOED K, EIBERG H et coll. A possible locus for manic depressive illness on chromosome 16p13. *Psychiatr Genet* 1995, **5** : 71-81
- EWALD H, DEGN B, MORS O, KRUSE TA. Significant linkage between bipolar affective disorder and chromosome 12q24. *Psychiatr Genet* 1998, **8** : 131-40
- FARAONE S, BIEDERMAN J, MILBERGER S. An exploratory study of ADHD among second-degree relatives of ADHD children. *Biol Psychiatry* 1994, **35** : 398-402
- FARAONE SV, BIEDERMAN J, JETTON JG, TSUANG MT. Attention deficit disorder and conduct disorder : longitudinal evidence for a familial subtype. *Psychol Med* 1997, **27** : 291-300
- FARAONE SV, MATISE T, SVRAKIC D, PEPPE J, MALASPINA D et coll. Genome scan of European-American schizophrenia pedigrees : results of the NIMH Genetics Initiative and Millennium Consortium. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 290-295
- FARAONE SV, BIEDERMAN J, WEIFFENBACH B, KEITH T, CHU M et coll. Dopamine D₄ Gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 768-770
- FARAONE SV, DOYLE AE, MICK E, BIEDERMAN J. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001, **158** : 1052-1057
- FEINSTEIN C, REISS A. Autism : the point of view from fragile X studies. *J Autism Dev Disord* 1998, **28** : 393-405
- FINDLING RL, DOGIN JW. Psychopharmacology of ADHD : children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 1998, **59** : 42-9
- FISCHER M. Genetic and environmental factors in schizophrenia. A study of schizophrenic twins and their families. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1973, **238** : 9-142
- FISHER et coll. Localization of a gene implicated in a severe speech and language disorder. *Nat Genet* 1998, **18** : 168-170
- FLEISHER B. Uber myotonische dystrophie mit kataract. *Albrecht Von Grafes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1918, **96** : 91-133

- FLEJTER W, BENNET-BAKER P, GHAZIODDIN M, MCDONALD M, SHELDON S et coll. Cytogenetic and molecular analysis of inv dup(15) chromosomes observed in two patients with autistic disorder and mental retardation. *Am J Med Genet* 1996, **61** : 182-187
- FOLSTEIN S, RUTTER M. Genetic influences and infantile autism. *Nature* 1977a, **265** : 726-728
- FOLSTEIN S, RUTTER M. Infantile autism : a genetic study of 21 twin pairs of child. *J Child Psychol Psychiatry* 1977b, **18** : 297-321
- FLODERUS Y, BOOK JA, WETTERBERG L. Erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in related families with schizophrenia. *Clin Genet* 1981, **19** : 379-385
- FOROUD T, CASTELLUCCIO PF, KOLLER DL, EDENBERG HJ, MILLER M et coll. Suggestive evidence of a locus on chromosome 10p using the NIMH genetics initiative bipolar affective disorder pedigrees. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 18-23
- FREEDMAN R, COON H, MYLES-WORSLEY M, ORR-URTREGER A, OLINCY A et coll. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, **94** : 587-592
- FREIMER NB, REUS VI, ESCAMILLA MA, MCINNES LA, SPESNY M et coll. Genetic mapping using haplotype, association and linkage methods suggests a locus for severe bipolar disorder (BPI) at 18q22-q23. *Nat Genet* 1996, **12** : 436-441
- FRICK P, LAHEY B, BENJAMIN B, CHRIST M, LOEBER R et coll. History of childhood behavior problems in biological relatives of boys with attention-deficit disorder and conduct disorder. *J Clin Child Psychol Psychiatry* 1991, **20** : 445-451
- FURLONG RA, HO L, RUBINSZTEIN JS, WALSH C, PAYKEL ES, RUBINSZTEIN DC. No association of the tryptophan hydroxylase gene with bipolar affective disorder, unipolar affective disorder, or suicidal behaviour in major affective disorder. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 245-247
- FYER A, MANNUZZA S, GALLOPS M, MARTIN L, AARONSON C et coll. Familial transmission of simple phobias and fears. A preliminary report. *Arch Gen Psychiatry* 1990, **47** : 252-256
- FYER A, MANNUZZA S, CHAPMAN T, LIEBOWITZ M, KLEIN D. A direct interview family study of social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 286-293
- FYER AJ, MANNUZZA S, CHAPMAN TF, MARTIN LY, KLEIN DF. Specificity in familial aggregation of phobic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52** : 564-73
- GARFINKEL PE, MOLDOFSKY H, GARNER D. The heterogeneity of anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1980, **37** : 1036-1040
- GASTIER JM, BRODY T, PULIDO J, BUSINGA T, SUNDEN S et coll. Development of a screening set for new (CAG/CTG)_n dynamic mutations. *Genomics* 1996, **32** : 74-85
- GEDEON A, DONNELLY A, MULLEY J, KERR B, TURNER G. How many X-linked genes for non-specific mental retardation (MRX) are there ? *Am J Med Genet* 1996, **64** : 158-162
- GELERNTER J, KRANZLER H, COCCARO E, SIEVER L, NEW A, MULGREW CL. D4 dopamine-receptor (DRD4) alleles and novelty seeking in substance-dependent, personality-disorder, and control subjects. *Am J Hum Genet* 1997, **61** : 1144-1152

GERSHON ES, SCHREIBER JL, HAMOVIT JR, DIBBLE ED, KAYE W et coll. Clinical findings in patients with anorexia nervosa and affective illness in their relatives. *Am J Psychiatry* 1984, **141** : 1419-1422

GERSHON ES, BADNER JA, DETERA-WADLEIGH SD, FERRARO TN, BERRETTINI WH. Maternal inheritance and chromosome 18 allele sharing in unilineal bipolar illness pedigrees. *Am J Med Genet* 1996, **67** : 202-207

GILL M, VALLADA H, COLLIER D, SHAM P, HOLMANS P et coll. A combined analysis of D22S278 marker alleles in affected sib-pairs : support for a susceptibility locus for schizophrenia at chromosome 22q12. Schizophrenia collaborative linkage group (Chromosome 22). *Am J Med Genet* 1996, **67** : 40-5

GILL M, DALY G, HERON S, HAWI Z, FITZGERALD M. Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. *Mol Psychiatry* 1997, **2** : 311-313

GILLBERG C, FORSELL C. Childhood psychosis and neurofibromatosis- more than a coincidence ? *J Autism Dev Disord* 1984, **14** : 1-8

GILLBERG C, GILLBERG L, STEFFENBURG S. Reduced opimality in the pre-, peri- and neonatal periods is not equivalent to severe peri- or neonatal risk : a rejoinder to Goodman's technical note. *J Child Psychol Psychiatry* 1990 **31** : 813-815

GILLBERG C, STEFFENBURG S, SCHAUMANN H. Is autism more common now than ten years ago ? *Br J Psychiatry* 1991a **158** : 403-409

GILLBERG C, STEFFENBURG S, WAHLSTRÖM J, GILLBERG I, SJÖSTEDT A et coll. Autism associated with marker chromosome. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 1991b, **30** : 489-494

GILLBERG C, GILLBERG IC, STEFFENBURG S. Siblings and parents of children with autism : a controlled population-based study. *Dev Med Child Neurol* 1992, **34** : 389-98

GILGER J, PENNINGTON B, DEFRIES J. A twin study of the etiology of comorbidity. Attention deficit hyperactivity disorder and dyslexia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992, **31** : 343-348

GILLIS J, GILGER J, PENNINGTON B, DEFRIEDS J. Attention deficit disorder in reading-disabled twins. Evidence for a genetic etiology. *J Abnormal Child Psychol* 1992, **20** : 303-315

GINNS EI, OTT J, EGELAND JA, ALLEN CR, FANN CS et coll. A genome-wide search for chromosomal loci linked to bipolar affective disorder in the Old Order Amish. *Nat Genet* 1996, **12** : 431-5

GJONE H, NOVIK. Parental ratings of behaviour problems : A twin and general population comparison. *J Child Psychol Psychiat* 1995, **36** : 1213-1224

GJONE H, STEVENSON J, SUNDET JM. Genetic influence on parent-reported attention-related problems in a Norwegian general population twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35** : 588-96

GOLDSTEIN R, WICKRAMARATNE P, HORWATH E, WEISSMAN M. Familial aggregation and phenomenology of 'early'-onset (at or before age 20 years) panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 271-278

- GOODALL E, TRENCHARD E, SILVERSTONE T. Receptor blocking drugs and amphetamine anorexia in human subjects. *Psychopharmacology* 1987, **97** : 484-490
- GOODALL E, SILVERSTONE T. Differential effect of d-fenfluramine and metergoline on food intake in human subjects. *Appetite* 1988, **11** : 215-228
- GOODALL E, FEENEY S, MCGUIRK J, SILVERSTONE T. A comparison of the effects of d- and l- enfluramine and d-amphetamine on energy and macronutrient intake in human subjects. *Psychopharmacology* 1992, **106** : 221-227
- GOODMAN R, STEVENSON J. A twin study of hyperactivity- I An examination of hyperactivity scores and categories derived from Rutter teacher and parent questionnaires. *J Child Psychol Psychiatry* 1989, **90** : 671-689
- GOODYER I, COOPER P, VIZE C, ASHBY L. Depression in 11 to 16 years old girls : the role of past parental psychopathology and exposure to recent life events. *J Child Psychol Psychiatry* 1993, **34** : 1103-1115
- GORWOOD P, LEBOYER M, JAY M, HILLAIRE D, CARTEAULT F et coll. Formes familiales de schizophrénie : étude cytogénétique. *Encéphale* 1991, **17** : 525-9
- GORWOOD P, LEBOYER M, D'AMATO T, JAY M, CAMPION D et coll. Evidence for a pseudoautosomal locus for schizophrenia. I : A replication study using phenotype analysis. *Br J Psychiatry* 1992, **161** : 55-58
- GORWOOD P, LEBOYER M, JAY M, PAYAN C, FEINGOLD J. Gender and age at onset in schizophrenia : impact of family history. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 208-212
- GORWOOD P, LEBOYER M, FALISSARD B, JAY M, ROUILLON F, FEINGOLD J. Anticipation in schizophrenia : new lights on a controversial problem. *Am J Psychiatry* 1996, **153** : 1173-1177
- GORWOOD P, LEBOYER M, FALISSARD B, ROUILLON F, JAY M et coll. Further epidemiological evidence for anticipation in schizophrenia. *Biomed Pharmacother* 1997, **51** : 376-380
- GORWOOD P. L'anxiété est-elle héréditaire ? *Encéphale* 1998a, **24** : 252-255
- GORWOOD P, ADÈS J, PARMENTIER G. Discordant twins highlighting what may be inherited in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1998b, **155** : 708
- GORWOOD P, BOUVARD M, MOUREN-SIMÉONI MC, KIPMAN A, FEINGOLD J, ADÈS J. Genetics of anorexia nervosa : a review of candidate genes. *Psychiatr Genet* 1998c, **8** : 1-12
- GORWOOD P. Genetic association studies in behavioral neuroscience. In : Molecular genetic techniques for behavioural neuroscience. CRUZIO W, GERLAI R, eds. Elsevier, Amsterdam, 1999a, p113-121
- GORWOOD P, FEINGOLD J, ADÈS J. Épidémiologie génétique et psychiatrie (I) : portées et limites des études de concentration familiale. Exemple du trouble panique. *Encéphale* 1999b, **25** : 21-29
- GORWOOD P, BATEL P, ADÈS J, HAMON M, BONI C. Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism and suicidal behaviour. *Biol Psychiatry* 2000, **48** : 259-264
- GOTTESMAN II, SHIELDS J. Schizophrenia and genetics : a twin study vantage point. New York, Academic Press, 1972

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

GRIGOROIU SERBANESCU M, NOTHEN M, PROPPING P, POUSTKA F, MAGUREANU S et coll. Clinical evidence for genomic imprinting in bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1995, **92** : 365-370

GRIGOROIU SERBANESCU M, WICKRAMARATNE PJ, HODGE SE, MILEA S, MIHAILESCU R. Genetic anticipation and imprinting in bipolar I illness. *Br J Psychiatry* 1997, **170** : 162-166

GUSTAVTON K, HAGBERG B, HAGBERG G, SARS K. Severe mental retardation in a Swedish country : II, etiologic and pathogenic aspects of children born 1959-1970. *Neuropediatric* 1977, **8** : 293-304

GUTIERREZ B, ARRANZ MJ, COLLIER DA, VALLES V, GUILLAMAT R et coll. Serotonin transporter gene and risk for bipolar affective disorder : an association study in Spanish population. *Biol Psychiatry* 1998, **43** : 843-847

GUZE SB, CLONINGER CR, MARTIN RL, CLAYTON PJ. A follow-up and family study of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1983, **40** : 1273-1276

HAGERMAN R, AMIRI K, CONSIDER A. Fragile X checklist. *Am J Hum Genet* 1991, **38** : 283-287

HALEEM DJ. Serotonergic functions in rat brain : sex related differences and responses to stress. PhD Thesis, University of London, 1988

HALFON O, ALBERT E, MOUREN-SIMEONI MC, DUGAS M. L'anorexie mentale prépubère. À propos d'une observation clinique. *Neuropsychiatrie de l'Enfance* 1989, **37** : 191-196

HALLMAYER J, MAIER W, ACKENHEIL M, ERTL MA, SCHMIDT S et coll. Evidence against linkage of schizophrenia to chromosome 5q11-q13 markers in systematically ascertained families. *Biol Psychiatry* 1992, **31** : 83-94

HALLMAYER J, PINTADO E, LOTSPEICH L, SPIKER D, MCMAHON W et coll. Molecular analysis and test of linkage between the FMR-1 gene and infantile autism in multiplex families. *Am J Hum Genet* 1994, **55** : 951-959

HALLMAYER J, HEBERT JM, SPIKER D, LOTSPEICH L, MCMAHON WM et coll. Autism and the X chromosome. Multipoint sib-pair analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996a, **53** : 985-989

HALLMAYER J, SPIKER D, LOTSPEICH L, MCMAHON WM, PETERSEN PB et coll. Male-to-male transmission in extended pedigrees with multiple cases of autism. *Am J Med Genet* 1996b, **67** : 13-18

HARRINGTON RC, FUDGE H, RUTTER ML, BREDEKAMP D, GROOTHUES C, PRIDHAM J. Child and adult depression : a test of continuities with data from a family study. *Br J Psychiatry* 1993, **162** : 627-633

HARRIS EL, NOYES R, CROWE RR, CHAUDHRY DR. A family study of agoraphobia. Report of a pilot study. *Arch Gen Psychiatry* 1983, **40** : 1061-1064

HAUSER P, ZAMETKIN A, MARTINEZ P et coll. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Eng J Med* 1993, **328** : 997-1001

- HAWI Z, MYNETT-JOHNSON L, GILL M, MURPHY V, STRAUBL R et coll. Pseudoautosomal gene : possible association with bipolar males but not schizophrenia. *Psychiatr Genet* 1999, **9** : 129-134
- HAWI Z, MCCARRON M, KIRLEY A, DALY G, FITZGERALD M, GILL M. No association of the dopamine DRD4 receptor gene polymorphism with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the Irish population. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 268-272
- HEFFRONET W, MARTIN C, WELSH R. Attention deficit disorders in three pairs of monozygotic twins : a case report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1984, **23** : 299-301
- HERAULT J, PERROT A, BARTHELEMY C, BÜCHLER M, CHERPI C et coll. Possible association of C-Harvey-Ras-1 (HRAS-1) marker with autism. *Psychiatry Res* 1993, **46** : 261-267
- HÉRAULT J, PETIT E, MARTINEAU J, PERROT A, LENOIR P et coll. Autism and genetics : clinical approach and association study with two markers of HRAS. *Am J Med Genet* 1995, **60** : 276-281
- HERPERTZ-DAHLMANN B. Familiäre belastungen mit affektiven erkrankungen von patienten mit anorexia nervosa. *Z Kinder Jugendpsychiat* 1988, **16** : 14-19
- HESTON LL. The genetics of schizophrenic and schizoid disea. *Science* 1970, **167** : 249-56
- HILL A, BLUNDEL JE. Sensitivity of the appetite control system in obese subjects to nutritional serotonergic challenges. *Int J Obes* 1990, **14** : 219-233
- HINNEY A, ZIEGLER A, NOTHEN M, REMSCHMIDT H, HEBEBRAND J. 5-HT_{2A} receptor gene polymorphism, anorexia nervosa, and obesity. *Lancet* 1997, **350** : 1324-25
- HOEK HW. Review of the epidemiological studies of eating disorders. *Int Rev Psychiatry* 1993, **5** : 61-74
- HOLLAND AJ, HALL A, MURRAY R, RUSSELL GFM, CRISP AH. Anorexia nervosa : a study of 34 pairs of twins and one set of triplets. *Br J Psychiat* 1984, **145** : 414-419
- HORI H, OHMORI O, SHINKAI T, KOJIMA H, OKANO C et coll. Manganese superoxide dismutase gene polymorphism and schizophrenia : relation to tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacology* 2000, **23** : 170-177
- HOTOFF M, BOLTON P. A case of autism associated with partial tetrasomy 15. *J Autism Dev Disord* 1995, **25** : 41-49
- HRANILOVIC D, SCHWAB SG, JERNEJ B, KNAPP M, LERER B et coll. Serotonin transporter gene and schizophrenia : evidence for association/linkage disequilibrium in families with affected siblings. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 91-95
- HUDSON JI, POPE HG JR, JONAS JM, YURGELUN-TODD D. A family history of anorexia nervosa and bulimia. *Br J Psychiatry* 1983, **142** : 133-138
- HUDSON JI, POPE H, JONAS JM. Psychosis in anorexia nervosa and bulimia. *Br J Psychiatry* 1984, **145** : 420-423
- HUGHES C, PLUMET MH, LEBOYER M. Towards a cognitive phenotype for autism : increased prevalence of executive dysfunction and superior spatial span amongst siblings of children with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1999, **40** : 705-718

- HUSTED J, SCUTT LE, BASSETT AS. Paternal transmission and anticipation in schizophrenia. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 156-162
- INOUYE E. Similarity and dissimilarity of schizophrenia in twins. In : Proceedings of the third world congress of psychiatry, Montreal, University of Toronto Press, 1963
- INTERNATIONAL MOLECULAR GENETIC STUDY OF AUTISM CONSORTIUM. A full linkage screen for autism with evidence for linkage to a region on chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 1998, **7** : 571-578
- JACOBSEN NJ, FRANKS EK, OWEN MJ, CRADDOCK NJ. Mutational analysis of phospholipase A2A : a positional candidate susceptibility gene for bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 274-9
- JEFFRIES FM, REISS AL, BROWN WT, MEYERS DA, GLICKSMAN AC et coll. Bipolar spectrum disorder and fragile X syndrome : a family study. *Biol Psychiatry* 1993, **33** : 213-6
- JIANG S, XIN R, WU S, QIAN Y, REN D et coll. Association between attention deficit hyperactivity disorder and the DXS7 locus. *Am J Med Genet* 1999, **96** : 289-292
- JONES DL, FOX MM, BABIGIAN HM, HUTTON HE. Epidemiology of anorexia nervosa in Monroe County, New York : 1960-1976. *Psychosom Med* 1985, **42** : 551-558
- JOOPER R, BENKELFAT C, BRISEBOIS K, TOULOUSE A, LAFRENIÈRE RG et coll. Lack of association between the hSKCa3 channel gene CAG polymorphism and schizophrenia. *Am J Med Genet* 1999, **88** : 154-157
- JORDE LB, HASSTEDT SJ, RITVO ER, MASON-BROTHERS A, FREEMAN BJ et coll. Complex segregation analysis of autism. *Am J Hum Genet* 1991, **49** : 932-8
- KALLMANN FJ. Heredity in Health and mental disorder. New York : WW Norton & Company. 1953
- KASSET JA, GERSHON ES, MAXWELL ME, GUROFF JJ, KAZUBA DM et coll. Psychiatric disorders in the first-degree relatives of probands with bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1989, **146** : 1468-1471
- KATILA H, HANNINEN K, HURME M. Polymorphisms of the interleukin-1 gene complex in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 179-181
- KAUFMANN CA, SUAREZ B, MALASPINA D, PEPPEL J, SVRAKIC D et coll. NIMH Genetics Initiative Millenium Schizophrenia Consortium : linkage analysis of African-American pedigrees. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 282-9
- KAY DWK, LEIGH D. The natural history, treatment and prognosis of anorexia nervosa based on a study of 38 patients. *J Ment Sci* 1954, **100** : 411-31
- KELSOE JR, SADOVNICK AD, KRISTBJARNARSON H, BERGESCH P, MROCZKOWSKI-PARKER Z et coll. Possible locus for bipolar disorder near the dopamine transporter on chromosome 5. *Am J Med Genet* 1996, **67** : 533-40
- KENDLER KS, ROBINETTE CD. Schizophrenia in the national academy of sciences-national research council twin registry : a 16 year update. *Am J Psychiatry* 1983, **140** : 1551-1563
- KENDLER KS, WALSH D. Gender and schizophrenia. Results of an epidemiologically-based family study. *Br J Psychiatry* 1995, **167** : 184-192

KENDLER KS, GRUENBERG AM, TSUANG MT. Psychiatric illness in first-degree relatives of schizophrenic and surgical control patients. A family study using DSM-III criteria. *Arch Gen Psychiatry* 1985a, **42** : 770-779

KENDLER KS, MASTERSON CC, DAVIS KL. Psychiatric illness in first-degree relatives of patients with paranoid psychosis, schizophrenia and medical illness. *Br J Psychiatry* 1985b, **147** : 524-531

KENDLER KS, GRUENBERG AM, TSUANG MT. A DSM-III family study of the non schizophrenic psychotic disorders. *Am J Psychiatry* 1986, **143** : 1098-105

KENDLER KS, NEALE MC, KESSLER RC, HEATH AC, EAVES LJ. Major depression and generalized anxiety disorder. Same genes, (partly) different environments ? *Arch Gen Psychiatry* 1992a, **49** : 716-722

KENDLER K, NEALE M, KESSLER R, HEATH A, EAVES L Childhood parental loss and adult psychopathology in women. A twin study perspective. *Arch Gen Psychiatry* 1992b, **49** : 109-116

KENDLER K, WALTERS E, NEALE M, KESSLER R, HEATH A, EAVES L. The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. Phobia, generalised anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52** : 374-383

KENDLER KS, MACLEAN CJ, O'NEILL FA, BURKE J, MURPHY B et coll. Evidence for a schizophrenia vulnerability locus on chromosome 8p in the Irish Study of High-Density Schizophrenia Families. *Am J Psychiatry* 1996, **153** : 1534-40

KENDLER KS, BULIK CM, SILBERG J, HETTEMA JM, MYERS J, PRESCOTT CA. Childhood sexual abuse and adult psychiatric and substance use disorders in women. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 953-959

KETY SS, ROSENTHAL D, WENDER PH, SCHULSINGER F, JACOBSEN B. Mental illness in the biological and adoptive families of adopted individuals who have become schizophrenic : a preliminary report based on psychiatric interviews. In : Genetic research in psychiatry, FIEVE R, ROSENTHAL D, BRILL H eds. Universit Press, Baltimore 1975 : 147-165

KIPMAN A, GORWOOD P, MOUREN-SIMÉONI MC, ADÈS J. Genetic factors in anorexia nervosa. *Eur Psychiatry* 1999, **14** : 189-198

KLAUCK SM, POUSTKA F, BENNER A, LESCH KP, POUSTKA A. A Serotonin transporter (5-HTT) gene variants associated with autism ? *Hum Mol Genet* 1997, **6** : 2233-2238

KNIGHT SJ, REGAN R, NICOD A, HORSLEY SW, KEARNEY L et coll. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet* 1999, **354** : 1676-1681

KOTLER M, COHEN H, SEGMAN R, GRITSENKO I, NEMANOV L et coll. Excess dopamine D4 receptor (DRD4) exon III seven repeat allele in opioïd-dependent subjects. *Mol Psychiatry* 1997, **2** : 251-254

KOTLER M, MANOR I, SEVER Y, EISENBERG J, COHEN H et coll. Failure to replicate an excess of the long dopamine D4 exon III repeat polymorphism in ADHD in a family-based study. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 278-281

KOVACS M, DEVLIN B, POLLOCK M, RICHARDS C, MUKERJI P. A controlled family history study of childhood-onset depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 613-623

KREBS MO, SAUTEL F, BOURDEL MC, SOKOLOFF P, SCHWARTZ JC et coll. Dopamine D3 receptor gene variants and substance abuse in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 337-41

KRINGLEN E. Heridity and environment in the functional psychoses. London, Heinemann, 1967

KUMRA S, WIGGS E, KRASNEWICH D, MECK J, SMITH AC et coll. Brief report : association of sex chromosome anomalies with childhood-onset psychotic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998, **37** : 292-296

KUNUGI H, VALLADA HP, SHAM PC, HODA F, ARRANZ MJ et coll. Catechol-O-methyltransferase polymorphisms and schizophrenia : a transmission disequilibrium study in multiply affected families. *Psychiatr Genet* 1997, **7** : 97-101

KUNUGI H, ISHIDA S, KATO T, SAKAI T, TATSUMI M, HIROSE T, NANKO S. No evidence for an association of polymorphisms of the tryptophan hydroxylase gene with affective disorders or attempted suicide among Japanese patients. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 774-776

KUSHNER M, THOMAS A, BARTELS K, BEITMAN B. (1992) Panic disorder history in the families of pateitns with angiographically normal coronary arteries. *Am J Psychiatry* 1992, **149** : 1563-7

KUTCHER S, MARTON P. Affective disorders in first-degree relatives of adolscent onset bipolars, unipolars, and normal controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991, **30** : 75-78

LACHMAN H, PAPOLOS D, SAITO T, YU Y, SZUMLANSKI C, WEISHILBOUM R. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics : description and functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996, **6** : 243-250

LACHMAN HM, MORROW B, SHPRINTZEN R, VEIT S, PARSIA SS et coll. Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 1996, **67** : 468-472

LAHOSTE G, SWANSON J, WIGAL S, GLAHE C, WIGAL T et coll. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1996, **1** : 121-124

LARSON CA, NYMAN GE. Differential fertility in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1973, **49** : 272-80

LAURENT C, ZANDER C, THIBAUT F, BONNET-BRILHAULT F, CHAVAND O et coll. Anticipation in schizophrenia : no evidence of expanded CAG/CTG repeat sequences in French families and sporadic cases. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 342-346

LAVAL SH, DANN JC, BUTLER RJ, LOFTUS J, RUE J et coll. Evidence for linkage to psychosis and cerebral asymmetry (relative hand skill) on the X chromosome. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 420-427

LEBOYER M, BELLIVIER F, MCKEON P, ALBUS M, BORRMAN M et coll. Age at onset and gender resemblance in bipolar siblings. *Psychiatry Res* 1998, **81** : 125-131

LEBOYER M, MALAFOSSE A, BOULARAND S, CAMPION D, GHEYSEN F et coll. Tyrosine hydroxylase polymorphisms associated with manic-depressive illness. *Lancet* 1990, **335** : 1219

- LEBOYER M, GORWOOD P, CAMPION D. Facteurs héréditaires dans la schizophrénie. *Editions techniques. Encycl Méd Chir (Paris-France) Psychiatrie* 1993, 37-290-A-10, 8 p
- LEBOYER M, LEPINE JP. L'anxiété est-elle héréditaire ? *Encéphale* 1993, 14 : 49-52
- LECKMAN JF, WEISSMAN MM, MERIKANGAS KR, PAULS DL, PRUSOFF BA. Panic disorder nad major depression. Increased risk of depression, alcoholism, panic, and phobic disorders in families of depressed probands with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1983, 40 : 1055-1060
- LENANE MC, SWEDO S, LEONARD H, PAULS D, SCEERY W, RAPOPORT J. Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, 29 : 407-412
- LEONARD H, LENANE M, SWEDO S, RETTEW D, GERSHON E, RAPOPORT J. Tics and Tourette's disorder : a 2- to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. *Am J Psychiatry* 1992, 149 : 1244-1251
- LESCH KP, GROSS J, FRANZEK E, WOLOZIN BL, RIEDERER P, MURPHY DL. Primary structure of the serotonin transporter in unipolar depression and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1995, 37 : 215-223
- LESCH KP, BENGEL D, HEILS A, SABOL SZ, GREENBERG BD, PETRI S, BENJAMIN J, MULLER CR, HAMER DH, MURPHY DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996, 274 : 1527-1531
- LESCH K, MOESSNER R. Genetically driven variation in serotonin uptake : is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders ? *Biol Psychiatry* 1998, 44 : 179-192
- LEVINSON DF, MOWRY BJ, SHARPE L, ENDICOTT J. Penetrance of schizophrenia-related disorders in multiplex families after correction for ascertainment. *Genet Epidemiol* 1996, 13 : 11-21
- LEVINSON DF, MAHTANI MM, NANCARROW DJ, BROWN DM, KRUGLYAK L et coll. Genome scan of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998, 155 : 741-750
- LEVY AB, DIXON KN. The relationship between anorexia nervosa and depression : a reevaluation. *Int J Eat Disord* 1985, 4 : 38-405
- LEVY DN. Maternal overprotection. *Psychiatry* 1938, 1 : 561
- LEVY F, HAY D, MCSTEPHEN M, WOOD C, WALDMAN I. Attention-deficit hyperactivity disorder. A category or a continuum ? Genetic analysis of a large-scale twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, 36 : 737-744
- LI T, SHAM PC, VALLADA H, XIE T, TANG X, MURRAY RM et coll. Preferential transmission of the high activity allele of COMT in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 1996a, 6 : 131-133
- LIT T, VALLADA H, BELL R, LIU X, XIE T, COLLIER DA. CNTF and psychiatric disorders. *Nat Genet* 1996b, 13 : 143-144
- LI G, SILVERMAN JM, SMITH CJ, ZACCARIO ML, WENTZEL-BELL C et coll. Validity of the family history method for identifying schizophrenia-related disorders. *Psychiatry Res* 1997, 70 : 39-48

- LI T, D BALL, J ZHAO, RM MURRAY, X LIU et coll. Family-based linkage disequilibrium mapping using SNP marker haplotypes : application to a potential locus for schizophrenia at chromosome 22q11. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 77 – 84
- LICHTER J, BARR C, KENNEDY J, VAN TOL H, KIDD K, LIVAK K. A hypervariable segment in the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene. *Hum Mol Genet* 1993, **2** : 767-773
- LILENFELD L, KAYE W, GREENO C, MERIKANGAS K, PLOTNICOV K et coll. A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa. Psychiatric disorder in first-degree relatives and effects of proband comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 603-610
- LIU C, BADNER JA, CHRISTIAN SL, GUROFF JJ, DETERA-WADLEIGH SD et coll. Fine mapping supports previous linkage evidence for a bipolar disorder susceptibility locus on 13q32. *Am J Med Genet* 2001, **105** : 375-80
- LIVINGSTON R, NUGENT H, RADER L, SMITH G. Family histories of depressed and severely anxious children. *Am J Psychiatry* 1985, **142** : 1497-1499
- LOGUE CM, CROWE RR, BEAN JA. A family study of anorexia nervosa and bulimia. *Compr Psychiatry* 1989, **30** : 179-188
- LOPEZ R. Hyperactivity in twins. *Can Psych Assoc Journal* 1965, **10** : 421-426
- LORD C, SCHOPLER E, REVECKI D. Sex differences in autism. *J Autism Dev Disord* 1982, **12** : 317-330
- LOTTA T, VIDGREN J, TILGMANN C, ULMANEN I, MELEN K et coll. Kinetics of human soluble and membrane bound catechol-O-methyltransferase : A revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* 1995, **34** : 4202-4210
- LUBS H. A marker X chromosome. *Am J Hum Genet* 1969, **21** : 231-244
- LUCOTTE G, LANDOULSI A, BERRICHE S, DAVID F, BABRON MC. Manic depressive illness is linked to factor IX in a French pedigree. *Ann Genet* 1992, **35** : 93-5
- LUXENBERGER H. Vorläufiger Bericht über psychiatrisch Serienuntersuchungen an Zwillingen. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1928, **116** : 297-326
- MAESTRINI E, LAI C ; MARLOW A, MATTHEWS N, WALLACE S et coll. Serotonin transporter (5-HTT) and gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta3 (GABRB3) gene polymorphisms are not associated with autism in the IMGSA families. The international molecular genetic study of autism consortium. *Am J Med Genet* 1999, **88** : 492-496
- MAGBERG B, KYLLERMAN M. Epidemiology of mental retardation. A Swedish survey. *Brain Dev* 1983, **5** : 441-449
- MAIER W, SCHMIDT F, SCHWAB SG, HALLMAYER J, MINGES J et coll. Lack of linkage between schizophrenia and markers at the telomeric end of the pseudoautosomal region of the sex chromosomes. *Biol Psychiatry* 1995, **37** : 344-347
- MAIER W, MINGES J, ECKSTEIN N, BRODSKI C, ALBUS M et coll. Genetic relationship between dopamine transporter gene and schizophrenia : linkage and association. *Schizophr Res* 1996, **20** : 175-180

- MALAFOSSE A, LEBOYER M, D'AMATO T, AMADEO S, ABBAR M et coll. Manic depressive illness and tyrosine hydroxylase gene : linkage heterogeneity and association. *Neurobiol Dis* 1997, **4** : 337-349
- MALONEY MJ, SHEPAHRD-SPIRO P. Eating attitudes and behaviours of anorexia nervosa patients and their sisters. *Gen Hosp Psychiatry* 1983, **5** : 285-288
- MANN JJ, MALONE KM, NIELSEN DA, GOLDMAN D, ERDOS J, GELERNTER J. Possible association of a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene with suicidal behavior in depressed patients. *Am J Psychiatry* 1997, **154** : 1451-1453
- MANT R, WILLIAMS J, ASHERSON P, PARFITT E, MCGUFFIN P, OWEN MJ. Relationship between homozygosity at the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Am J Med Genet* 1994, **54** : 21-26
- MANUCK SB, FLORY JD, FERRELL RE, DENT KM, MANN JJ, MULDOON MF. Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene. *Biol Psychiatry* 1999, **45** : 603-614
- MARTIN N, JARDINE R, ANDREWS G, HEATH A. Anxiety disorders and neuroticism : are there genetic factors specific to panic ? *Acta Psychiatr Scand* 1988, **77** : 698-706
- MAZIADÉ M, RAYMOND V, CLICHE D, FOURNIER JP, CARON C et coll. Linkage results on 11Q21-22 in Eastern Quebec pedigrees densely affected by schizophrenia. *Am J Med Genet* 1995, **60** : 522-528
- MAZIADÉ M, BISSONNETTE L, ROUILLARD E, MARTINEZ M, TURGEON M et coll. 6p24-22 region and major psychoses in the Eastern Quebec population. Le Groupe IREP. *Am J Med Genet* 1997a, **74** : 311-318
- MAZIADÉ M, MARTINEZ M, RODRIGUE C, GAUTHIER B, TREMBLAY G et coll. Childhood/early adolescence-onset and adult-onset schizophrenia. Heterogeneity at the dopamine D3 receptor gene. *Br J Psychiatry* 1997b, **170** : 27-30
- MBAREK O, MAROULLAT S, MARTINEAU J, BARTHELEMY C, MUH JP, ANDRES C. Association study of the NF1 gene and autistic disorder. *Am J Med Genet* 1999, **88** : 729-732
- MCDONALD A. Severely retarded children in Quebec : prevalence, causes and care. *Am J Ment Defic* 1973, **78** : 205-215
- MCGUFFIN P, KATZ R. Nature, nurture and affective disorder. In : *The Biology of depression*. Deakin JFW, ed, London : Gaskell Press, 1986
- MCINNIS M, MCMAHON F, CHASE G, SIMPSON S, ROSS C, DEPAULO J. Anticipation in bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet* 1993, **53** : 385-390
- MCMAHON FJ, STINE OC, MEYERS DA, SIMPSON SG, DEPAULO JR. Patterns of maternal transmission in bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet* 1995, **56** : 1277-1286
- MEADOR WOODRUFF JH, GRANDY DK, VAN TOL HH, DAMASK SP, LITTLE KY et coll. Dopamine receptor gene expression in the human medial temporal lobe. *Neuropsychopharmacology* 1994, **10** : 239-248
- MEL H, HOROWITZ R, OHEL N, KRAMER I, M KOTLER et coll. Addictional evidence for an association between the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III seven-repeat allele and substance abuse in opioid dependent subjects : relationship of treatment retention to genotype and personality. *Addict Biol* 1998, **3** : 473-481

- MELONI R, LEBOYER M, BELLIVIER F, BARBE B, SAMOLYK D et coll. Association of manic depressive illness with tyrosine hydroxylase microsatellite marker. *Lancet* 1995, **345** : 932
- MENDLEWICZ J, FLEISS JL, FIEVE RR. Evidence for X-linkage in the transmission of manic-depressive illness. *JAMA* 1972, **222** : 1624-7
- MENDLEWICZ J, SIMON P, SEVY S, CHARON F, BROCCAS H et coll. Polymorphic DNA marker on X chromosome and manic depression. *Lancet* 1987, **1** : 1230-2
- MENDLEWICZ J, PAPANIMITRIOU G, WILMOTTE J. Family study of panic disorder : comparison with generalized anxiety disorder, major depression and normal subjects. *Psychiatr Genet* 1993, **3** : 73-78
- MITCHELL JE, LAINE DE, MORLEY JE, LEVINE AS. Naloxone but not CCK may attenuate binge eating behavior in patients with the bulimia syndrome. *Biol Psychiatry* 1986, **21** : 139-140
- MITCHELL J, MCCAULEY E, BURKE P, CALDERON R, SCHLOREDT K. Psychopathology in parents of depressed children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989, **28** : 352-357
- MOISES HW, YANG L, LI T, HAVSTEEN B, FIMMERS R et coll. Potential linkage disequilibrium between schizophrenia and locus D22S278 on the long arm of chromosome 22. *Am J Med Genet* 1995a, **60** : 465-467
- MOISES HW, YANG L, KRISTBJARNARSON H, WIESE C, BYERLEY W et coll. An international two-stage genome-wide search for schizophrenia susceptibility genes. *Nat Genet* 1995b, **11** : 321-324
- MOORE DC. Amitriptyline therapy in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1977, **134** : 1303-1304
- MORGAN HG, RUSSEL GFM. Value of family background and clinical features as predictors of long term outcome in anorexia nervosa. Four years follow-up study of 41 patients. *Psychol Med* 1975, **5** : 355
- MORRIS AG, GAITONDE E, MCKENNA PJ, MOLLON JD, HUNT DM. CAG repeat expansions and schizophrenia : association with disease in females and with early age-at-onset. *Hum Mol Genet* 1995, **4** : 1957-1961
- MORISSETTE J, VILLENEUVE A, BORDELEAU L, ROCHETTE D, LABERGE C et coll. Genome-wide search for linkage of bipolar affective disorders in a very large pedigree derived from a homogeneous population in Quebec points to a locus of major effect on chromosome 12q23-q24. *Am J Med Genet* 1999, **88** : 567-87
- MORRISON J, STEWART M. A family study of the hyperactive child syndrome. *Biol Psychiatry* 1971, **3** : 189-195
- MORS O, EWALD H, BLACKWOOD D, MUIR W. Cytogenetic abnormalities on chromosome 18 associated with bipolar affective disorder or schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997, **170** : 278-280
- MOWRY BJ, NANCARROW DJ, LENNON DP, SANDKUIJL LA, CROWE RR et coll. Schizophrenia susceptibility and chromosome 6p24-22. *Nat Genet* 1995, **11** : 233-234
- MUGLIA P, JAIN U, MACCIARDI F, KENEDY J. Adult attention deficit hyperactivity disorder and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 273-277

- MULLEY J, YU S, LOESCH D, HAY D, DONNELLY A et coll. FRAXE and mental retardation. *J Med Genet* 1995, **32** : 162-169
- MURRAY KT, SINES JO. Parsing the genetic and nongenetic variance in children depressive behavior. *J Affect Disord* 1996, **38** : 23-34
- MURPHY KC, JONES LA, OWEN MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1999, **56** : 940-945
- MUTCHLER K, CROWE RR, NOYES R, WESNER RW. Exclusion of the tyrosine hydroxylase gene in 14 panic disorder pedigrees. *Am J Psychiatry* 1990, **147** : 1367-1369
- NACMIAS B, RICCA V, TEDDE A, MEZZANI B, ROTELLA CM et coll. 5-HT_{2A} receptor gene polymorphisms in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Neurosci Lett* 1999, **277** : 134-6
- NADDER T, SILPERG J, EAVES L, MAES H, MEYAR J. Genetic aspects of ADHD symptomatology on 7 to 19-year old twins. Results from a telephone survey. *Behav Genet* 1998, **18** : 89-100
- NANKO S, HATTORI M, IKEDA K, SASAKI T, KAZAMATSURI H et coll. Dopamine D4 receptor polymorphism and schizophrenia. *Lancet* 1993, **341** : 689-90
- NEEDLEMAN HL, WABER D. Amitriptyline in patients with anorexia nervosa. *Lancet* 1976, **2** : 580
- NEMEROFF C. Neurotensin per chance an endogenous neuroleptic ? *Biol Psychiatry* 1980, **15** : 283-302
- NESTADT G, SAMUELS J, RIDDLE M, BIENVENU OJ, LIANG KY et coll. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 358-63
- NEUMAN RJ, GELLER B, RICE JP, TODD RD. Increased prevalence and earlier onset of mood disorders among relatives of prepubertal versus adult probands. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 466-473
- NICOLSON R, GIEDD JN, LENANE M, HAMBURGER S, SINGARACHARLU S et coll. Clinical and neurobiological correlates of cytogenetic abnormalities in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 1575-1579
- NISHIGUCHI N, SHIRAKAWA O, ONO H, HASHIMOTO T, MAEDA K. Novel polymorphism in the gene region encoding the carboxyl-terminal intracellular domain of the NMDA receptor 2B subunit : analysis of association with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 1329-1331
- NÖTHEN M, CICHON S, HEMMER S, HEBEBRAND J, REMSCHMIDT H et coll. Human dopamine D4 receptor gene : frequent occurrence of a null allele and observation of homozygosity. *Hum Mol Genet* 1994, **3** : 2207-2212
- NÖTHEN MM, CICHON S, EGGERMANN K, PROPPING P, KNAPP M et coll. CNTF and psychiatric disorders. *Nat Genet* 1996, **13** : 142-1453
- NÖTHEN MM, CICHON S, ROHLEDER H, HEMMER S, FRANZEK E et coll. Evaluation of linkage of bipolar affective disorder to chromosome 18 in a sample of 57 German families. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 76-84
- NOYES R, CROWE RR, HARRIS EL, HAMIA BJ, MCCHESENEY CM, CHAUDHRY DR. Relationship between panic disorder and agoraphobia. A family study. *Arch Gen Psychiatry* 1986, **43** : 227-232

- NOYES R, CLARKSON C, CROWE RR, YATES WR, MCCHESENEY CM. A family study of generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1987, **144** : 1019-1024
- NYLANDER P, ENGSTRÖM C, CHOTAI J, WAHLSTRÖM J, ADOLFSSON R. Anticipation in Swedish families with bipolar affective disorder. *J Med Genet* 1994, **9** : 686-689
- O'DONOVAN MC, GUY C, CRADDOCK N, MURPHY KC, CARDNO AG et coll. Expanded CAG repeats in schizophrenia and bipolar disorder. *Nat Genet* 1995, **10** : 380-381
- O'DONOVAN MC, GUY C, CRADDOCK N, BOWEN T, MCKEON P et coll. Confirmation of association between expanded CAG/CTG repeats and both schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med* 1996, **26** : 1145-53
- OBERLÉ I, ROUSSEAU F, HEITZ D, KRETZ C, DEVYS D et coll. Instability of a 550-base pair DANN segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science* 1991, **252** : 1097-1102
- OHARA K, XU HD, MORI N, SUZUKI Y, XU DS et coll. Anticipation and imprinting in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1997, **42** : 760-766
- PAIK I, TOH K, KIM J, LEE C. TPH gene may be associated with suicidal behavior, but not with schizophrenia in the Korean population. *Hum Hered* 2000, **50** : 365-369
- PAULS DL, NOYES R JR, CROWE RR. The familial prevalence in second-degree relatives of patients with anxiety neurosis (panic disorder). *J Affect Disord* 1979, **1** : 279-85
- PAULS DL, ALSOBROOK JP, GOODMAN W, RASMUSSEN S, LECKMAN JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 76-84
- PEKKARINEN P, TERWILLIGER J, BREDBACKA PE, LÖNNQVIST J, PELTONEN L. Evidence of a predisposing locus to bipolar disorder on Xq24-q27.1 in an extended Finnish pedigree. *Genome Res* 1995, **5** : 105-115
- PÉREZ DE CASTRO I, SANTOS J, TORRES P, VISEDO G, SAIZ RUIZ J et coll. A weak association between TH and DRD2 genes and bipolar affective disorder in a Spanish sample. *J Med Genet* 1995, **32** : 131-134
- PHILIP E, PIRKE KM, KELLNER MB, KREIG JC. Disturbed cholecystokinin secretion in patients with eating disorders. *Life Sci* 1991, **48** : 2443-2450
- PHILIPPE A, MARTINEZ M, GUILLOUD-BATAILLE M, GILLBERG C, RASTAM M et coll. Genome-wide scan for autism susceptibility genes. Paris autism research international sibpair study. *Hum Mol Genet* 1999, **8** : 805-812
- PICKLES A, BOLTON P, MCDONALD H, BAILEY A, LECOULTEUR A et coll. Latent class analysis of recurrence risks for complex phenotypes with selection and measurement error : a twin family history study of autism. *Am J Hum Genet* 1995, **57** : 717-726
- PIKE A, MCGUIRE S, HETHERINGTON EM, REISS D, PLOMIN R. Family environment and adolescent depressive symptoms and antisocial-behavior-a multivariate. *Dev Psychol* 1996, **32** : 590-603
- PIKE A, PLOMIN R. Importance of nonshared environmental factors for childhood and adolescent psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 1996, **35** : 560-570
- PIVEN J, GAYLE J, CHASE GA, FINK B, LANDA R et coll. A family history study of neuropsychiatric disorders in the adult siblings of autistic individuals. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29** : 177-83

- PIVEN J, CHASE G, LANDA R, WZOREK M, GAYLE J et coll. Psychiatric disorders in the parents of autistic individuals. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991, **30** : 471-478
- PIVEN J, WZOREK M, LANDA R, LAINHART J, BOLTON P et coll. Personality characteristics of the parents of the parents of autistic individuals. *Psychol Med* 1994, **24** : 783-795
- PIVEN J, PALMER P, LANDA R, SANTANGELO S, JACOBI D, CHILDRESS D. Personality and language characteristics in parents from multiple incidence autism families. *Am J Med Genet* 1997, **74** : 398-411
- PIVEN J, PALMER P. Psychiatric disorder and the broad autism phenotype : evidence from a family study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 557-563
- PLOMIN R, NESSELROADE J. Behavioral genetics and personality change. Special issue : Biological foundations of personality : Evolution, behavioural genetics, and psychophysiology. *J Pers* 1990, **58** : 191-220
- PLOMIN R, COON H, CAREY G, DEFRIES J, FULKER D. Parent-offspring and sibling adoption analysis of parental ratings of temperament in infancy and childhood. *J Pers* 1991, **59** : 705-732
- POPE HG, JONES JM, COHEN BM, LIPINSKI JF. Failure to find evidence of schizophrenia in first-degree relatives of schizophrenic probands. *Am J Psychiatry* 1982, **139** : 826-828
- PRESCOTT CA, AGGEN SH, KENDLER KS. Sex-specific genetic influences on the comorbidity of alcoholism and major depression in a population-based sample of US twins. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 803-811
- PRZKORA R, FALKAI P, VON DEIMLING A, WIESTLER OD, ALBUS M et coll. Analysis of a polymorphism in the tuberous sclerosis (TSC2) gene does not predispose to schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998, **248** : 314-315
- PUIG-ANTICH J, GOETZ D, DAVIES M, KAPLAN T, DAVIES S et coll. A controlled family history of prepubertal major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989, **46** : 406-418
- PULVER A, KARAYIORGOU M, WOLYNIEC P, LASSETER V, KASCH L et coll. Sequential strategy to identify susceptibility gene for schizophrenia : report of potential linkage on chromosome 22q12-13.1 : part I. *Am J Med Genet* 1994, **54** : 36-43
- PULVER AE, LASSETER VK, KASCH L, WOLYNIEC P, NESTADT G et coll. Schizophrenia : a genome scan targets chromosomes 3p and 8p as potential sites of susceptibility genes. *Am J Med Genet* 1995, **60** : 252-260
- PYLE RL, MITCHELL JE, ECKERT ED. Bulimia : a report of 34 cases. *J Clin Psychiatry* 1981, **42** : 60-64
- RASMUSSEN S, TSUANG M. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1986, **143** : 317-322
- REFETOFF S, WEISS R, USALA S. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993, **14** : 348-399
- REICH T, JAMES JW, MORRIS CA. The use of multiple thresholds in determining the mode of transmission of semi-continuous traits. *Ann Hum Genet* 1972, **36** : 163-183
- REICH J, YATES W. Family history of psychiatric disorders in social phobia. *Compr Psychiatry* 1988, **29** : 72-75

RENDE R, PLOMIN R, REISS D, HETHERINGTON E. Genetic and environmental influences on depressive symptomatology in adolescence : Individual differences and extreme scores. *J Child Psychol Psychiatry* 1993, **34** : 1387-1398

RENDE R, WEISSMAN M, RUTTER M, WICKRAMARATNE P, HARRINGTON R, PICKLES A. Psychiatric disorders in the relatives of depressed probands. II. Familial loading for comorbid non-depressive disorders based upon proband age of onset. *J Affect Disord* 1997, **42** : 23-28

RICE JP, GOATE A, WILLIAMS JT, BIERUT L, DORR D et coll. Initial genome scan of the NIMH genetics initiative bipolar pedigrees : chromosomes 1, 6, 8, 10, and 12. *Am J Med Genet* 1997, **74** : 247-253

RIDDLE M, SCAHILL L, KING R, HARDIN M, TOWBIN K et coll. Obsessive compulsive disorder in children and adolescents : phenomenology and family history. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29** : 766-772

RIDLEY RM, FRITH CD, CROW TJ, CONNEALLY PM. Anticipation in Huntington's disease is inherited through the male line but may originate in female. *J Med Genet* 1988, **25** : 589-595

RIETSCHER M, NOTHEN MM, ALBUS M, MAIER W, MINGES J et coll. Dopamine D3 receptor Gly9/Ser9 polymorphism and schizophrenia : no increased frequency of homozygosity in German familial cases. *Schizophr Res* 1996, **20** : 181-186

RIETSCHER M, SCHORR A, ALBUS M, FRANZEK E, KREINER R et coll. Association study of the tryptophan hydroxylase gene and bipolar affective disorder using family-based internal controls. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 310-311

RILEY BP, TAHIR E, RAJAGOPALAN S, MOGUDI CARTER M, FAURE S et coll. A linkage study of the N-methyl-D-aspartate receptor subunit gene loci and schizophrenia in southern African Bantu-speaking families. *Psychiatr Genet* 1997, **7** : 57-74

RISCH N. Linkage strategies for genetically complex traits. 1. Multilocus models. *Am J Hum Genet* 1990, **46** : 222-228

RISCH N, SPIKER D, LOTSPEICH L, NOURIN, HINDS D et coll. A genomic screen of autism : evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet* 1999, **65** : 493-507

RITVO ER, JORDE LB, MASON-BROTHERS A, FREEMAN BJ, PINGREE C et coll. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism : recurrence risk estimates and genetic counseling. *Am J Psychiatry*. 1989, **146** : 1032-6

RIVINIUS TM, BIEDERMAN J, HERZOG DB. Anorexia nervosa and affective disorders : A controlled family history study. *Am J Psychiatry* 1984, **141** : 1414-1418

ROSANOFF AJ, HANDY LM, PLESET IR, BRUSH S. The etiology of so-called schizophrenic psychoses. *Am J Psychiatry* 1934, **91** : 247-286

ROSENTHAL D. Some factors associated with concordance and discordance with respect to schizophrenia in monozygotic twins. *J Nerv Ment Dis* 1959, **129** : 1-10

ROTONDO A, SCHUEBEL KE, NIELSEN DA, MICHELLI S, LEZZA A et coll. Tryptophan hydroxylase promoter polymorphisms and anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 1997, **42** : 99S

ROTONDO A, SCHUEBEL K, BERGEN A, ARAGON R, VIRKKUNEN M et coll. Identification of four variants in the tryptophan hydroxylase promoter and association to behavior. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 360-368

ROUYER F, SIMMLER MC, VERGNAUD G, JOHNSON C, LEVILLIERS J, PETIT C, WEISSENBACH J. The pseudoautosomal region of the human sex chromosomes. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1986, **51** : 221-228

ROWE D, STEVER C, GIEDINGHAGEN L, GARD J, CLEVELAND H et coll. Dopamine DRD4 receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 419-426

ROWLAND NE. Effect of continuous infusions of dexfenfluramine on food intake, body weight and brain amines in rats. *Life Sci* 1986, **39** : 2581-2586

RUTHERFORD J, MCGUFFIN P, KATZ RJ, MURRAY RM. Genetic influences on eating attitudes in a normal female twin population. *Psychol Med* 1993, **23** : 425-36

SASAKI T, MATSUSHITA M, NANKO S, FUKUDA R, KENNEDY JL, TOKUNAGA K. Schizophrenia and the HLA-DRB1 gene in the Japanese population. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 771-773

SCHEPANK HGF. Anorexia nervosa : zwillings kasuistik über ein seltenes krankheitsbild. In : Ursprunge Seelisch Bedingter Krankheiten. Vol 2. HEIGL-EVERS A, SHEPANK H, eds. Gottingen, West Germany, Verlag für Medizinische Psychologie in Verlag Vandenhoeck und Ruprecht, 1981

SCHMITZ S, FULKER DW, MRAZEK DA. Problem behavior in early and middle childhood : an initial behavior genetic analysis. *J Child Psychol* 1995, **36** : 1443-1458

SCHROER RJ, PHELAN MC, MICHAELIS RC, CRAWFORD EC, SKINNER S et coll. Autism and maternally derived aberrations of chromosome 15q. *Am J Med Genet* 1998, **76** : 327-336

SCHURHOFF F, STEVANIN G, TROTTIER Y, BELLIVIER F, MOUREN SIMEONI MC et coll. A preliminary study on early onset schizophrenia and bipolar disorder : large polyglutamine expansions are not involved. *Psychiatry Res* 1997, **72** : 141-144

SCHWAB SG, ALBUS M, HALLMAYER J, HONIG S, BORRMANN M et coll. Evaluation of a susceptibility gene for schizophrenia on chromosome 6p by multipoint affected sib-pair linkage analysis. *Nat Genet* 1995a, **11** : 325-327

SCHWAB SG, LERER B, ALBUS M, MAIER W, HALLMAYER J et coll. Potential linkage for schizophrenia on chromosome 22q12-q13 : a replication study. *Am J Med Genet* 1995b, **60** : 436-443

SCHWAB SG, ECKSTEIN GN, HALLMAYER J, LERER B, ALBUS M et coll. Evidence suggestive of a locus on chromosome 5q31 contributing to susceptibility for schizophrenia in German and Israeli families by multipoint affected sib-pair linkage analysis. *Mol Psychiatry* 1997, **2** : 156-160

SCHWAB SG, HALLMAYER J, ALBUS M, LERER B, HANSES C et coll. Further evidence for a susceptibility locus on chromosome 10p14-p11 in 72 families with schizophrenia by non parametric linkage analysis. *Am J Med Genet* 1998a, **81** : 302-307

SCHWAB SG, HALLMAYER J, LERER B, ALBUS M, BORRMANN M et coll. Support for a chromosome 18p locus conferring susceptibility to functional psychoses in families with schizophrenia, by association and linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1998b **63** : 1139-1152

SHARMA A, KRAMER ML, WICK PF, LIU D, CHARI S et coll. D4 dopamine receptor-mediated phospholipid methylation and its implications for mental illnesses such as schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 235-246

SHERMAN D, IACONO W, MCGUE M. Attention-deficit hyperactivity disorder dimensions : a twin study of inattention and impulsivity-hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 745-753

SHERMAN SL, JACOBS PA, MORTON NE, FROSTER-ISKENIUS U, HOWARD-PEEBLES PN et coll. Further segregation analysis of the fragile X syndrome with special reference to transmitting males. *Hum Genet* 1985, **68** : 289-299

SILBERG J, RUTTER M, MEYER J, MAES H, HEWITT J et coll. Genetic and environmental influences on the covariation between hyperactivity and conduct disturbance in juvenile twins. *J Child Psychol Psychiatry* 1996, **37** : 803-816

SILOVE D, MANICAVASAGAR V, O'CONNELL D, MORRIS-YATES A. Genetic factors in early separation anxiety : implications for the genesis of adult anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1995, **92** : 17-24

SILVERMAN JM, SIEVER LJ, HORVATH TB, COCCARO EF, KLAR H et coll. Schizophrenia-related and affective personality disorder traits in relatives of probands with schizophrenia and personality disorders. *Am J Psychiatry*. 1993, **150** : 435-42

SILVERMAN JM, GREENBERG DA, ALTSTIEL LD, SIEVER LJ, MOHS RC et coll. Evidence of a locus for schizophrenia and related disorders on the short arm of chromosome 5 in a large pedigree. *Am J Med Genet* 1996, **67** : 162-171

SKRE I, ONSTAD S, TORGERSEN S, LYGREN S, KRINGLEN E. A twin study of DSM-III-R anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1993, **88** : 85-92

SLATER E, SHIELDS J. Psychotic and Neurotic Illness in Twins. In : Medical research Council special report Series. Her Majesty's Stationery Office, London, 1953 : 278

SMALLEY S, ASARNOW R, SPENCE M. Autism and genetics : a decade of research. *Arch Gen Psychiatry* 1988, **45** : 953-961

SMALLEY S, MCCRACKEN J, TANGUY P. Autism, affective disorders and social phobias. *Am J Med Genet* 1995, **60** : 19-26

SMALLEY S, BAILEY J, PALMER G, PALMER C, CANTWELL D et coll. Evidence that the dopamine D4 receptor is a susceptibility gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 427-430

SMART DE, BEUMONT PJV, GEORGE GCW. Some personality characteristics of patients with anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 1976, **128** : 57

SMITH AB, PETERSON P, WIELAND J, MORIARTY T, DELISILE. Chromosome 18 translocation (18 ;21) (p11.1 ;p11.1) associated with psychosis in one family. *Am J Med Genet* 1996, **67** : 560-3

SNOW K, POUD L, HAGERMAN R, PERGOLIZZI R, ERSTER S, THIBODEAU S. Analysis of a CGG sequence at the FMR-1 locus in fragile X families and in the general population. *Am J Hum Genet* 1993, **53** : 1217-1228

SOLYOM L, FREEMAN RJ, THOMAS CD, MILES JE. the comparative psychopathology of anorexia nervosa. Obsessive-Compulsive disorder or phobia ? *Int J Eat Disord* 1983, **3** : 3-14

SOMMER SS, LIND TJ, HESTON LL, SOBELL JL. Dopamine D4 receptor variants in unrelated schizophrenic cases and controls. *Am J Med Genet* 1993, **48** : 90-93

SORBI S, NACMIAS B, TEDDE A, RICCA V, MEZZANI B, ROTELLA C. 5-HT2a promoter polymorphism in anorexia nervosa. *Lancet* 1998, **351** : 1785

STALLINGS MC, CHERNY SS, YOUNG SE, MILES DR, HEWITT JK, FULKER DW. The familial aggregation of depressive symptoms, antisocial behavior, and alcohol abuse. *Am J Med Genet* 1997, **74** : 183-191

STEFFENBURG S, GILLBERG C, HELLGREN L, ANDERSSON L, GILLBERG I et coll. A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *J Child Psychol Psychiatry* 1989, **30** : 405-416

STEIN MB, CHARTIER MJ, KOZAK MV, KING N, KENNEDY JL. Genetic linkage to the serotonin transporter protein and 5HT2A receptor genes excluded in generalized social phobia. *Psychiatry Res* 1998, **81** : 283-91

STERN SL, DIXON KN, NEMZER E, LAKE MD, SANSONE RA et coll. Affective disorder in the families of women with normal weight bulimia. *Am J Psychiatry* 1984, **141** : 1224-1227

STERN SL, DIXON KN, SANSONE RA, LAKE MD, NEMZER E, JONES D. Psychoactive substance use disorder in relatives of patients with anorexia nervosa. *Compr Psychiatry* 1992, **33** : 207-212

STEVENSON J. Evidence for a genetic etiology in hyperactivity in children. *Behav Genet* 1992, **22** : 337-343

STINE OC, XU J, KOSKELA R, MCMAHON FJ, GSCHWEND M. Evidence for linkage of bipolar disorder to chromosome 18 with a parent-of-origin effect. *Am J Hum Genet* 1995, **57** : 1384-1394

STINE OC, MCMAHON FJ, CHEN L, XU J, MEYERS DA et coll. Initial genome screen for bipolar disorder in the NIMH genetics initiative pedigrees : chromosomes 2, 11, 13, 14, and X. *Am J Med Genet* 1997, **74** : 263-269

STRAUB RE, LEHNER T, LUO Y, LOTH JE, SHAO W et coll. A possible vulnerability locus for bipolar affective disorder on chromosome 21q22.3. *Nat Genet* 1994, **8** : 291-6

STRAUB RE, MACLEAN CJ, O'NEILL FA, BURKE J, MURPHY B et coll. A potential vulnerability locus for schizophrenia on chromosome 6p24-22 : evidence for genetic heterogeneity. *Nat Genet* 1995, **11** : 287-293

STRAUB RE, MACLEAN CJ, O'NEILL FA, WALSH D, KENDLER KS. Support for a possible schizophrenia vulnerability locus in region 5q22-31 in Irish families. *Mol Psychiatry* 1997, **2** : 148-155

STRAUB RE, MACLEAN CJ, MARTIN RB, MA Y, MYAKISHEV MV et coll. A schizophrenia locus may be located in region 10p15-p11. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 296-301

STROBER M, SALKIN B, BURROUGHS J, MORREL W. Validity of the bulimia-restrictor distinction in anorexia nervosa : Parental personality characteristics and family psychiatric morbidity. *J Nerv Ment Dis* 1982, **170** : 345-351

STROBER M, MORRELL W, BURROUGHS J, SALKIN B, JACOBS C. A controlled family study of anorexia nervosa. *J Psychiatr Res* 1985, **19** : 239-246

STROBER M, KATZ J. Depression in the eating disorders : A review and analysis of descriptive, family and biological findings. In : Diagnostic issues in anorexia nervosa and bulimia nervosa. GARNER DM, GARFINKEL PE, eds, New York : Brunner/Mazel, 1988

STROBER M, MORREL W, BURROUGHS J, LAMPERT C, DANFORTH H, FREEMAN R. 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** : 255-268

STROBER M, LAMPERT C, MORREL W et coll. A controlled family study of anorexia nervosa : evidence of familial aggregation and lack of shared transmission with affective disorders. *Int J Eat Disord* 1990, **9** : 239-253

STROBER M, FREEMAN R, LAMPERT C, DIAMOND J, KAYE W. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa : evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 393-401

SUNOHARA G, SWANSON J, LAHOSTE G, WIGAL S, KING N et coll. Association of dopamine receptor genes in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 1996, **59S** : A1370

SWANSON J, SUNOHARA G, KENNEDY J, REGINO R, FINEBERG E et coll. Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) : a family-based approach. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 38-41

SYRROU M, GEORGIU I, GRIGORIADOU M, PETERSEN MB, KITSIOU S et coll. FRAXA and FRAXE prevalence in patients with nonspecific mental retardation in the Hellenic population. *Genet Epidemiol* 1998, **15** : 103-109

SZATMARI P, JONES MB, TUFF L, BARTOLUCCI G, FISMAN S et coll. Lack of cognitive impairment in first-degree relatives of children with pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993, **32** : 1264-73

SZATMARI P, JONES MB, FISMAN S, TUFF L, BARTOLUCCI G et coll. Parents and collateral relatives of children with pervasive developmental disorders : a family history study. *Am J Med Genet* 1995, **60** : 282-289

SZATMARI P, JONES M, ZWAIGENBAUM L, MACLEAN J. Genetics of autism : Overview and new directions. *J Autism Dev Disord* 1998, **28** : 351-368

SZMUKLER GI. The epidemiology of anorexia nervosa and bulimia. *J Psychiatr Res* 1985, **19** : 143-153

TAHIR E, CURRAN S, YAZGAN Y, OZBAY F, CIRAKOGLU B, ASHERSON P. No association between low- and high-activity catecholamine-methyl-transferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 285-288

- TANAKA T, IGARASHI S, ONODERA O, TANAKA H, KAMEDA K et coll. Lack of association between dopamine D4 receptor gene and schizophrenia. *Am J Med Genet* 1995, **60** : 580-582
- TANAKA T, IGARASHI S, ONODERA O, TANAKA H, TAKAHASHI M et coll. Association study between schizophrenia and dopamine D3 receptor gene polymorphism. *Am J Med Genet* 1996, **67** : 366-368
- THAPAR A, MCGUFFIN P. A twin study of depressive symptoms in childhood. *Br J Psychiatry* 1994, **165** : 259-265
- THAPAR A, HERVAS A, MCGUFFIN P. Childhood hyperactivity scores are highly heritable and show sibling competition effects : twin study evidence. *Behav Genet* 1995, **25** : 537-544
- THAPAR A, MCGUFFIN P. Anxiety and depressive symptoms in childhood - A genetic study of comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 1997, **38** : 651-656
- THEANDER S. Anorexia nervosa : A psychiatric investigation of 94 females cases. *Acta Psychiatr Scand* 1970, **214** : 1-94
- THOME J, KORNHUBER J, BAUMER A, ROSLER M, BECKMANN H, RIEDERER P. CNTF and endogenous psychoses ? *Nat Genet* 1996, **12** : 123
- TIENARI P. Psychiatric illness in identical twins. *Acta Psych Scand* 1963, **39** : 1-195
- TIENARI P, WYNNE LC, MORING J, LAHTI I, NAARALA M et coll. The Finnish adoptive family study of schizophrenia. Implications for family research. *Br J Psychiatry Suppl* 1994, **23** : 20-6
- TODD R, REICH W, PETTI T, JOSHI P, DEPAULO R et coll. Psychiatric diagnosis in the child and adolescent members of extended families identified through adult bipolar affective disorder probands. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35** : 664-671
- TODD R. Genetics of attention deficit/Hyperactivity disorder : Are we ready for molecular genetic studies ? *Am J Med Genet* 2000, **96** : 241-243
- TORGERSEN S. Genetic factors in anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1983, **40** : 1085-1089
- TORGERSEN S. Comorbidity of major depression and anxiety disorders in twin pairs. *Am J Psychiatry* 1990, **147** : 1199-1202
- TREASURE JL, HOLLAND J. Genes and the aetiology of eating disorders. In : *The New Genetics of mental illness*. MCGUFFIN P, MURRAY R, eds. Oxford : Butterworth-Heinemann, 1990, p 198-211
- TSAI L, STEWART MA, AUGUST G. Implication of sex differences in the familial transmission of infantile autism. *J Autism Dev Disord* 1981, **11** : 165-73
- TSAI SJ, HONG CJ, WANG YC. Tryptophan hydroxylase gene polymorphism (A218C) and suicidal behaviors. *Neuroreport* 1999, **10** : 3773-3775
- TSUANG MT, BUCHER KD, FLEMING JA. A search for 'schizophrenia spectrum disorders'. An application of a multiple threshold model to blind family study data. *Br J Psychiatry* 1983, **143** : 572-577
- TURECKI G, GROF P, CAVAZZONI P, DUFFY A, GROF E et coll. Lithium responsive bipolar disorder, unilinearity, and chromosome 18 : A linkage study. *Am J Med Genet* 1999, **88** : 411-415

- TURNER G, ROBINSON H, LAING S, PURVIS-SMITH S. Preventive screening for the fragile X syndrome. *N Eng J Med* 1986, **315** : 607-609
- TURNER M, BARMNBY G, BAILEY A. Genetic clues to the biological basis of autism. *Mol Med Today* 2000, **6** : 238-244
- USISKIN SI, NICOLSON R, KRASNEWICH DM, YAN W, LENANE M et coll. Velocardiofacial syndrome in childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999, **38** : 1536-1543
- VALERO J, MARTORELL L, MARINE J, VILELLA E, LABAD A. Anticipation and imprinting in Spanish families with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1998, **97** : 343-350
- VAN DEN OORD, BOOMSMA D, VERHULST F. A study of problem behaviors in 10- to 15-year-old biologically related and unrelated international adoptees. *Behavior Genetics* 1994, **24** : 193-205
- VERDOUX H, VAN OS J, SHAM P, JONES P, GILVARRY K et coll. Does familiarity predispose to both emergence and persistence of psychosis ? A follow-up study. *Br J Psychiatry* 1996, **168** : 620-6
- VERHEYEN GR, VILLAFUERTE SM, DEL FAVERO J, SOUERY D, MENDLEWICZ J et coll. Genetic refinement and physical mapping of a chromosome 18q candidate region for bipolar disorder. *Eur J Hum Genet* 1999a, **7** : 427-434
- VERHEYEN GR, DEL FAVERO J, MENDLEWICZ J, LINDBLAD K, VAN ZANDK et coll. Molecular interpretation of expanded RED products in bipolar disorder by CAG/CTG repeats located at chromosomes 17q and 18q. *Neurobiol Dis* 1999b, **6** : 424-432
- VERKERK A, PIERETTI M, SUTTCIFFE J, FU D, KUHL D et coll. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile-X syndrome. *Cell* 1991, **65** : 905-914
- VINCENT JB, KLEMPAN T, PARIKH S, SASAKI T, MELTZER H et coll. Frequency analysis of large CAG/CTG trinucleotide repeats in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 1996, **1** : 141-148
- VINCENT JB, MASELLIS M, LAWRENCE J, CHOI V, GURLING HM et coll. Genetic association analysis of serotonin system genes in bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry* 1999a, **156** : 136-138
- VINCENT JB, PETRONIS A, STRONG E, PARIKH SV, MELTZER HY et coll. Analysis of genome-wide CAG/CTG repeats, and at SEF2-1B and ERDA1 in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 1999b, **4** : 229-234
- VINCENT J, HERBRICK JA, GURLING H, BOLTON P, ROBERTS W, SCHERER S. Identification of a novel gene on chromosome 7q31 that is interrupted by a translocation breakpoint in an autistic individual. *Am J Hum Genet* 2000, **67** : 510-514
- WALDMAN I, ROWE D, ABRAMOWITZ A, KOZEL S, MOHR J, et coll. Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children : heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *Am J Hum Genet* 1998, **63** : 1767-1776
- 230 WANG S, SUN CE, WALCZAK CA, ZIEGLE JS, KIPPS BR et coll. Evidence for a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 6pter-p22. *Nat Genet* 1995, **10** : 41-6

- WARBURTON P, BAIRD G, CHEN W, MORRIS K, JACOBS B, HODGSON S, DOCHERTY Z. Support for linkage of autism and specific language impairment to 7q3 from two chromosome rearrangements involving band 7q31. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 228-234
- WARREN RP, ODELL JD, WARREN WL, BURGER RA, MACIULIS A et coll. Strong association of the third hypervariable region of HLA-DR beta 1 with autism. *J Neuroimmunol* 1996, **67** : 97-102
- WATERS BGH, BEUMONT PVJ, TOUYZ S, KENNEDY M. Behavioural differences between twin and non-twin female sibling pairs discordant for anorexia nervosa. *Int J Eat Dis* 1990, **9** : 265-273
- WEI J, HEMMINGS GP. A study of linkage disequilibrium between polymorphic loci for monamine oxidases A and B in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 1999, **9** : 177-181
- WEI J, HEMMINGS GP. Searching for a locus for schizophrenia within chromosome Xp11. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 4-7
- WEISS R, STEIN M, TROMMER B, REFETOFF S. Attention deficit-hyperactivity disorder and thyroid function. *J Pediatr* 1993, **123** : 539-545
- WEISS R, STEIN M, DUCK S, CHYNA B, PHILLIPS W, et coll. Low intelligence but not attention deficit hyperactivity disorder is associated with resistance to thyroid hormone caused by mutation R316H in the thyroid hormone receptor-gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **78** : 1525-1528
- WEISSMAN M, LECKMAN J, MERIKANGAS K, GAMMON G, PRUSOFF B. Depression and anxiety disorders in parents and children. *Arch Gen Psychiatry* 1984, **41** : 845-852
- WEISSMAN M, JOHN K, MERIKANGAS K, PRUSOFF B, WICKRAMARATNE P et coll. Depressed parents and their children : general health, social and psychiatric problems. *Am J Dis Child* 1986, **140** : 801-805
- WEISSMAN MM, GAMMON G, JOHN K., MERIKANGAS K, WARNER V et coll. Children of depressed parents : increased psychopathology and early onset of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1987, **44** : 847-853
- WEISSMAN MM, WICKRAMARATNE P, ADAMS PB, LISH JD, HORWATH E et coll. The relationship between panic disorder and major depression, a new family study. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 767-780
- WEISSMAN M, WARNER V, WICKRAMARATNE P, MOREAU D, OLFSON M. Offspring of depressed parents. 10 Years later. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 932-940
- WELNER Z, WELNER A, STEWART M, PALKES H, WISH E. A controlled study of siblings of hyperactive children. *J Nerv Ment Dis* 1977, **165** : 110-117
- WENDER PH, ROSENTHAL D, RAINER JD, GREENHILL L, SARLIN MB. Schizophrenics' adopting parents. Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1977, **34** : 777-784
- WHITE JH, SCHNAULTZ NL. Successful treatment of anorexia nervosa with imipramine. *Dis Nerv Syst* 1977, **38** : 567-568
- WICKRAMARATNE P, WEISSMAN M. Onset of psychopathology in offspring by developmental phase and parental depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998, **37** : 933-942

- WILDENAUER DB, HALLMAYER J, SCHWAB SG, ALBUS M, ECKSTEIN GN et coll. Searching for susceptibility genes in schizophrenia by genetic linkage analysis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1996, **61** : 845-850
- WILLCUTT E, PENNINGTON B, DEFRIES J. Twin study of the etiology of comorbidity between reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 293-301
- WILLERMAN L. Activity level of hyperactivity in twins. *Child Dev* 1973, **44** : 288-293
- WILLIAMS R, HAUSER S, PURPURA D, DELONG G, SWISHER C. Autism and mental retardation. *Arch Neurol* 1980, **37** : 749-753
- WILLIAMSON DE, RYAN ND, BIRMAHER B, DAHL RE, KAUFMAN J et coll. A case-control family history study of depression in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995, **34** : 1596-1607
- WINOKUR A, MARCH V, MENDELS J. Primary affective disorder in relatives of patients with anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1980, **137** : 695-698
- WINOKUR G, SCHARFETTER C, ANGST J. A family study of psychotic symptomatology in schizophrenia, schizoaffective disorder, unipolar depression, and bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1985, **234** : 295-298
- WITTEKINDT O, SCHWAB SG, BURGERT E, KNAPP M, ALBUS M et coll. Association between hSKCa3 and schizophrenia not confirmed by transmission disequilibrium test in 193 offspring/parents trios. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 267-270
- WOZNIAK J, BIEDERNMAN J, MUNDY E, MENNIN D, FARAONE S. A pilot study of childhood-onset mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995, **34** : 1577-1583
- WRIGHT P, DONALDSON PT, UNDERHILL JA, CHOUDHURI K, DOHERTY DG, MURRAY RM. Genetic association of the HLA DRB1 gene locus on chromosome 6p21.3 with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996, **153** : 1530-1533
- YAW J, MYLES-WORSLEY M, HOFF M, HOLIK J, FREEDMAN R et coll. Anticipation in multiplex schizophrenia pedigrees. *Psychiatr Genet* 1996, **6** : 7-11
- ZANDER C, SCHURHOFF F, LAURENT C, CHAVAND O, BELLIVIER F et coll. CAG repeat sequences in bipolar affective disorder : no evidence for association in a French population. *Am J Med Genet* 1998, **81** : 338-341
- ZERBIN-RUDIN E. What are the implications of the current findings in twins for schizophrenia research ? *Dtsch Med Wochenschr* 1967, **92** : 2121-2122
- ZHU S, NOTHEN MM, UHLHAAS S, RIETSCHEL M, KORNER J et coll. Apolipoprotein E genotype distribution in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 1996, **6** : 75-79
- ZIEGLER A, HEBEBRAND J, GORG T, ROSENKRANZ K, FICHTER M et coll. Further lack of association between the 5-HT2A gene promoter polymorphism and susceptibility to eating disorders and a meta-analysis pertaining to anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 410-412