

## Génétique de la schizophrénie et de la maladie bipolaire

Michel Maziade, Chantal Mérette,  
Yvon C. Chagnon, Marc-André Roy

> Des résultats indiquant des liaisons sur deux chromosomes pour la schizophrénie (SZ) et la maladie bipolaire (BP) furent trop hâtivement rapportés dans la revue *Nature* à la fin des années 1980. Les connaissances accumulées à partir des insuccès de la première génération d'études génétiques moléculaires de la SZ et de la BP ont toutefois permis de jeter les bases de la seconde génération d'études de liaison, qui donnent maintenant des résultats convergents fort encourageants. Cet article présente une douzaine de sites génomiques de susceptibilité pour la SZ et la BP, certains d'entre eux étant probablement partagés par ces deux psychoses majeures, tandis que d'autres seraient spécifiques à chacune. <



Centre de recherche Université  
Laval Robert-Giffard, 2601,  
chemin de la Canardière,  
Beauport, Québec, G1J 2G3  
Canada.

[Michel.Maziade@psa.ulaval.ca](mailto:Michel.Maziade@psa.ulaval.ca)

La science évolue par essais et erreurs et exige une méthodologie stricte et reproductible. Ainsi, plusieurs échecs apparents en recherche médicale contenaient le ferment de découvertes majeures. Des observations erronées dans un domaine particulier ont entraîné de très grandes découvertes médicales dans un autre. Par exemple, d'abord considérée comme un échec en tant qu'antihistaminique, la chlorpromazine, premier médicament antipsychotique efficace, a littéralement révolutionné la pharmacologie du cerveau et des maladies neuropsychiatriques. Bien qu'encore à ses débuts, la recherche en génétique des psychoses majeures telles que la schizophrénie (SZ) et la maladie bipolaire (BP) a déjà été marquée par des erreurs qui nous engagent maintenant sur une voie prometteuse.

### Les études de liaisons sont un point de départ essentiel pour détecter les gènes de susceptibilité des maladies complexes

Pour des maladies sévères comme la chorée de Huntington, le succès des études de liaison comme première

phase dans l'identification des gènes de susceptibilité des maladies héréditaires a suscité beaucoup d'enthousiasme. À la fin des années 1980, cet enthousiasme s'est transmis à l'étude de la SZ et de la BP, compte tenu des résultats antérieurs d'études de jumeaux démontrant une importante composante héréditaire pour ces deux troubles psychiatriques majeurs [1]. S'ensuivit une décennie fort décevante en termes de résultats scientifiques dans le domaine de la génétique psychiatrique. Cependant, cette première génération d'études de la SZ et de la BP a produit de nouveaux concepts utiles à la compréhension des mécanismes génétiques complexes sous-tendant ces maladies prévalentes et coûteuses. Afin de mieux saisir le cheminement scientifique actuel, il importe d'analyser les raisons expliquant pourquoi de fausses revendications de liaison, publiées dans les revues les plus prestigieuses, ont produit ce qui est apparu comme un faux départ, nuisant à l'image de la génétique psychiatrique. La priorité pour les scientifiques est d'éviter ces mêmes

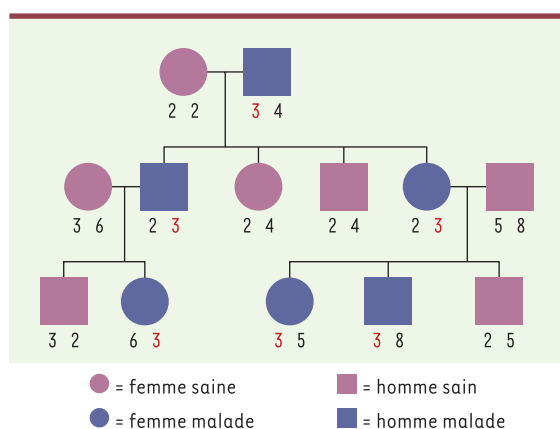
embûches dans le cours de la seconde génération d'études [1, 2].

Les études de liaison sont un moyen efficace de localisation des gènes de susceptibilité. L'analyse de *lod score* examine le phénomène de liaison dans un échantillon de familles multigénérationnelles dont plusieurs membres sont affectés par la maladie. L'analyse inspecte la coségrégation des allèles d'un marqueur, dont on connaît la localisation sur un chromosome, avec le statut affecté ou non des membres de la famille (Figure 1). En observant la ségrégation d'un allèle d'un parent affecté vers sa progéniture, on peut identifier les locus chromosomiques dans lesquels des enfants affectés, par rapport aux enfants non affectés, héritent d'un allèle particulier. Le *lod score* est la mesure statistique de liaison qui évalue le niveau d'évidence de la localisation d'un gène, fondé sur la maximisation de la fonction de vraisemblance sur  $\theta$ . Lorsque l'évidence de liaison est jugée suffisamment forte, on peut entreprendre la recherche moléculaire du gène de la maladie situé dans l'entourage de ce marqueur. Une telle stratégie a permis de détecter des gènes ou des mutations pour plusieurs maladies génétiques mendéliennes simples, et pour quelques maladies polygéniques complexes.

### Un premier départ solide, mais avec de fausses attentes

#### Faux résultats de liaison pour la schizophrénie publiés à la fin des années 1980

Dans l'une des premières études de liaison de la SZ, Sherrington *et al.* [3] publient, en 1988, un signal de



**Figure 1. Représentation fictive d'une transmission non indépendante d'un marqueur génétique et d'une maladie.** Ce schéma montre que l'allèle 3 est transmis d'une génération à l'autre et coségrège avec la maladie.

liaison que les auteurs interprètent comme la preuve de l'existence d'un locus de susceptibilité pour la SZ situé sur le bras long du chromosome 5, proposant qu'il s'agit de la première preuve concrète d'une base génétique pour la SZ. Les auteurs possédaient des données provenant de sept familles du Royaume-Uni et d'Islande qui donnaient un *lod score* de 6,49 dans la région 5q11-q13. De plus, au cours de la même année, un rapport de A. S. Bassett *et al.* [4], publié dans *Lancet*, indiquait une anomalie chromosomique dans la région 5q11-q13 dans une famille chinoise affectée par la SZ. Comme gènes candidats, on connaissait à l'époque le gène d'un récepteur glucocorticoïde et le gène d'un récepteur 5-hydroxytryptamine-1A justement localisés dans cette région. Étant donné l'enthousiasme scientifique de la fin des années 1980 pour la génétique des maladies psychiatriques, de même que la très forte prévalence de ces maladies dévastatrices du cerveau, ces résultats furent médiatisés mondialement, avant même d'être reproduits. Les études réalisées par la suite ne reproduisirent pas cette liaison génétique et les méta-analyses qui suivirent exclurent ce résultat.

#### Résultats prématurés de liaison génétique pour la maladie bipolaire à la fin des années 1980

En 1987, J. A. Egeland *et al.* [5] publient dans la revue *Nature* un résultat largement publicisé, déclarant une liaison dans des familles Amish densément affectées sur plusieurs générations par la BP. Les données paraissent fournir un support solide pour une liaison (*lod score* de 3,0 et 4,0) entre la maladie et un locus situé à l'extrémité du chromosome 11p. Les auteurs proposent alors comme sites du gène de susceptibilité pour la BP la région du gène de la tyrosine hydroxylase, dans la région entre *v-Ha-ras Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog (HRAS, MIM number: 190020, anciennement HRAS1)* ou la région des gènes de l'insuline (*INS, n° MIM : 176730*). Comme la dopamine, le produit métabolique de la tyrosine hydroxylase était déjà impliqué à l'époque dans le développement des maladies psychiatriques majeures, ce qui bien sûr contribua à accroître encore l'enthousiasme autour de cette publication. Deux ans plus tard, les auteurs publiaient des données additionnelles dans lesquelles la preuve d'une liaison avait disparu. Comme dans le cas des résultats de Sherrington *et al.*, plusieurs publications suivirent qui ne reproduirent pas les résultats concernant le chromosome 11p. Ce fut par la suite une difficile période de désenchantement pour la psychiatrie génétique.

### Raisons scientifiques et sociales de ces publications prématurées de résultats de liaison

L'enthousiasme initial autour de ces publications de prestige fut d'abord alimenté par les résultats valides de liaison pour des maladies mendéliennes simples obtenus depuis 1984. De plus, les grandes études de liaison de R. Sherrington *et al.* [3] et de J. A. Egeland *et al.* [5] fournissaient les meilleurs standards scientifiques et paraissaient donc hautement crédibles. Ces études rapportées dans les années 1980 avaient bien sûr été conçues à la fin des années 1970 et au début des années 1980, utilisant donc les concepts de l'époque. Par ailleurs, les scientifiques de l'époque trouvaient intéressant que des gènes candidats exprimés au système nerveux central aient déjà été localisés en 5q11-q13 ou 11p15-p14, ce qui augmentait la crédibilité des résultats. Enfin, la réputation entourant les techniques moléculaires, toutes nouvelles à l'époque, a sans aucun doute rajouté encore à l'enthousiasme. De façon intéressante, tout ce phénomène survint en dépit des avertissements de plusieurs prestigieux épidémiologistes de la génétique psychiatrique, tels Ming Tsuang [2] et Irving Gottesman [6], qui indiquaient que le processus de découverte serait vraisemblablement long et ardu en raison des différents niveaux de complexité génétique des deux maladies.

### Courte période de désenchantement

A suivi une décennie d'études de parcours du génome utilisant des méthodes statistiques paramétriques et non paramétriques qui ont laissé les scientifiques face à un ensemble de résultats contradictoires et frustrants [7]. Très peu, sinon aucun, des résultats n'ont résisté aux critères statistiques stricts. Mais les connaissances accumulées par ces efforts engendrèrent une deuxième génération d'études fondées sur deux évidences : d'une part, la SZ et la BP ont une composante génétique indiscutable, qui est complexe, polygénique, et implique probablement des interactions épistatiques entre les multiples sites de susceptibilité [2]; par ailleurs, une composante de cette complexité demeure au niveau du phénotype lui-même, qui demande un effort considérable de redéfinition [6-9]. En effet, la première génération d'études moléculaires a utilisé des phénotypes diagnostiques variables, moins qu'optimaux, ce qui constitue une des raisons de la difficulté de reproduction des résultats. Il a donc fallu les échecs de cette première génération d'études moléculaires pour que les scientifiques prennent réellement en compte l'existence de nombreux niveaux de complexité de la SZ et de la BP.

### Écueils méthodologiques à éviter dans la nouvelle génération d'études génétiques moléculaires

Nous avons appris des premières générations d'études que le concept d'un gène majeur expliquant ou la SZ ou la BP devrait être rejeté. Cela mène les récentes études vers le défi méthodologique de la recherche et de l'analyse de plusieurs gènes, ainsi que de leur interaction complexe. Le niveau de complexité nous place face à trois niveaux de défi.

#### La puissance statistique réside autant dans la validité du phénotype que dans la taille de l'échantillon

Une idée originale qui émerge des études précédentes est que la puissance statistique pour détecter des gènes des maladies complexes ne proviendra pas uniquement de la taille de l'échantillon, mais aussi de la précision avec laquelle les scientifiques définiront le phénotype. Ces derniers ont compris qu'un niveau majeur de complexité pour la SZ et la BP réside dans l'incertitude de la définition du phénotype tel qu'utilisé dans les études de liaison et les études d'association précédentes. Un prérequis crucial, cependant, est que la méthodologie strictement à l'insu [10, 11] soit maintenue tant par les cliniciens qui échantillonnent les généalogies et le phénotype diagnostique que par les laboratoires qui produisent les génotypes. Ce ne fut pas toujours le cas dans les études pionnières. Établir et maintenir l'insu demandent une collaboration serrée entre les chercheurs-cliniciens, le réseau clinique de dépistage et les chercheurs fondamentaux statistiques en génétique et biologie moléculaire.

Les catégories diagnostiques utilisées dans les années 1980 s'avèrent nécessaires mais non suffisantes pour établir une relation valide avec le génotype. De plus, ces diagnostics reflètent probablement une relation trop distale, ou variable, avec les gènes qui sous-tendent la susceptibilité aux deux psychoses majeures. En conséquence, des phénotypes dimensionnels (ou agrégats de symptômes) et des phénotypes de type neurocognitif associés à ces maladies pourraient être génétiquement moins complexes, c'est-à-dire influencés par un moins grand nombre de gènes que les catégories diagnostiques, et donc être plus faciles à relier à un génotype [12, 13]. D'ailleurs, il existe un intérêt croissant vis-à-vis des études d'endophénotype, c'est-à-dire analysant des marqueurs neurobiologiques reliés à la SZ ou la BP (anomalies de poursuite oculaire et les potentiels évoqués auditifs P50) et qui peuvent être plus directement liés à l'effet des mutations.



De plus, l'expression variable de la SZ et de la BP doit être considérée dans les études de liaison. L'anticipation [14] est un exemple qui est relié à un mécanisme de mutation génétique dynamique qui pourrait sous-tendre une telle variabilité. L'anticipation est un phénomène relié à l'accroissement de la sévérité de la maladie d'une génération à la suivante, phénomène relié à l'expansion ou à la répétition de trinuécléotide dans le génome. De telles mutations dynamiques sont démontrées pour d'autres maladies du système nerveux central telles que la maladie de Huntington.

### Hétérogénéité de la schizophrénie et de la maladie affective bipolaire

Un autre défi majeur vient du fait que la SZ, telle qu'elle est aujourd'hui définie, ne constitue probablement pas une maladie unique, expliquée par un mécanisme génétique unitaire. Les études suggèrent plutôt que la SZ est constituée de différentes entités étiologiquement séparées. La même hypothèse s'applique pour la BP. Élucider cette hétérogénéité génétique exige un travail sur la définition et la classification du phénotype, afin d'identifier des sous-groupes distincts et génétiquement homogènes de patients et de familles. En retour, cette définition devrait également accroître la puissance statistique pour détecter les gènes de susceptibilité.

### Reproduction indépendante des résultats et modélisation statistique de la complexité

Les standards statistiques sont mieux établis et plus exigeants dans la deuxième génération d'études génétiques moléculaires. En effet, la plupart des scientifiques adoptent maintenant des critères fondés sur des études de simulation de parcours de génome comme ceux de E. Lander et L. Kruglyak [15]: l'évidence de liaison doit être significative, c'est-à-dire atteindre un seuil significatif à l'échelle d'un criblage génomique dans une étude, et la confirmation de ce résultat doit être établie dans au moins une étude indépendante. Nos résultats (Figure 2) pour la SZ et la BP ont utilisé ces critères. Puisque la plupart des sous-groupes distincts de SZ ou de BP dépendent probablement d'effets interactifs ou co-actifs de plusieurs gènes, ainsi que de facteurs non génétiques, de nouvelles analyses statistiques à multiples locus doivent être développées afin d'analyser la réalité complexe de nos données, et permettre également d'analyser des traits continus en génétique psychiatrique.

### Résultats prometteurs de la deuxième génération d'études

Des résultats d'études de liaison convergents et consistants émergent des parcours du génome récem-

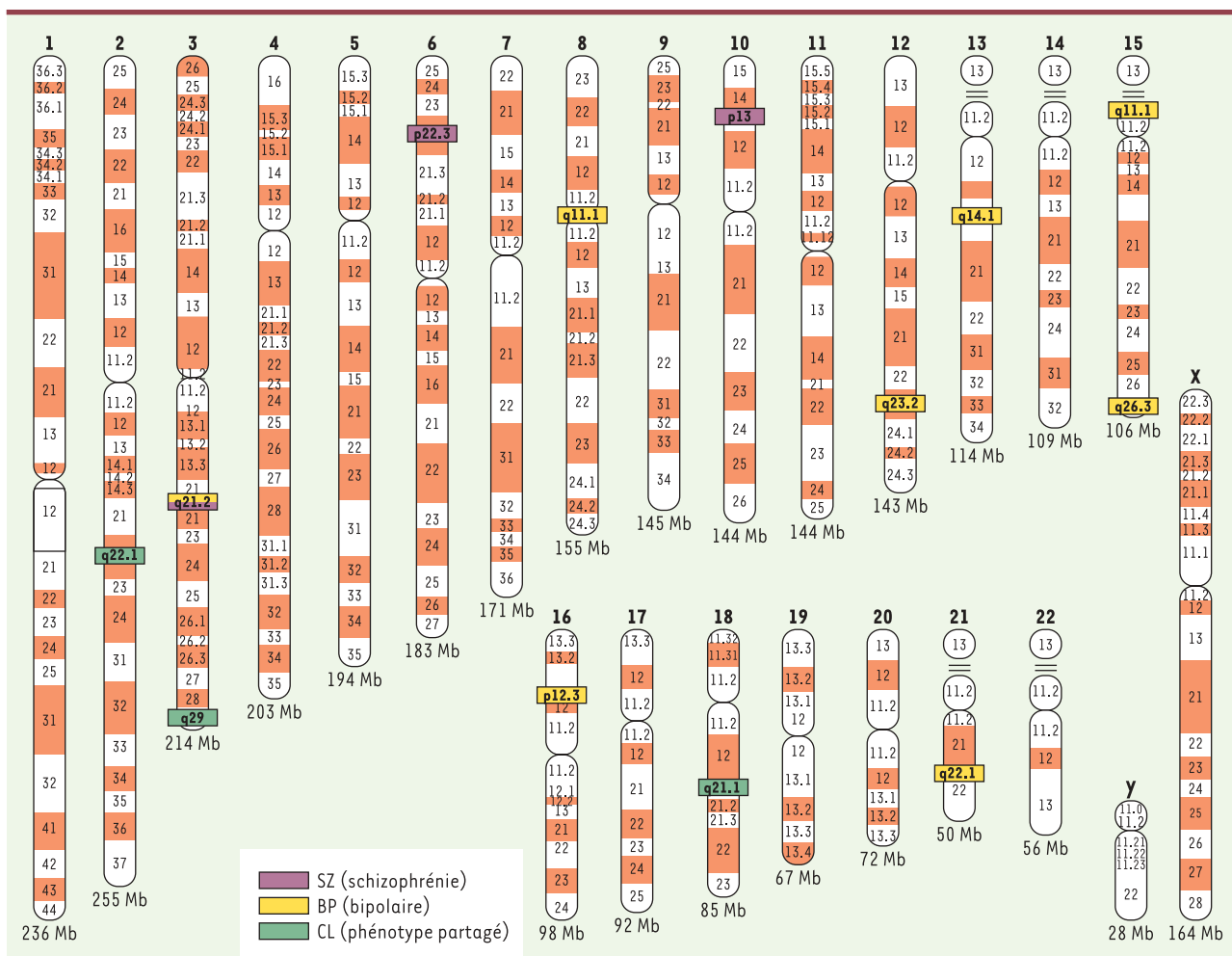
ment publiés pour la SZ et la BP [16-19]. Les revues de la littérature s'accordent maintenant pour conclure que les chromosomes 13q, 8p, 22q, 6p et 10p recèlent des gènes de susceptibilité pour la SZ [16, 20-23]. Pour la BP, les revues des études de liaison [16, 24-26] concluent que des locus de susceptibilité sont vraisemblablement localisés sur les chromosomes 4p, 12q, 18q, 21q et Xq. Les résultats récents provenant d'études de liaison de grandes familles multigénérationnelles sont également remarquables. Dans un grand échantillon de l'est du Canada, le groupe de Anne Bassett [27] a observé, en analyse de liaison paramétrique, un *lod score* de 6,5 sur le chromosome 1q21-q22, lié à 75 % des familles de l'échantillon. E. Lindholm *et al.* [28] viennent de rapporter un *lod score* de 6,6 avec des marqueurs situés sur le chromosome 6q25.2, avec un haplotype de 6 cM ségrégant avec la maladie dans des familles de Suède affectées par la SZ. Ces études suggèrent la possibilité d'effets de gènes majeurs pour chacune des psychoses, mais dans de petits sous-ensembles de familles, confirmant ainsi l'existence d'une hétérogénéité et d'une transmission complexe de la SZ et de la BP.

Nos propres études [7-9, 29] montrent des signaux significatifs ou suggestifs de liaison pour 13 sites de susceptibilité pour la SZ et la BP dans un premier échantillon de 480 membres de familles multigénérationnelles dont de nombreux membres sont affectés par ces maladies (Figure 2). Il s'agit de la première étude étudiant conjointement la SZ et la BP avec la même méthode épidémiologique, moléculaire et analytique. Comme nous en avons fait l'hypothèse [7], nous observons que, parmi ces sites de susceptibilité, certains sont partagés par les deux maladies, tandis que d'autres sont spécifiques à chacune. Plusieurs résultats de liaison obtenus dans le premier échantillon [8, 29] correspondent à des résultats convergents avec ceux d'études de liaison internationales récemment publiées sur la SZ ou la BP (Figure 2). Le fait d'obtenir ces importants résultats de liaison dans le même échantillon rendra maintenant possible la modélisation des interactions entre ces sites de susceptibilité, en tenant compte de l'évidence de sites partagés et de sites spécifiques à chacune des maladies. Nous sommes en train de parcourir le génome dans un deuxième échantillon de 500 membres de familles échantillonnés dans la même population de l'est du Québec, afin d'obtenir la puissance nécessaire pour la modélisation des épistasies et des effets additifs entre ces sites.

Enfin, nos résultats pourraient orienter vers un modèle conceptuel quelque peu différent d'une notion assez généralement acceptée, c'est-à-dire qu'un petit

nombre de gènes (une quinzaine) ayant un fort effet, certains partagés et certains spécifiques à la SZ ou à la BP, agissent selon diverses interactions épistatiques ou co-actives pour expliquer une grande proportion de cas dans des grands sous-ensembles de proposants et familles affectés. Ce nouveau modèle est sur plusieurs aspects en contraste avec le modèle actuellement reconnu, dans lequel la SZ ou la BP résulte de l'effet combiné de multiples gènes ayant chacun un effet minime, plusieurs auteurs faisant même l'hypothèse que plus d'une cinquantaine de gènes pourraient être impliqués dans chacune de ces maladies [30, 31].

C'est intentionnellement que la décision fut prise d'étudier conjointement la SZ et la BP, ce qui permettait de tester notre hypothèse, émise à l'époque, qu'il existait des gènes de susceptibilité partagés par la SZ et la BP, alors que d'autres étaient spécifiques à chacune [7, 8, 13]. Cette décision était motivée par le fait que les études de famille suggéraient un degré de cogrégation familiale de la SZ et de la BP [13, 32-34]. Notre hypothèse commence à être confortée par deux types de résultats: les analyses factorielles sur les dimensions de symptômes des psychoses, et les résultats des études de liaison. Nous avons été les premiers à démon-



**Figure 2. Résultat des études de liaison génétique pour la schizophrénie (SZ) et la maladie bipolaire (BP) dans trois échantillons de l'est du Québec.** La figure résume les résultats d'un parcours du génome dans un premier échantillon de 480 membres de familles, effectué au moyen de 480 marqueurs microsatellites (350 marqueurs distancés de 10 cm + 130 marqueurs additionnels de suivi sur les signaux de *linkage* positifs). Nous avons utilisé les critères statistiques stricts de E. Lander et L. Kruglyak [15] en ajoutant 0,70 pour les corrections multiples, comme proposé par S. E. Hodge et al. [41]. Nos *lod scores* ajustés sont de 4,0 pour un résultat significatif *genome-wide*, 2,6 pour un résultat suggestif et 1,9 pour un résultat confirmant une région déjà démontrée significative auparavant. Nous obtenons ainsi 7 sites de susceptibilité pour la maladie bipolaire (BP), 3 sites reliés à la schizophrénie (SZ) et 3 sites partagés par les deux maladies (CL, *common loci*) [8]. La majorité de ces sites reproduisent des résultats internationaux convergents à partir de parcours du génome récemment publiés.



trer, au moyen d'analyses factorielles, que le modèle dimensionnel de Liddle traversait la limite diagnostique entre la SZ et la BP [13], ce qui fut par la suite confirmé dans d'autres populations [35, 36], indiquant clairement un degré de continuité entre la SZ et la BP. Pour ce qui est des résultats de liaison, un de nos plus forts résultats de liaison, par exemple en 18q21.1 (Figure 2), pourrait être partagé par la SZ et la BP [8]; une hypothèse alternative, également suggérée par nos résultats, est qu'il existe deux gènes à ce site, un touchant la SZ et l'autre la BP [8]. Récemment, d'autres parcours du génome ont suggéré que des gènes de susceptibilité peuvent être partagés par la SZ et la BP, en 13q32 [37, 38], 10p14 [39, 40] ou 22q11 [26], renforçant notre hypothèse de départ, et donc l'importance de mener les études de liaison combinées de la SZ et la BP [8, 13]. En conclusion, nos résultats associés à ceux d'autres études de la deuxième génération commencent à fournir la carte des principaux sites de susceptibilité, spécifiques et partagés, des deux maladies, confortent indirectement le modèle selon lequel un certain nombre de gènes agissent épistatiquement ou en co-action pour accroître la susceptibilité à la SZ et à la BP [2, 26], et révèlent un possible niveau de continuité étiologique et génétique entre la SZ et la BP, qui doivent maintenant être considérées dans la modélisation complexe des interactions et des effets additifs entre les gènes ou sites de susceptibilité.

## Conclusions

Les nouvelles méthodes d'analyse complexes paramétriques et non paramétriques, le génotypage à haut débit, le programme de séquençage du génome humain et la cartographie des polymorphismes à nucléotide unique (SNP) sont maintenant les outils qui aideront à élucider la génétique de maladies complexes telles que la SZ et la BP. Par ailleurs, l'analyse de l'expression des gènes au moyen des micropuces à ADN, qui permet de déterminer simultanément le niveau d'expression de milliers de gènes, fournira de l'information sur les patrons complexes d'interaction entre les gènes et les phénotypes variables. La microcircuiterie cérébrale et sa plasticité pourront se refléter au niveau des patrons synaptiques d'expression de gènes. Nous devons mettre également l'accent sur la recherche de la dynamique développementale complexe de ces patrons d'expression dans des études prospectives, en opposition aux études transversales sectionnelles. C'est ce type d'information qui nous donnera les connaissances ultimes pour développer les traitements curatifs et préventifs.

Ainsi, les nouvelles technologies moléculaires ultraperformantes, bien encadrées par des approches cliniques et statistiques, devraient permettre d'éviter le péril qui a fait s'effondrer la première génération d'études en génétique psychiatrique, c'est-à-dire trop d'importance accordée aux technologies moléculaires en négligeant parallèlement les autres paramètres essentiels imposés par la génétique complexe et l'épidémiologie clinique de la SZ et de la BP. Les scientifiques des années 1980 ont de toute évidence négligé la modélisation de la complexité et de l'incertitude du phénotype. Ce danger de la forte attirance vers les technologies au détriment de l'étude clinique de la SZ et de la BP existe toujours. Il est donc impératif que ces hautes technologies soient combinées à un échantillonnage méticuleux et à une caractérisation appropriée du phénotype, pour ne pas revivre les désenchantements du passé. ♦

## SUMMARY

### Genetics of schizophrenia and bipolar disorder: Recent success of linkage studies with evidence of specific and shared susceptibility loci

Results claiming linkage on two chromosomes for schizophrenia (SZ) and bipolar affective disorder (BP) were prematurely published in *Nature* at the end of the '80s. This ended up into disappointment. The knowledge accumulated from the first generation of unsuccessful molecular genetics studies of SZ and BP provided a stronger basis for the following generation of linkage studies that are now yielding encouraging converging results. Hence, we report several genomics susceptibility loci for SZ and BP, some of them being probably shared by the two major psychiatric illnesses whereas others could be specific to each. ♦

## RÉFÉRENCES

1. Maziade M, Mérette C, Roy MA. Génétique. In: Lalonde JAP, Grunberg F, eds. *Psychiatrie clinique: approche bio-psychosociale*. Boucherville, Québec: Gaëtan Morin Éditions, 2001: 1484-98.
2. Tsuang MT, Faraone SV. The frustrating search for schizophrenia genes. *Am J Med Genet* 2000; 97: 1-3.
3. Sherrington R, Brynjolfsson J, Petursson H, et al. Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature* 1988; 336: 164-7.
4. Bassett AS, McGillivray BC, Jones BD, Pantzar JT. Partial trisomy chromosome 5 cosegregating with schizophrenia. *Lancet* 1988; 1: 799-801.
5. Egeland JA, Gerhard DS, Pauls DL, et al. Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature* 1987; 325: 783-7.



6. Gottesman II. Schizophrenia genesis. The origins of madness. In: Atkinson RC, Lindzey G, Thompson RF, eds. *Books in psychology*. New York: W. F. Freeman and Co, 1991: 296.
7. Maziade M, et al. Schizophrenia and bipolar disorder: Linkage on chromosomes 5 and 11 – A cogent start with false expectations. In: Cooper DN, ed. *Encyclopedia of the human genome*, London: Nature Publishing Group, 2003: 226.
8. Maziade M, Roy MA, Rouillard E, et al. A search for specific and common susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder: a linkage study of 13 target chromosomes. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 684-93.
9. Maziade M, Fournier A, Phaneuf D, et al. Chromosome 1q12-q22 linkage results in Eastern Québec families affected by schizophrenia. *Am J Med Genet* 2002; 114: 51-5.
10. Roy MA, Lanctôt G, Merette C, et al. Clinical and methodological factors related to reliability of the best-estimate diagnostic procedure. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1726-33.
11. Maziade M, Roy MA, Fournier JP, et al. Reliability of best-estimate diagnosis in genetic linkage studies of major psychoses: Results from the Québec pedigree studies. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1674-86.
12. Andreasen NC, Carpenter WT. Diagnosis and classification of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993; 19: 199-214.
13. Maziade M, Roy MA, Martinez M, et al. Negative, psychoticism, and the disorganized dimensions in patients with familial schizophrenia or bipolar disorder: Continuity and discontinuity between the major psychoses. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1458-63.
14. Mérette C, Roy-Gagnon MH, Ghazzali N, et al. Anticipation in schizophrenia and bipolar disorder controlling for an information bias. *Am J Med Genet* 2000; 96: 61-8.
15. Lander E, Kruglyak L. Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nat Genet* 1995; 11: 241-7.
16. Sklar P. Linkage analysis in psychiatric disorders: The emerging picture. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002; 3: 371-413.
17. Levinson DF, Levinson MD, Segurado R, Lewis CM. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder. Part I: Methods and power analysis. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 17-33.
18. Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder. Part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 34-48.
19. Segurado R, Detera-Wadleigh SD, Levinson DF, et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder. Part III: Bipolar disorder. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 49-62.
20. Baron M. Genetics of schizophrenia and the new millennium: Progress and pitfalls. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 299-312.
21. Baron M. The search for complex disease genes: Fault by linkage or fault by association? *Mol Psychiatry* 2001; 6: 143-9.
22. Riley BP, McGuffin P. Linkage and associated studies of schizophrenia. *Am J Med Genet* 2000; 97: 23-44.
23. Pulver AE. Search for schizophrenia susceptibility genes. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 221-30.
24. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet* 1999; 36: 585-94.
25. Owen MJ, Cardno AG, O'Donovan MC. Psychiatric genetics: Back to the future. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 22-31.
26. Berrettini WH. Susceptibility loci for bipolar disorder: Overlap with inherited vulnerability to schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 245-51.
27. 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.
28. Lindholm E, Ekholm B, Shaw S, et al. A schizophrenia-susceptibility locus at 6q25, in one of the world's largest reported pedigrees. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 96-105.
29. Maziade M, et al. A complete genome scan suggesting specific and shared susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Hum Genet* 2003 (soumis pour publication).
30. Moldin SO. The maddening hunt for madness genes. *Nat Genet* 1997; 17: 127-9.
31. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 1996; 273: 1516-7.
32. Mayer C, Kelterborn G, Naber D. Age of onset in schizophrenia: Relations to psychopathology and gender. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 665-671.
33. Taylor MA. Are schizophrenia and affective disorder related? A selective literature review. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 22-32.
34. Berrettini WH. Are schizophrenic and bipolar disorders related? A review of family and molecular studies. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 531-8.
35. Peralta V, Cuesta MJ, Farre C. Factor structure of symptoms in functional psychoses. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 806-15.
36. Toomey R, Faraone SV, Simpson JC, Tsuang MT. Negative, positive and disorganized symptom dimensions in schizophrenia, major depression and bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis* 1998; 186: 470-6.
37. Blouin JL, Dombroski BA, Nath SK, et al. Schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 13q32 and 8p21. *Nat Genet* 1998; 20: 70-3.
38. Detera-Wadleigh S, Badner JA, Berrettini WH, et al. 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.
39. Foroud T, Castelluccio PF, Koller DL, et al. 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.
40. Schwab SF, Hallmayer J, Albus M, et al. A genome-wide autosomal screen for schizophrenia susceptibility loci in 71 families with affected siblings: support for loci on chromosomes 10p and 6. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 638-49.
41. Hodge SE, Abreu PC, Greenberg DA. Magnitude of type I error when single-locus linkage analysis is maximized over models: A simulation study. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 217-27.

---

## TIRÉS À PART

M. Maziade