



HAL
open science

Etude des facteurs cliniques et pharmacogénétiques prédictifs de la réponse (efficacité) aux traitements neuroleptiques atypiques dans la schizophrénie

Georges Brousse

► **To cite this version:**

Georges Brousse. Etude des facteurs cliniques et pharmacogénétiques prédictifs de la réponse (efficacité) aux traitements neuroleptiques atypiques dans la schizophrénie. Psychiatrie et santé mentale. Université d'Auvergne - Clermont-Ferrand I; Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, 2009. Français. NNT : 2009CLF1MM11 . tel-00726226

HAL Id: tel-00726226

<https://theses.hal.science/tel-00726226>

Submitted on 29 Aug 2012

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

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

UNIVERSITE BLAISE PASCAL

Année 2009

UNIVERSITE D'Auvergne

N° d'ordre

*ECOLE DOCTORALE
DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ*

Thèse

Présentée à l'Université d'Auvergne

Pour l'obtention du grade de DOCTEUR

(Décret du 5 juillet 1984)

Discipline : psychiatrie

Soutenue le 10 juillet 2009

BROUSSE GEORGES

ETUDE DES FACTEURS CLINIQUES ET PHARMACOGENETIQUES PREDICTIFS DE
LA REPONSE (EFFICACITE) AUX TRAITEMENTS NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES
DANS LA SCHIZOPHRENIE

Thèse dirigée par le Professeur Pierre Michel Llorca

Jury :

Monsieur le Pr Alain ESCHALIER	(Président)
Monsieur le Pr Christophe LANÇON	(Rapporteur)
Monsieur le Pr Franck SCHÜRHOFF	(Rapporteur)
Madame le Pr Isabelle JALENQUES	(Examineur)
Monsieur le Pr Raymund SCHWAN	(Examineur)
Monsieur le Pr Pierre Michel LLORCA	(Directeur)

UNIVERSITE BLAISE PASCAL

Année 2009

UNIVERSITE D'Auvergne

N° d'ordre

*ECOLE DOCTORALE
DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ*

Thèse

Présentée à l'Université d'Auvergne

Pour l'obtention du grade de DOCTEUR

(Décret du 5 juillet 1984)

Discipline : psychiatrie

Soutenue le 10 juillet 2009

BROUSSE GEORGES

ETUDE DES FACTEURS CLINIQUES ET PHARMACOGENETIQUES PREDICTIFS DE
LA REPONSE (EFFICACITE) AUX TRAITEMENTS NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES
DANS LA SCHIZOPHRENIE

Thèse dirigée par le Professeur Pierre-Michel LLORCA

Jury :

Monsieur le Pr Alain ESCHALIER	(Président)
Monsieur le Pr Christophe LANÇON	(Rapporteur)
Monsieur le Pr Franck SCHÜRHOFF	(Rapporteur)
Madame le Pr Isabelle JALENQUES	(Examineur)
Monsieur le Pr Raymund SCHWAN	(Examineur)
Monsieur le Pr Pierre-Michel LLORCA	(Directeur)

REMERCIEMENTS

Monsieur le Pr Pierre Michel LLORCA

Ce n'est pas seulement à diriger ce travail que je voudrais vous remercier mais à guider mon chemin tout en me laissant le choisir. Veuillez trouver ici la marque de ma profonde gratitude.

Respect et salut.

Monsieur le Pr Alain ESCHALIER

Pharmacologue, psychiatre et cantalou, un exemple forcément. Merci de m'avoir conduit, il y a quelques années, sur le chemin de la psychopharmacologie. Merci pour la qualité de votre enseignement. Merci d'avoir accepté de présider ce jury.

Monsieur le Pr Christophe LANÇON

Merci d'avoir accepté de juger ce travail, et de me faire l'honneur d'en être le rapporteur. Vos travaux sur la schizophrénie ont largement éclairé la rédaction de ce travail et bien au-delà, notre pratique.

Monsieur le Pr Franck SCHÜRHOFF

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'en être le rapporteur. Merci pour votre disponibilité et l'exemplarité de votre sage implication dans la clinique la recherche et l'enseignement.

Madame le Pr Isabelle JALENQUES

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre soutien indéfectible tout au long de mon parcours et la qualité précieuse de vos conseils. Qu'il me soit permis de saluer par votre présence nos Maîtres Clermontois.

Monsieur le Pr Raymund SCHWAN

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour la pertinence de vos conseils et votre amical soutien.

Je remercie le Professeur Marion Leboyer de m'avoir accueilli dans son service ; pour son dynamisme, son implication dans la recherche en psychiatrie et l'émulation née de cette entreprise.

Je remercie Olivier Blanc, scientifique et intuitif, pour ses précieux conseils. Merci pour ta disponibilité et ton soutien amical.

Je remercie Alexandre Méary pour tout le travail accompli avec et grâce à lui, et à accomplir encore. Brillant émissaire de la pharmacogénétique. Merci à toi.

Je remercie l'ensemble des équipes de psychiatrie de Marseille, Créteil et Clermont-Ferrand qui ont participé à la réalisation de ce travail de recherche. En particulier les internes et chefs de clinique ayant participé au recrutement des patients.

Je remercie l'équipe de l'UPP ; vous exercez la psychiatrie aux urgences dans le respect du soin et de l'humain. Merci à Jordane et Delphine.

Je remercie le Pr J Schmidt pour son soutien ; Pour la place qu'il accorde à la prise en charge de la souffrance psychique et donc à la psychiatrie dans son service d'urgence (et d'ailleurs).

Je remercie le Dr J Lesturgeon pour son implication remarquable dans la psychiatrie, ses qualités cliniques et pédagogiques, son amical soutien.

Je remercie mes collègues psychiatres clermontois avec lesquels j'ai tant de plaisir à travailler.

Aux patients et leurs familles

Merci à Antonio Vivaldi pour sa « Judith Triomphante »

Je dédie ce travail à Carole, qui vint à ma rencontre, à la folie, sans guérison ni rémission.

A toi mon ange, made in toi, dessine ton prénom à l'encre de Chine, juste en dessous...

A la vaillante armée de doudou, qui veille sans relâche. Jamais découragés, toujours prêts.

A Julie, mon amie en tout cœur.

A Marinette, Léonie adorée (la forclusion du prénom de ma grand-mère). A mes grands parents.

A Brigitte, Raymonde, Michel et Claude.

A ma famille, belle famille.

A mes amis.

“L’avenir est inéluctable, mais il peut ne pas avoir lieu, Dieu veille aux intervalles”

JL Borges

Résumé :

La schizophrénie est une pathologie fréquente et grave qui touche environ 1% de la population adulte jeune et constitue un problème majeur de santé publique. Son mode évolutif reste marqué par la chronicité et la fréquence des rechutes.

Depuis les années 1950 l'apport des neuroleptiques, puis celui des neuroleptiques atypiques présentant une meilleure tolérance neurologique, a considérablement modifié la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie. Toutefois, les effets latéraux des neuroleptiques ont toujours constitué une des principale limites de cet apport thérapeutique la seconde étant l'importance des non réponses au traitement voire des résistances.

Le pourcentage d'échec au traitement en phase aiguë reste encore très élevé sans que l'on soit capable de prédire le risque de non réponse en fonction du traitement choisi. En pratique clinique, le choix thérapeutique se fait souvent de façon empirique.

L'utilisation de critères diagnostics fiables et harmonisés (DSMIV) ainsi que l'approche de la réponse au traitement à l'aide d'outils de mesures dimensionnels (PANSS, BPRS, CGI) ont permis de réaliser une progression majeure dans l'abord de la recherche clinique dans la schizophrénie. En particulier les critères associés au pronostic évolutif ont pu être mieux appréhendés.

Des facteurs prédictifs cliniques et précliniques d'une mauvaise réponse au traitement chez des patients principalement traités par des neuroleptiques conventionnels ont été décrits : l'âge de début de la maladie, la durée d'évolution sans traitement et la gravité de l'atteinte pour les critères cliniques.

La pharmacogénétique étudie les mécanismes d'origine génétique impliqués dans la réponse aux médicaments et permet de mettre en évidence des critères prédictifs individuels en termes d'efficacité des traitements. Les données pharmacogénétiques concernant la réponse aux neuroleptiques sont présentées au cours de ce travail à travers une revue de la littérature. Les travaux effectués dans ce domaine concernent en particulier les hypothèses pharmacodynamiques et les gènes impliqués dans la synthèse des récepteurs aux monoamines. Les carences méthodologiques des premières études réalisées, en particulier en termes d'homogénéité ethnique des populations étudiées et d'évaluation du phénotype, expliquent que peu de résultat soient répliqués à ce jour.

Dans une cohorte de patients schizophrènes caucasiens traités par olanzapine ou rispéridone et évaluée prospectivement pour l'efficacité et la tolérance du traitement, nous avons recherché des critères cliniques et socio-démographiques permettant de prédire la réponse au traitement. L'âge précoce de début des troubles et la durée de la maladie sont des prédicteurs individuels de la mauvaise réponse au traitement.

Nous avons également étudié l'implication de variants génétiques du transporteur de la noradrénaline, inhibé par l'olanzapine et la rispéridone, dans l'efficacité des traitements antipsychotiques. Nous avons observé l'implication de deux polymorphismes de ce transporteur dans la décroissance des symptômes positifs sous traitement.

Ces travaux ont permis de confirmer la difficulté de prédire la réponse au traitement dans la schizophrénie sans développer des marqueurs biologiques fiables. L'apport de la pharmacogénétique semble une voie essentielle dans cette perspective.

Mots clés: Schizophrénie, Antipsychotique, Positive And Negative Syndrome Scale, Brief Psychiatric Rating Scale, Clinical Global Impression Scale, Age de début, Pharmacogénétique, Transporteur de la noradrénaline, Prédicibilité.

Summary:

Schizophrenia is a frequent and serious disease occurring in approximately 1% of the population that usually begins between the ages of 15 and 25 years and constituting a major public health problem. Its evolution is marked by chronicity and high frequency of relapses.

Since the early 1950s and the discovery of neuroleptics, and later the apparition of second generation of antipsychotic, the management of schizophrenia has been considerably modified. However, adverse side effects and non response or resistance constitute the main limits of these treatments.

Percentage of non response during acute phases remains high, with no possible prediction of non response risk as a function of the selected treatment. Today, the prescription of these drugs follows a try/fail rule and there are no validated criteria to choose between the different treatments.

A major progression in clinical research in schizophrenia, particularly for the apprehension of factors associated with prognosis, was obtained by using harmonized diagnosis criteria with good reliability (DSMIV) and by assessing response with dimensional tools (PANSS, BPRS, CGI).

There have been descriptions of predictive factors of poor response to antipsychotic treatment mainly with first generation: age of onset of schizophrenia, duration of untreated psychosis and severity of symptomatology for clinical predictors.

Pharmacogenetic study genetics mechanisms implicated in treatment response and allow underscoring predictive factors of treatment efficacy. By a literature review we aimed to summarize recent finding into pharmacodynamic approach of pharmacogenetics of antipsychotics and particularly second generation. Published studies in the field have mainly focused on pharmacodynamic hypotheses and genes implicated in monoamine's receptors synthesis. The methodological limits of the first published studies, in particular the lack of ethnic homogeneity of the studied populations and the weak definition of the phenotype, probably explain the lack of replication of such studies.

In a prospective study of a sample of Caucasian schizophrenic patients treated with olanzapine or risperidone, clinical and socio-demographical criteria were assessed as factors that may predict drug response. Early onset and duration of the disease, individually predicted an unfavourable drug response.

We also studied genetic variants of the norepinephrine transporter (which is inhibited by olanzapine and risperidone) to see how they may affect antipsychotic drug efficacy. Two polymorphisms were associated with a reduction in positive symptoms in treated schizophrenic patients.

These results confirm the difficulty in predicting drug response in schizophrenia without developing strong biological markers. For the future the aim of pharmacogenetic research is to help practitioners to choose treatments in a more rational way.

Key words: Schizophrenia, Antipsychotic, Positive And Negative Syndrome Scale, Brief Psychiatric Rating Scale, Clinical Global Impression Scale, age of onset, Pharmacogenetic, Norepinephrine transporter, Prediction

Unité de préparation de la thèse :

EA 3845

Neuro-psycho-pharmacologie des systèmes dopaminergiques sous corticaux

Coordonnées :

Service de Neurologie A

Hôpital G. Montpied

58 rue Montalembert

BP 69

63003 Clermont-Ferrand

04 73 75 47 90

04 73 75 15 96 (Fax)

fdurif@chu-clermontferrand.fr

Sommaire

I. INTRODUCTION	18
II. LA SCHIZOPHRENIE : ASPECTS CLINIQUES ET EVOLUTIFS	27
II.1 ASPECTS HISTORIQUES DE LA SCHIZOPHRENIE	28
II.2 LES FORMES CLINIQUES CLASSIQUES	32
II.2.1 LA FORME PARANOÏDE	32
II.2.2 LA FORME HEBEPHRENIQUE	33
II.2.3 LA FORME HEBEPHRENO-CATATONIQUE	34
II.2.4 LES FORMES MINEURES	34
a) La schizophrénie simple	35
b) Les schizonévroses	35
II.3 DEFINITION CLINIQUE CATEGORIELLE	35
II.3.1 HETEROGENEITE DES DEFINITIONS	35
II.3.2 LE DSM	37
II.4 MODALITES EVOLUTIVES.....	40
II.4.1 LIEN ENTRE DIAGNOSTIC DE SCHIZOPHRENIE ET DEFICIT	40
II.4.2 DIAGNOSTIC ET EVOLUTION DEFICITAIRE INDEPENDANTS	40
II.4.3 LES ETUDES OBSERVATIONNELLES SUR L'EVOLUTION DE LA MALADIE	41
II.4.4 LES FACTEURS PREDICTIFS DE L'EVOLUTION DE LA MALADIE.....	47
II.4.5 LIMITES ET PERSPECTIVES DANS LA RECHERCHE DE CRITERES PRONOSTIQUES DANS LA SCHIZOPHRENIE	49
II.5 APPROCHE CLINIQUE DIMENSIONNELLE.....	50
II.5.1 GENERALITES.....	50
II.5.2 ASPECTS HISTORIQUES ET CONCEPTUELS : SYMPTOMES POSITIFS ET NEGATIFS.....	52
II.5.3 ASPECTS ACTUELS.....	53
a) Le modèle de Crow.....	53
b) Le modèle d'Andreasen	54
c) Les modèles tri dimensionnels et pluridimensionnels	56
III. NEUROLEPTIQUES : UTILISATION ET EVALUATION DE LA REPONSE	59
III.1 MODALITES THERAPEUTIQUES	60
III.1.1 ASPECT GENERAL.....	60
III.1.2 LES RECOMMANDATIONS	60
a) Les années 1990/2005	60
b) Les controverses	61
c) Les données actuelles.....	64
III.2 ÉVALUATION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT	67
III.2.1 ASPECTS HETEROGENES DE LA REPONSE ATTENDUE AU TRAITEMENT	67
III.2.2 ÉCHELLES D'ÉVALUATION SYMPTOMATIQUE DES SCHIZOPHRENIES	68
a) Intérêt et limites des outils de mesure	68
b) La BPRS, la PANSS et la CGI	70
Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) ANNEXE 1.....	70
Positive and Negative Symptoms Rating Scale (PANSS) ANNEXE 2	71

Clinical Global Impression (CGI) ANNEXE 3	72
Liens entre PANSS BPRS et CGI.....	73
III.2.3 MESURE HOMOGENE DE LA REPONSE AU TRAITEMENT.....	79
a) Les variations de score à la CGI	80
b) Les variations de score à la BPRS et à la PANSS	81
c) La réponse au traitement	82
d) La notion de rémission.....	83
e) Réponse et rémission.....	85

IV. ETUDE DES CRITERES PREDICTIFS DE LA REPONSE (EFFICACITE) 86

IV.1 GENERALITES	87
IV.2 CRITERES PREDICTIFS PRECLINIQUES ET CLINIQUES	88
IV.3 CRITERES PREDICTIFS PHARMACOGENETIQUES.....	90
IV.3.1 HISTORIQUE	90
IV.3.2 DEFINITIONS	92
IV.3.3 LES GENES IMPLIQUES DANS LA PHARMACOCINETIQUE DES ANTIPSYCHOTIQUES	94
IV.3.4 LES GENES IMPLIQUES DANS LA PHARMACODYNAMIQUE DES ANTIPSYCHOTIQUES	95
a) Les gènes du système dopaminergique	95
b) Les gènes du système sérotoninergique.....	99
c) Les autres systèmes de neurotransmission.....	105
d) Les autres systèmes impliqués dans la pharmacodynamie	105
IV.3.5 DISCUSSION SUR CES APPORTS ET IMPLICATIONS DANS LA RECHERCHE DE CRITERES PREDICTIFS DE LA REPONSE AU TRAITEMENT.....	108
a) Définition du Phénotype	109
b) Facteurs influençant le phénotype	111
c) Les taux plasmatiques	112
d) Définition du génotype : quels gènes ? quels variants ?.....	113
e) Méthodologie.....	115
f) En conclusion	117

V. ETUDE 119

V.1 INTRODUCTION	120
V.2 OBJECTIFS.....	122
V.3 METHODE	122
V.3.1 DESIGN DE L'ETUDE	122
V.3.2 POPULATION	123
V.3.3 ÉVALUATION CLINIQUE.....	123
a) Critère principal d'évaluation.....	124
b) Évaluation du diagnostic	124
c) Les effets indésirables	124
V.3.4 BIOLOGIE MOLECULAIRE	125
a) Prélèvements sanguins	125
b) Méthode de génotypage du Transporteur de la noradrénaline	125
V.3.5 ANALYSES STATISTIQUES.....	126
V.4 PARTIE 1 : CLINIQUE	127
V.4.1 ASPECTS SPECIFIQUES	127
V.4.2 RESULTATS.....	128
a) Description de la population	128

b) Analyse comparée des répondeurs/non répondeurs à J0 réponse PANSS	129
c) Analyse comparée des répondeurs/non répondeurs à J0 réponse CGI.....	132
d) Effets secondaires des traitements : comparaison des répondeurs/non répondeurs à J42	132
e) Modèle de prédictibilité de la réponse : régression logistique.....	134
f) Réponse à J 180	135
V.4.3 DISCUSSION	136
V.5 PARTIE 2 : PHARMACOGENETIQUE	140
V.5.1 ASPECTS SPECIFIQUES	140
V.5.2 RESULTATS.....	141
V.5.3 DISCUSSION	145
<u>VI. DISCUSSION</u>	<u>147</u>
<u>VII. CONCLUSION.....</u>	<u>156</u>
<u>VIII. ARTICLES</u>	<u>159</u>
ARTICLE 1	160
ARTICLE 2	198
ARTICLE 3	203
<u>IX. BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>211</u>
<u>X. ANNEXES</u>	<u>230</u>
ANNEXE 1 BPRS (BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE).....	231
ANNEXE 2 POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE (PANSS)	233
ANNEXE 3 CLINICAL GLOBAL IMPRESSION (CGI)	234

I. INTRODUCTION

La schizophrénie est une pathologie fréquente. Elle touche environ 1% de la population adulte jeune et constitue un problème majeur de santé publique de part le handicap qu'elle entraîne, la souffrance qu'elle engendre et le coût qu'elle représente.

...invalidante

Cette affection invalidante dont la définition historique a été marquée par la notion d'évolution péjorative, voire inévitablement déficitaire, requiert un traitement au long cours. Aujourd'hui encore, malgré de sérieuses avancées en matière de thérapeutique, le mode évolutif de la schizophrénie reste marqué par la chronicité et la fréquence des rechutes (Kane 1996).

...au coût élevé

Au niveau des systèmes de santé cette pathologie occupe une part importante et son impact économique peut être expliqué par plusieurs facteurs tels que la prévalence, l'âge jeune de début de maladie, le caractère chronique de l'évolution, la gravité de la maladie marquée par des hospitalisations fréquentes et la dépendance sociale importante. Par ailleurs, la schizophrénie serait, selon Meise et Fleischhacker (1996), la plus coûteuse des maladies mentales du fait d'une insuffisante organisation de l'offre de soin, d'une difficulté de transfert des connaissances entre les essais cliniques et la pratique, et, enfin, du manque d'efficacité des traitements. Aux États-Unis le coût direct de la maladie a été estimé à 19 milliards de dollars pour 1991 et le coût indirect à 46 milliards de dollars soulignant la supériorité des coûts indirects sur les coûts directs (Wyatt et al., 1995). En France considérant que trois quarts des patients souffrant de schizophrénie bénéficiaient de soins, Rouillon et coll. ont estimé pour l'année 1992 que le coût de la maladie représenterait environ 2 milliards d'euros, soit environ 2% des dépenses de santé (Rouillon et al., 1994).

...un coût indirect élevé par rapport au coût médicamenteux global faible

Les différentes stratégies thérapeutiques développées pour combattre la maladie depuis plus d'un siècle reposent sur les psychothérapies, les chimiothérapies et l'accompagnement psychosocial au sens large. En ce qui concerne les pharmacothérapies plusieurs études ont pu montrer l'impact des traitements neuroleptiques sur les coûts directs et indirects de la maladie (Martin 2001). Ces traitements, qui constituent environ 60% des prescriptions psychiatriques pour un coût total de 5.6% des dépenses globales liées à la maladie, conduiraient à une diminution importante de la consommation de soins confirmant leur place prépondérante dans la prise en charge de la maladie.

La prise en charge chimio-thérapeutique repose depuis 1952 sur les neuroleptiques

Depuis 1952, où Delay et Denicker ont souligné l'intérêt de l'utilisation prolongée de la chlorpromazine dans le traitement des états d'agitation et des psychoses aiguës, l'apport de cette famille de psychotrope a non seulement considérablement modifié la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie mais également l'expression clinique de la maladie. La période psychopharmacologique dite moderne, ouverte par ces thérapeutiques dans le traitement des psychoses et en particulier de la schizophrénie, a permis de poursuivre la voie de la libération des aliénés ouverte un siècle et demi plus tôt par Pinel. D'abord, grâce à la désinstitutionnalisation permise par les améliorations symptomatiques considérables obtenues sous traitement neuroleptiques conventionnels, et, ensuite, grâce au développement de programmes de réhabilitation psychosociale favorisés par l'efficacité supplémentaire des traitements antipsychotiques de seconde génération sur les altérations cognitives (Wistedt 1981).

...aux effets secondaires neurologiques marqués, avec un pourcentage important de non réponse

Ainsi depuis plus de 50 ans, la qualité de vie des patients souffrant de schizophrénie a été transformée par ces traitements. Toutefois, les effets latéraux des antipsychotiques, d'emblée étroitement liés à la définition de ces produits, ont toujours constitué une des principales limites de cet apport thérapeutique, la seconde étant l'importance des non réponses au traitement voire des résistances. Si la première moitié du vingtième siècle a été consacrée à une approche thérapeutique de la schizophrénie largement institutionnelle et psychothérapique, la recherche de l'amélioration de l'efficacité/tolérance des neuroleptiques a constitué l'essentiel de la réflexion en termes de recherche thérapeutique sur sa seconde moitié.

En ce qui concerne les effets latéraux, les principaux concernaient tout d'abord les effets secondaires neurologiques classiquement considérés comme nécessaires à l'effet neuroleptique (littéralement : « qui saisit les nerfs ») qui ont été à l'origine de nombreux phénomènes de non observance (Leslie et Rosenheck 2002). Cette hypothèse du lien entre efficacité clinique et effets secondaires de type antiparkinsonien reposait sur la connaissance du mécanisme d'action de ces molécules à savoir un blocage des récepteurs centraux à la dopamine. Cette action antagoniste du récepteur D2 de la dopamine (Kapur et al., 2006) constitue l'hypothèse principale liée à l'efficacité des traitements et par déduction l'argument principal d'un dysfonctionnement dopaminergique à l'origine de la maladie.

Les neuroleptiques de deuxième génération

Ce lien obligé entre antagonisme D2 et effet secondaires neurologiques a été dans les années 80/90 largement infirmée par l'apparition de molécules (au premier rang desquelles la

clozapine) aux effets antipsychotiques non discutables et globalement dénuées d'effets secondaires neurologiques (Burns 2001 ; Seeman 2002). L'apparition de ces nouvelles molécules regroupées sous le nom de neuroleptiques atypiques ou antipsychotiques de seconde génération –APIIG- (par opposition aux neuroleptiques conventionnels) a accompagné un nouveau tournant dans la prise en charge de la schizophrénie.

...présentent une meilleure tolérance neurologique, et une efficacité comparable à celle des neuroleptiques classiques

Ces diverses molécules présentant une meilleure tolérance neurologique ont largement contribué à réduire les fréquents arrêts spontanés des traitements neuroleptiques (Leslie et Rosenheck 2002). Par ailleurs, sur le plan de l'efficacité, différentes études ont montré une efficacité comparable voire supérieure des antipsychotiques atypiques (en particulier de l'olanzapine et de la risperidone) sur les symptômes positifs mais également négatifs et cognitifs de la pathologie comparativement aux neuroleptiques conventionnels (Tollefson 1997, Beasley 1996, Chouinard 1993, Purdon 2000, Beasley 1999, Leucht 1999). Ils sont devenus rapidement le traitement conseillé en première intention chez les patients souffrant de schizophrénie (Bottéro 2001). Cette évolution est perceptible dans les deux éditions de la fin des années quatre vingt dix de *l'Expert Consensus Guidelines Series* : en 1996 les experts recommandent l'utilisation en première intention des neuroleptiques conventionnels lors du premier accès de schizophrénie, alors que trois années plus tard ces mêmes experts recommandent l'utilisation des APIIG en première intention (Mc Evoy et al., 1996 ; Mc Evoy et al., 1999). La plupart des conférences internationales d'experts ont alors emboîté le pas de ces préconisations au tournant des années 2000 (Lehman et al., 1998 ; Miller et al., 1999 ; Kane et al., 2003 ; Conférence de consensus Fédération Française de Psychiatrie 2003 ; APA 2004). L'intérêt de l'utilisation de ces nouvelles molécules était alors largement reconnu par

les experts et les praticiens. La réduction des effets secondaires extrapyramidaux transformait radicalement la perception de la réponse au traitement pour les psychiatres, le patient et son entourage, en libérant enfin le malade mental du « carcan robotique » qui conduisait à renforcer l'inexorable stigmatisation de la maladie et de sa thérapeutique. Le regroupement de ces produits, pourtant assez différents en termes de profil pharmacologique et de mécanisme d'action, sous le concept flou de neuroleptiques atypiques (Gerlasch 1991), témoigne de la part prépondérante accordée à la disparition des effets secondaires neurologiques. Cette voie ouverte vers une thérapeutique en quelque sorte aspécifique dans ses effets indésirables à trop rapidement conduit à une relative « banalisation » des effets secondaires moins spécifiques associés à ces nouveaux traitements de la maladie mentale.

...mais effets secondaires métaboliques ou hématologiques

En effet, cette seconde génération de neuroleptiques n'est pas pour autant dénuée d'effets secondaires en particulier métaboliques, cardiovasculaires et hématologiques (Lançon et al., 2001).

...conduisant au choix d'une prescription guidée par le ratio bénéfice/risque

Cet engouement pour l'utilisation de cette nouvelle famille thérapeutique a toutefois connu récemment un point d'arrêt, ou devrions nous plutôt dire, un nécessaire réajustement. Plusieurs études ont en effet apporté des données pondérant la « relative » supériorité des APIIG par rapport aux neuroleptiques conventionnels, en replaçant au cœur de la réflexion l'observation de l'ensemble des effets secondaires et la tolérance globale du traitement (Lieberman et al., 2005 ; Jones 2006). Cette querelle des « anciens et des modernes » a rapidement conduit les experts à redimensionner la perception de la réponse au traitement neuroleptique dans une perspective plus globale à la fois d'un point de vue synchronique (en

s'intéressant à la fois à la réponse immédiate), mais également diachronique (c'est-à-dire en s'intéressant non seulement à l'amélioration symptomatique mais également à la qualité de vie des patients, à l'amélioration au long cours et au rapport coût/efficacité) (Leucht et Van Os 2009). Ainsi l'émergence des antipsychotiques de seconde génération a en définitive contribué à élargir la palette du choix thérapeutique selon les différents critères efficacité/tolérance/coût.

...et à poursuivre la recherche de l'augmentation du pourcentage de répondeurs,

Au-delà de la recherche d'une réduction des effets latéraux dus aux traitements, l'augmentation du pourcentage de patients répondeurs à ces traitements constitue un objet de recherche essentiel en psychopharmacologie.

En effet, le pourcentage de non réponse ou de réponse partielle au traitement représenterait 40 à 50% des cas au cours de la maladie (Tandon et al., 2008) et le pourcentage d'échec au traitement en phase aigüe reste encore très élevé (Freedman 2005, Gardner 2005, Lieberman 2005). Seulement 60-70% des patients montreraient une réduction cliniquement significative de leur symptomatologie psychotique au cours d'un premier épisode de la maladie et à peine 50% lors de récurrences (Liebermann et al., 1996 ; Crespo Facorro et al., 2007) sans que l'on soit capable de prédire le risque de non réponse en fonction du traitement choisi.

...en limitant le choix aléatoire du traitement,

Ainsi même si la variabilité de la réponse à un traitement entre plusieurs individus et la variabilité de la réponse à deux traitements différents pour un même individu est connue on ne dispose que de peu de critères permettant à l'avance de prédire si un individu a plus de chance de répondre à tel ou tel traitement. De ce fait, en pratique clinique, le choix thérapeutique se

fait souvent de façon empirique et non sur les connaissances issues de la recherche clinique (Hamann et al 2004).

...en définissant des critères à priori en faveur de la réponse,

Même si elle ne semble pas être entrée dans les habitudes des prescripteurs, la recherche d'un choix médicamenteux reposant sur des critères prédictifs de la réponse au traitement ou bien sur la survenue possible d'effets indésirables n'est pas à priori utopiste. On dispose à l'heure actuelle d'un ensemble de données touchant aux critères prédictifs de la réponse au traitement neuroleptiques. Ces données concernent des critères précliniques et cliniques ainsi que des critères issus de la pharmacogénétique.

...critères sociodémographiques précliniques et cliniques

En ce qui concerne les données cliniques et précliniques elles sont plus le fruit de recherches effectuées sur les neuroleptiques conventionnels. Ainsi, des facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse au traitement chez des patients principalement traités par des neuroleptiques conventionnels ont été décrits. On pourra citer l'âge de début de la maladie, la durée d'évolution sans traitement en ce qui concerne les critères précliniques (Lieberman 1999, Loebel 1992, McGlashan 1999) et la gravité de l'atteinte pour les critères cliniques (Robinson et al., 1999).

Pour les antipsychotiques de deuxième génération la recherche de critères permettant de prédire la réponse au traitement est essentielle. En effet, les données de la littérature sur ce sujet sont contradictoires et assez pauvres (Crespo-Facorro et al., 2007 ; Lane et al 2002).

...et des critères génétiques,

En ce qui concerne la pharmacogénétique, elle étudie les mécanismes d'origine génétique impliqués dans la réponse aux médicaments. Il peut s'agir de mécanismes pharmacocinétiques (métabolisme du médicament) et pharmacodynamiques (sites d'action). L'approche pharmacogénétique permet de mettre en évidence des critères prédictifs individuels en termes d'efficacité des traitements. Ces données seront présentées au cours de ce travail à travers une revue de la littérature ayant fait l'objet d'un article en cours de publication.

...qui sont à rechercher pour les antipsychotiques de deuxième génération

Ce travail a pour objectif de dégager des critères prédictifs de la réponse aux traitements neuroleptiques de seconde génération (ou atypiques) dans la schizophrénie.

Dans un premier temps, nous reviendrons sur les aspects cliniques et évolutifs de la schizophrénie puis sur les recommandations actuelles concernant l'utilisation des traitements neuroleptiques. Nous présenterons ensuite les outils à disposition permettant de caractériser la réponse au traitement. Puis, nous proposerons une revue de la littérature concernant les critères précliniques et cliniques prédictifs de la réponse au traitement neuroleptique. Nous exposerons la revue de la littérature concernant les critères pharmacogénétiques prédictifs de la réponse au traitement. Enfin, nous présenterons notre travail de recherche (hypothèse, méthodologie et résultats) ayant contribué à la mise en évidence de facteurs précliniques, cliniques et pharmacogénétiques de la réponse aux traitements neuroleptiques atypiques dans la schizophrénie (risperidone et l'olanzapine).

Ce travail collaboratif (Paris : équipe du Pr M Leboyer, Marseille : équipe du Pr C Lançon) dirigé par le Pr PM Llorca a été réalisé dans l'équipe d'accueil du Pr F Durif (EA 3845).

II. LA SCHIZOPHRENIE : ASPECTS CLINIQUES ET EVOLUTIFS

II.1 Aspects Historiques de la schizophrénie

La tradition française

La tradition française donne à Bénédicte Augustin Morel la primauté du terme *Démence Précoce*. Dans ses *Etudes Cliniques* il note en 1852 que l'asile de Maréville « renferme un nombre énorme de jeunes gens... tombés prématurément en démence, et la dénomination de *démence juvénile* est presque aussi souvent employée par nous que celle des *démences séniles* » (Morel, 1996). Puis en 1860 il décrit le cas d'un jeune garçon d'intelligence supérieure à la moyenne « dont les capacités mentales, subissent un temps d'arrêt inquiétant, pour faire place à une torpeur voisine de l'hébétéude » pour lequel la démence précoce était en voie de s'opérer. Cependant Morel ne décrit pas ici une entité morbide particulière mais plutôt une forme de démence d'aspect héréditaire apparaissant de plus en plus précocement signant une dégénérescence s'aggravant de génération en génération. La tradition psychiatrique française tenait la démence précoce pour l'exemple même d'une maladie mentale où des évolutions syndromiques plus ou moins typiques ont pour point communs de renvoyer à autre chose qu'à elles mêmes (Lanteri Laura et Gros 1982).

La démence précoce

C'est en Allemagne que le concept de démence précoce, en tant qu'entité évolutive propre, verra progressivement le jour. Kahlbaum en 1863, décrit une nouvelle maladie mentale aboutissant rapidement à un état démentiel que son élève Hecker nomme *hébétéphrénie* en 1871 (état démentiel des jeunes gens). Ils insistent sur l'importance de l'altération du langage et les symptômes psychomoteurs de ce trouble lors d'un état particulier qu'ils nomment *catatonie*.

Vingt années plus tard, et plus précisément lors d'une conférence à Heidelberg le 27 novembre 1898, Emile Kraepelin isole sous le concept de *Démence Précoce* trois tableaux

cliniques : hétérophrénie (forme simple), catatonie et démence paranoïde (définie par l'importance des idées délirantes plus ou moins extravagantes et enchevêtrées). L'idée est acquise d'une maladie unique ayant pour évolution terminale une faiblesse psychique. Kraepelin insiste sur les symptômes communs des trois formes : affectivité émoussée, absence de volonté spontanée, hallucinations sensorielles, désordre du cours de la pensée.

Un certain nombre d'observateurs de l'époque (Chaslin, Séglas, Stransky, etc) notaient qu'il s'agissait dans les cas décrits et regroupés par Kraepelin moins de démence au sens où Alzheimer l'avait décrite que d'une « dissociation » de la vie psychique qui perd son unité, d'une sorte de ségrégation de la personnalité.

Le groupe des schizophrénies

Délaissant le critère évolutif de la maladie Bleuler repense l'affection en terme dynamique en faisant référence à des mécanismes empruntés à la théorie psychanalytique (symbolisation, condensation, déplacement) et en impliquant un trouble primaire, générateur, entraînant une disparition de la hiérarchisation des associations psychiques. Pour lui, ces malades ne sont pas déments mais atteints d'un processus de dislocation qui désintègre leur capacités associatives, processus qui en altérant leur pensée les plonge dans une vie « autistique ». En 1911, dans son traité *Les Démences précoces ou le groupe des schizophrénies*, Bleuler abandonne le terme de *démence précoce*, au profit d'un néologisme qu'il justifie ainsi : le vocable allemand de *Spaltung* (qui signifie « fendage, fissure, scissure... » et « schisme ») désigne une métaphore caractéristique des altérations psychiques retrouvées (Bleuler 1911 trad 1993). Il crée ainsi le terme de *schizophrénie* (de *skhizein* : séparer et *phren* : esprit). Ce trouble serait dû à une atteinte organique du cerveau (se traduisant par le relâchement associatif) rendant difficile la synthèse mentale. Bleuler distingue alors des *symptômes permanents ou fondamentaux* (troubles associatifs, troubles du sens de la réalité, troubles de l'affectivité, ambivalence et

autisme) en quelques sorte « négatifs » et des *symptômes accessoires* plus productifs, réactions de l'esprit à la maladie, qui tantôt manquent tantôt sont présents : hallucinations, idées délirantes, catatonie, stéréotypies, négativisme, maniérisme. A cette première dichotomie qui opposait symptômes fondamentaux et accessoires, Bleuler a superposé une autre distinction entre symptômes primaires (correspondant aux manifestations les plus directement issues du processus pathologique) et secondaires. A côté des trois formes cliniques décrites par Kraepelin, Bleuler individualise un quatrième aspect symptomatique : la schizophrénie simple, forme mineure où les symptômes fondamentaux de la dissociation sont modérés et isolés.

La révision par Bleuler du concept de démence précoce conduit à inclure dans le groupe des schizophrénies des états pathologiques très variables, et l'abandon de toute référence à un aspect évolutif du trouble au profit d'un modèle purement psychodynamique ouvre alors la voie à une extension très large du concept. L'altération des fonctions associatives telles que Bleuler la décrit devient un concept opératoire appartenant à la fois au registre du processus et au domaine de la sémiologie.

Symptômes de premier rang

K Schneider (1959) a introduit un renversement dans la description des symptômes prioritaires avec la mise en avant de symptômes dits de premier rang (hallucinations, écho de la pensée, sensations, sentiments ou impulsions imposés) pouvant suffire à établir le diagnostic de schizophrénie (Tableau 1). Leur présence n'est pas obligatoire, on parlera alors de formes atypiques. A côté des symptômes de premier rang Schneider décrit des symptômes de second rang, non nécessaires au diagnostic (intuition délirante, perplexité, variation de l'humeur, appauvrissement affectif).

Tableau 1 - Symptômes de premier et de second rang de K. Schneider (1959).

- Symptômes de premier rang -

- Enonciation ou écho de la pensée.
 - Hallucinations auditives dans lesquelles des voix conversent entre elles.
 - Hallucinations auditives dans lesquelles des voix commentent le comportement du sujet.
 - Sensations corporelles imposées.
 - Vol de la pensée.
 - Imposition de la pensée.
 - Divulgateion de la pensée.
 - Perception délirante.
 - Sentiments imposés ou contrôlés.
 - Impulsions imposées ou contrôlées.
 - Volonté imposée ou contrôlée.
-

- Symptômes de second rang -

- Autres troubles des perceptions.
 - Intuition délirante.
 - Perplexité.
 - Variations de l'humeur : humeur dépressive ou humeur euphorique.
 - Appauvrissement affectif.
-

Ainsi la proposition de Kraepelin qui consistait à regrouper dans une entité unique des tableaux cliniques différents est ainsi poursuivie jusqu'à cette période, sans que l'on ait pu définir de façon consensuelle ce qui fondait l'unité du trouble. Les travaux qui suivront s'attacheront plutôt à découper le modèle de schizophrénie unique en plusieurs types de troubles. La question est de savoir alors s'il s'agit d'expressions différentes d'une maladie unique ou bien de manifestations indépendantes.

II.2 Les formes cliniques classiques

Pour H Ey (1960, 1975) on peut distinguer principalement les formes cliniques suivantes :

- La forme paranoïde, forme clinique typique
- La forme hétéro-psychose
- La forme hétéro-psychose-catatonique
- Les formes mineures : ou on retrouve la schizophrénie simple de Bleuler et les schizophrénies

II.2.1 La forme paranoïde

Pour H Ey il s'agit de la forme typique de schizophrénie, correspondant à la démence paranoïde de Kraepelin, noyau de la schizophrénie Bleulérienne.

Henri Ey l'aborde la pathologie en deux parties : d'une part la ségrégation de la vie psychique va donner lieu à une série de traits *négatifs* (mode schizophrénique de déstructuration de la conscience ou syndrome de dissociation) créant un vide se commuant en une production délirante *positive* d'un style particulier (*autistique*). Toujours selon Ey ces deux pôles sont étroitement complémentaire et *reliés par des caractères communs* : *l'ambivalence, la bizarrerie, l'impenétrabilité, le détachement*, donnant à la symptomatologie une allure si particulière.

Dans cette forme c'est le délire, caractérisé en particulier par des manifestations hallucinatoires, de thématique polymorphe, qui est au premier plan. L'autisme particulièrement en rapport avec le vécu délirant est un des symptômes fondamentaux de l'affection qui se caractérise par une introversion, une perte de contact avec la réalité, une opposition au monde extérieur.

De même on observe des manifestations regroupées par De Clérambault sous le terme d'automatisme mental désignant une dépossession de la pensée.

La désagrégation de la vie psychique (dissociation) se traduit tout d'abord par une altération du cours de la pensée et ses deux aspects cliniques les plus manifestes sont la diffluence du discours et les phénomènes de blocages ou de suspension du discours (quasi pathognomonique de la maladie). Cet état dissociatif se traduit également par des altérations du système logique, une désorganisation radicale de la vie affective ainsi qu'une discordance psychomotrice (moins marquée que dans la forme catatonique).

II.2.2 La forme hébéphrénique

Elle constitue avec l'hébéphréno-catatonie l'une des deux formes graves de la maladie au potentiel évolutif plus important c'est-à-dire plus sévère.

L'hébéphrénie c'est la « démence précoce des jeunes gens » décrite par Morel en 1860. Dans cette entité morbide isolée par Hecker en 1871, prédomine le syndrome négatif de discordance. La désorganisation psychique y est particulièrement marquée. L'évolution péjorative est rapide.

Le début est insidieux et se traduit en général par un fléchissement intellectuel ou bien des manifestations pseudo névrotiques. Rapidement s'installent des éléments discordants manifestes.

Trois aspects composent principalement le tableau clinique :

- L'apathie progressive et l'athymormie
- Le comportement puéril
- La régression massive

II.2.3 La forme hébéphréno-catatonique

C'est la forme décrite par Kahlbaum en 1874. On retrouve ici une prédominance de troubles psychomoteurs. Il s'agit d'une forme grave (parfois d'évolution cyclique) progressivement péjorative.

La catatonie est un syndrome psychomoteur caractérisé par :

- La perte de l'initiative motrice
- Un certain degré de tension musculaire ou catalepsie (plasticité, raideur, fixation des attitudes)
- Des phénomènes parakinétiques (maniérisme, stéréotypies, impulsions)
- Des troubles mentaux à fond de stupeur et de négativisme

Le tableau clinique est marqué par des troubles du comportement général à type de stupeur (blocage), de négativisme, de suggestibilité (échomimie, échopraxie, écholalie), de maniérisme, de stéréotypies et d'impulsions (parfois colère meurtrière). A côté de la catalepsie on trouvera une perturbation de l'état psychique se traduisant par des symptômes de discordance et un délire parfois onirique.

II.2.4 Les formes mineures

Le problème de ces formes mineures écrivait H EY (1960) *est celui des limites de la schizophrénie*. Ce chapitre comporte la masse très grande des patients au sujet desquels on discute le diagnostic de schizophrénie, dans l'évocation d'un tableau clinique incomplet, incipiens ou bien d'évolution lente. Deux formes cliniques sont caractéristiques de ces formes peu évolutives et peu déficitaires : les schizophrénies simples et les schizonévroses.

a) La schizophrénie simple

Elle correspond à une évolution lente et progressive, en une sorte de sclérose de la vie affective et sociale évoluant lentement vers une forme de déficit simple. On retrouve souvent une série de positions psychotiques anciennes : désintérêt pour une activité poursuivie automatiquement, apragmatisme sexuel, conduite affective paradoxale. L'isolement social trouve une justification dans des conceptions fumeuses du monde. L'activité délirante est difficile à percevoir.

b) Les schizonévroses

Ces formes cliniques aujourd'hui moins discutées décrivaient des états dits névrotiques graves présentant des périodes cliniques de « poussée psychotique ». Principalement évoquées en ce qui concerne les diagnostics de névroses hystériques et obsessionnelles, ces formes cliniques témoignaient des difficultés diagnostiques liées à une perception dichotomique de la pathologie mentale (névrose/psychose) et la réticence générale à évoquer un diagnostic de schizophrénie alors que le trouble de la relation semble dominer le tableau clinique.

II.3 Définition clinique catégorielle

II.3.1 hétérogénéité des définitions

Jusqu'à la fin des années 1960, le diagnostic de schizophrénie reposait sur des critères aujourd'hui qualifiés d'empiriques ou de subjectifs, qui présentaient la caractéristique d'être assez différents selon les écoles, rendant impossible toute comparaison de résultats. En 1972 Cooper et coll. en comparant les pratiques diagnostiques anglaises et nord américaines montrent dans une étude devenue célèbre que le diagnostic de schizophrénie est deux fois plus posé à New-York qu'à Londres.

Afin d'améliorer la reproductibilité des études, et d'harmoniser les pratiques, plusieurs systèmes diagnostiques ont successivement été adoptés.

On citera sur l'exemple de Saoud et d'Amato (2006) et de façon non exhaustive les critères de Kurt Schneider (1959), les critères de Saint Louis (Feighner et al., 1972), le Research Diagnostic Criteria (RDC, Spitzer et al., 1975), les différentes versions du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) et la classification Internationale des Maladies (CIM, ou encore ICD : International Classification of Diseases). Ces différentes approches ne sont pas exactement superposables bien que les systèmes les plus récents s'inspirent des précédents. Les différences entre les différents systèmes portent sur les symptômes considérés comme clefs et la durée minimale de présence de ces symptômes pour porter le diagnostic. La prolifération de ces différents systèmes diagnostiques témoigne des représentations multiples de la maladie mais également des hypothèses étiopathogéniques qui leur sont associées par les auteurs.

Quoique imparfaite car témoignant de la difficulté qui existe d'appréhender la clinique de la maladie ainsi que ses modalités évolutives, l'approche catégorielle, et particulièrement celle du DSM-IV, adoptée de façon internationale, a permis une meilleure harmonisation des pratiques des professionnels en améliorant la fiabilité inter juges.

II.3.2 Le DSM

Le système diagnostique actuellement le plus utilisé dans le monde est le DSM-IV. Ici le diagnostic de schizophrénie est basé sur un ensemble de signes caractéristiques (Critère A) qui doivent avoir été présent durant au moins un mois (ou moins si le patient a bénéficié d'un traitement), certains signes notamment le dysfonctionnement social et occupationnel devant persister au moins 6 mois (Critère C). Ces signes et symptômes devront être associés à des perturbations fonctionnelles sociales ou occupationnelles marquées (Critère B). Ces perturbations ne doivent pas être liées à un état dépressif concomitant ou bien un traitement ou bien une affection somatique intercurrente (Critères D et E). Le critère F concerne l'évolution des pathologies « prépsychotiques infantiles » (Trouble autistique, trouble envahissant du développement) qui ne peuvent évoluer vers un diagnostic de schizophrénie qu'en présence de délire ou d'hallucination.

Le critère A propose cinq sorte de symptômes dont deux sont suffisants pour que ce critère soit validé (en cas de délire bizarre ou bien dans le cas d'hallucinations relatant des conversations entre deux ou plusieurs voix ou bien lors de voix commentant les faits et gestes un seul symptôme du critère A est suffisant)

De A1 à A4 les critères sont qualifiés de positifs (en référence à une production de phénomènes inexistant chez l'individu normal) :

- **A1 : Le délire**, distorsion ou exagérations de la pensée inférentielle, qu'il soit qualifié de bizarre (ou d'influence), ou non bizarre
- **A2 : Les hallucinations**, c'est-à-dire les distorsions ou exagérations des perceptions qui peuvent concerner tous les modes sensoriels. Les plus fréquentes sont auditives, a contenu désagréable.
- **A3 : Le discours désorganisé**, témoin du syndrome dissociatif.
- **A4 : Le comportement grossièrement désorganisé et les troubles moteurs de type catatonique.**

Le critère A5 regroupe trois symptômes négatifs ou déficitaires :

L'émoussement affectif

L'alogie

L'avolition

En dehors de ces critères diagnostiques le DSM-IV (et DSM-IV dans sa version Révisée) regroupe un certain nombre de caractéristiques et troubles associés, traditionnellement considérés comme très pertinents dans la nosographie classique, sans donner d'indication précises quant à leur intérêt diagnostique. Ces critères sont : les rires immotivés, l'anhédonie, l'humeur dysphorique, des troubles du sommeil, des troubles alimentaires, des troubles moteurs (balancements, grimaces, troubles de la posture, rituels, stéréotypies, maniérisme et bizarrerie), des troubles de la concentration, des troubles de l'orientation des troubles de la mémoire, des confusions, du défaut d'insight, des dépersonnalisations et déréalisations.

Dans la lignée des différentes approches diagnostiques depuis Kraepelin et Bleuler le DSM-IV-R reconnaît cinq sous types cliniques :

- Paranoïde
- Désorganisé
- Catatonique
- Indifférencié
- Résiduel

En définitive si l'approche apportée par le DSM-IV s'avère plus « optimiste » en termes de pronostic évolutif de la maladie, en tolérant la notion de rémission par rapport au DSM-III qui excluait toute éventualité de retour au fonctionnement pré morbide, elle intègre un critère d'évolution minimale de 6 mois (ce qui la différencie de l'approche de la CIM 10 moins « évolutive »).

Nous allons à présent revenir sur les modalités évolutives de la schizophrénie ainsi que sur les critères influençant son pronostic.

II.4 Modalités évolutives

II.4.1 Lien entre diagnostic de schizophrénie et déficit

Dans la définition de Kraepelin l'évolution déficitaire de la maladie représente un critère majeur pour le diagnostic de démence précoce. Pronostic et diagnostic sont confondus. L'approche diachronique de la pathologie mentale constituait pour cet auteur la base du diagnostic. C'est donc selon une approche rétrospective de l'histoire de la maladie que le diagnostic peut être définitivement envisagé. Cette approche du trouble conduit à une mise en place retardée du traitement. En effet le diagnostic de la maladie ne peut se faire qu'après avoir considéré l'évolution à moyen/long terme. Ce qui signifie que toute la période antérieure où le diagnostic n'est pas sûr échappe à la prescription d'un traitement. Ceci est d'autant plus problématique si l'on considère que le traitement permet de protéger d'une évolution dont on pense qu'elle sera fatalement péjorative.

II.4.2 Diagnostic et évolution déficitaire indépendants

Cette approche évolue avec Bleuler pour qui le diagnostic de schizophrénie peut être porté de façon synchronique en fonction de la présence de certains symptômes. Pour cet auteur la notion de déficit inéluctable n'est pas retrouvée mais quel que soit l'évolution (en poussées ou continu) elle ne peut aboutir sur une restitution ad integrum du psychisme. Ici il n'apparaît pas de critères indépendants prédictifs de l'évolution du trouble si ce n'est en fonction des formes cliniques qui pourraient présenter des pronostics différents.

Schneider (1957) souligne l'importance de la présence de certains symptômes transversaux dit de premier rang pour le diagnostic et réduit l'importance de l'évolution du trouble.

Outre la reconnaissance d'un mode d'évolution chronique continue le DSM-IVR précise des modalités évolutives moins péjoratives, discontinues ou autorisant des périodes dites de rémission.

II.4.3 Les études observationnelles sur l'évolution de la maladie

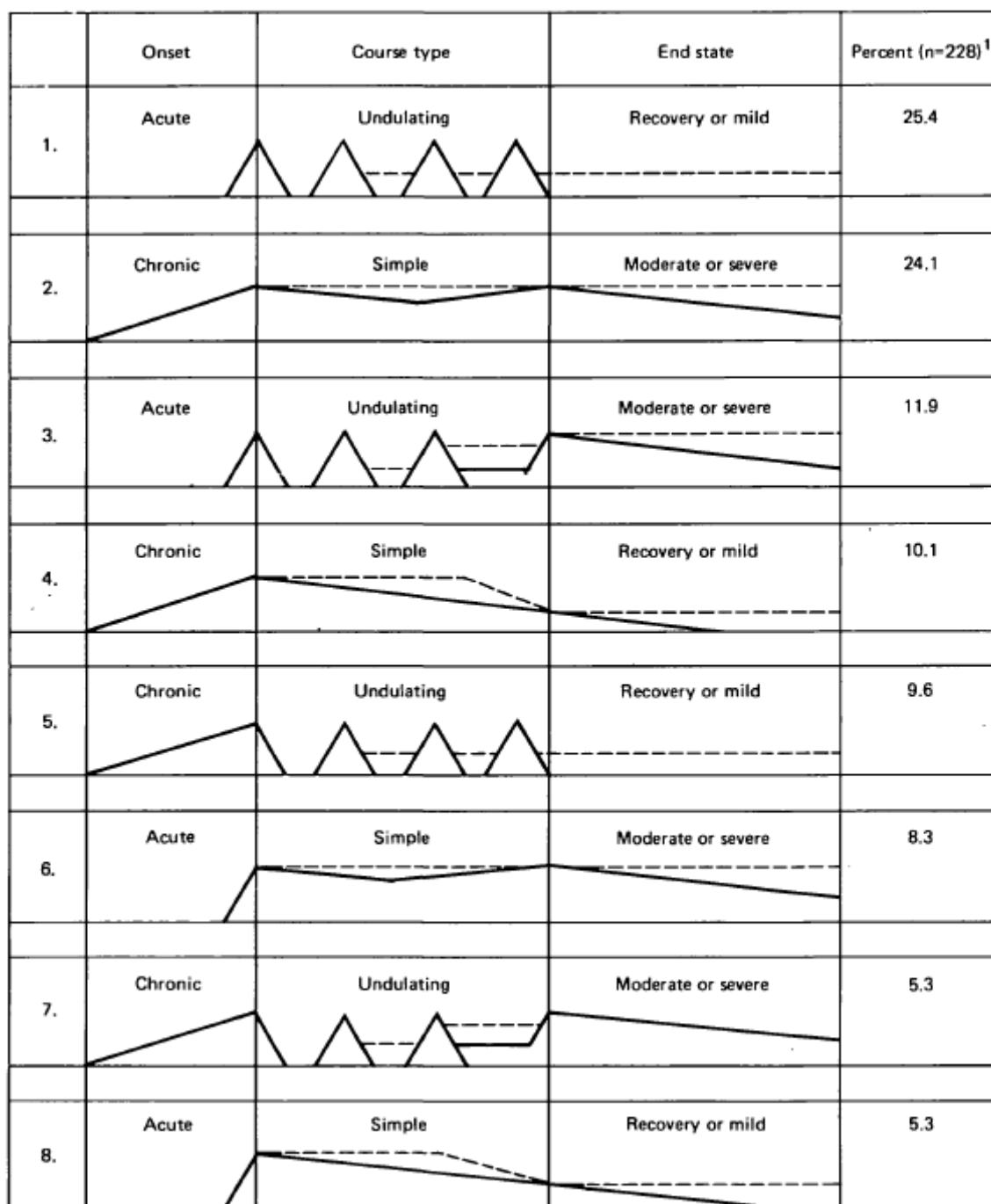
Une des études les plus célèbres sur l'évolution de la schizophrénie au cours du temps est celle qui fut conduite par Muller et Ciompi (Ciompi 1980).

5661 patients (dont 1642 souffrants de schizophrénie, 555 de dépressions, 468 d'alcoolisme...) nés entre 1873 et 1897 hospitalisés à l'hôpital de Lausanne jusqu'en 1963, ont été inclus dans cette étude. Il s'agissait d'évaluer de façon rétrospective l'évolution de la maladie psychiatrique pour des patients âgés de 65 à 90 ans (ou décédés) en 1963.

Les auteurs concluent d'une part en une surmortalité des sujets atteints de schizophrénie par rapport aux autres patients. Ils concluent d'autre part en une évolution au long terme, en ce qui concerne l'atteinte psychique, plutôt « favorable » pour les patients souffrant de schizophrénie, c'est-à-dire avec une amélioration voire une disparition des symptômes schizophréniques. Cette « amélioration » doit être pondéré par des appauvrissements marqués des contacts ainsi qu'une dépendance importante...

L'évolution à long terme serait favorable dans 27% des cas, moyenne pour 22% et défavorable pour 42%. (Fig. 1)

Fig. 1 D'après Ciompi 1980 : évolution à long terme de la schizophrénie



¹ In 61 cases (21.1 percent of 289) onset, course type, or end state could not be determined with certainty.

- **Les facteurs influençant l'évolution et le pronostic** de la maladie seraient : la « personnalité » prémorbide du patient, l'aspect aigu et transitoire du trouble et l'effet apaisant de l'âge au cours de l'évolution.

- Les auteurs ne retrouvent pas d'influence positive d'un traitement par rapport à un autre (en particulier des neuroleptiques !) sur l'évolution de la maladie mais reconnaissent que le groupe de patients inclus durant la période neuroleptique (4%) est trop faible pour pouvoir conclure sur ces traitements.

- Il n'y aurait pas d'influence du genre, des antécédents familiaux psychiatriques, du niveau intellectuel, de l'éducation et de l'âge de début de la maladie sur l'évolution.

- plusieurs autres variables sont retrouvées comme influençant le pronostic et en particulier la durée totale de la première hospitalisation, l'adaptation prémorbide, le type de début de la maladie et notamment la sévérité des symptômes et enfin l'âge de première admission. Nous retrouverons ces variables dans l'étude que nous avons réalisée concernant les aspects prédictifs de la réponse au traitement.

L'hétérogénéité des critères impliqués dans l'évolution conduisent Luc Ciompi (1980) à conclure avec Manfred Bleuler (à l'origine d'une étude du même genre portant sur 208 patients hospitalisé à Zurich entre 1942 et 1943 et apportant des conclusions similaires quant à l'évolution de la maladie) « *qu'il n'existe pas un traitement spécifique de la schizophrénie et qu'il semble impossible de prédire avec précision le résultat à long terme pour un cas individuel* ».

Ces derniers points de vue pourront être rediscutés quelques années plus tard au regard des travaux issus de la pharmacogénétique se proposant d'offrir des perspectives de traitements spécifiques sur la base de critères individuels prédictifs de la réponse.

La question de l'évolution des schizophrénies a ainsi donné lieu à de nombreux travaux repris dans une méta analyse par Hegarty et coll. en 1994. Pour 51800 patients suivis en moyenne durant 5,6 années dans 368 cohortes, 40,2% des patients étaient considérés comme améliorés.

- En ce qui concerne les critères diagnostiques ils sont répartis en deux catégories : critères diachroniques (Kraepeliniens - c'est-à-dire nécessitant une durée minimale d'évolution) d'un côté, critères synchroniques de l'autre (Bleulériens).

- Si on s'intéresse à la notion d'amélioration, très hétérogène en fonction des études, elle correspond globalement à une amélioration symptomatique majeure (voire rémission totale des symptômes) mais également à une amélioration du fonctionnement social.

Les résultats globaux montrent que :

- Entre 1895 et 1925, 27,6% des patients étaient améliorés
- Après 1930, les critères diagnostiques évoluent vers une approche Bleulérienne, on retrouve 34,9% d'amélioration (expliquée par l'introduction de la sismothérapie)
- Entre 1956 et 1985 marquant la période phare des neuroleptiques conventionnels les auteurs retrouvent 48,5% d'amélioration
- Après 1985 alors que les critères diagnostiques deviennent plus restrictif (DSMIII ; DSMIII-R associant approche diachronique et synchronique) le pourcentage d'amélioration « chute » à 36,4%.

L'évolution contrastée en termes d'évolution de la maladie semble en particulier être influencée par les modifications historiques des critères diagnostiques de la maladie. En fait l'utilisation de critères diagnostiques comprenant une notion d'évolution de la maladie (DSMII ; DSMII-R) conduit à inclure des patients dont le pronostic évolutif de la maladie pourrait être plus défavorable.

Modestin et coll. ont revisité en 2003 l'étude publiée par M Bleuler en 1972. Sur la base des critères diagnostiques du DSMIII, du DSM-IV et de l'ICD 10, ils ont réévalués 205 des 208 patients diagnostiqués comme souffrant de schizophrénie par le psychiatre Zurichois dans son étude sur l'évolution de la maladie. Les résultats montrent que le diagnostic de schizophrénie n'est pas confirmé pour 30% des patients. La majorité de ces patients sont « re-diagnostiqués » comme souffrant de troubles schizo-affectifs. En revanche, il existe une très bonne concordance diagnostique entre le DSMII-R, le DSM-IV et l'ICD 10 (Tableau 1). **La proportion de patient dont l'évolution est plus sévère augmente dans le groupe de Modestin mais l'évolution à long terme, dans ce groupe, comme dans le groupe de M Bleuler est marquée par un pourcentage non négligeable de rémission partielle (la moitié) voire totale (15%).**

Tableau 2: D'après Modestin et coll. (2003), Concordance de divers systèmes diagnostiques de la schizophrénie sur la population étudiée par M Bleuler

TABLE 2. Agreement Among Multiple Diagnostic Systems on the Diagnosis of Schizophrenia for Manfred Bleuler's Original Sample (N=205)

Diagnostic System	Patients Meeting Criteria for Schizophrenia Diagnosis		Diagnostic Agreement (Cohen's kappa)					
	N	%	DSM-IV	DSM-III-R	ICD-10	RDC	Bleuler	Schneider
DSM-IV	144	70		0.99	0.94	0.89	0.18	0.12
DSM-III-R	145	71			0.93	0.90	0.19	0.11
ICD-10	149	73				0.95	0.21	0.16
RDC	149	73					0.24	0.16
Eugen Bleuler (6)	189	92						0.06
Schneider (8)	142	69						

Cet aspect hétérogène du pronostic de la maladie en rapport étroit avec l'hétérogénéité des populations étudiées a également été noté par McGlashan (1988), qui préconise l'utilisation de critères diagnostiques étroits afin de favoriser la détermination de facteurs pronostiques fiables.

Ainsi la première difficulté dans l'appréhension du pronostic repose sur le choix de critères diagnostiques consensuels. En fonction des approches au cours du temps le pronostic a plus ou moins été utilisé comme critère diagnostique. Plus tard, on a tenté de réaliser un compromis en ce qui concerne l'inclusion du pronostic dans l'élaboration du diagnostic en prenant en compte la réponse (ou non) au traitement neuroleptique permettant ainsi de distinguer des dimensions cliniques dont le pronostic était plus ou moins bon.

II.4.4 Les facteurs prédictifs de l'évolution de la maladie

Un certain nombre de critères intrinsèques et extrinsèques à la maladie (symptômes, sous types), prédictifs de l'évolution, sont empiriquement connus mais difficiles à confirmer (Llorca 2001).

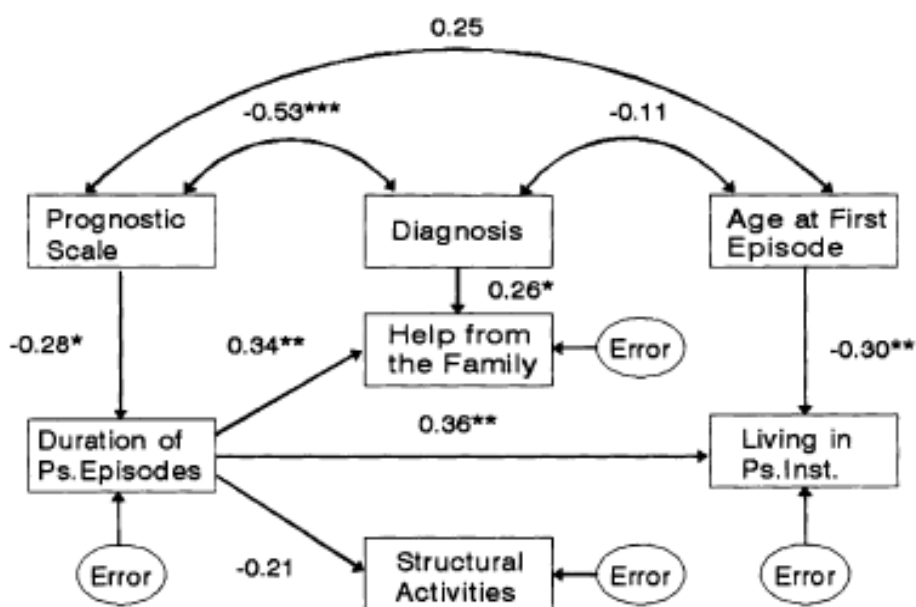
En ce qui concerne les facteurs extrinsèques on citera le genre, l'éducation, le statut socio économique, l'entourage familial et en particulier son niveau d'expression émotionnelle. En ce qui concerne les facteurs liés à la maladie on citera la durée d'évolution de la maladie avant traitement, l'âge de début de la maladie, les conduites addictives associées, le mauvais fonctionnement prémorbide et la prédominance de symptômes négatifs au début des troubles (Carpenter et Strauss 1991). L'appréhension de l'inter relation entre ces différents facteurs nécessite de requérir à des techniques d'analyse statistique spécifiques

Tableau 3 : D'après Llorca (2001) Facteurs prédictifs de l'évolution de la schizophrénie

Favorable	Défavorable
Survenue tardive	Survenue précoce
Sexe féminin	Sexe Masculin
Mariage	Célibataire/ Sans partenaire affectif stable
Personnalité prémorbide sociable	Personnalité prémorbide schizoïde
Bon fonctionnement prémorbide	Mauvais fonctionnement prémorbide
Déclenchement des troubles dans un contexte réactionnel	Facteur de risque génétique
Prédominance de symptômes affectifs Au début des troubles	Prédominance de symptômes négatifs au début des troubles
Faible niveau familial d'expression émotionnelle	Niveau familial d'expression émotionnelle élevé
Début brutal des troubles	Début insidieux des troubles
Habite dans un pays en voie de développement	Habite dans un pays industrialisé

Lenior et coll. (2005) ont tenté de décrypter cette interrelation dans une étude portant sur l'évolution de patients souffrant de schizophrénie observés sur 5 années. Les différents facteurs connus pour influencer l'évolution et cités plus haut ont été analysés selon une technique de « *Path analysis* » permettant de percevoir à la fois l'implication de chacune des variables de façon indépendante mais également de peser leur inter relation. Ils ont montrés que le temps global passé en institution était lié à l'âge du premier épisode et à la durée des épisodes. L'échelle de Strauss et Capenter (1991) permettait de prédire la durée des épisodes psychotiques. Ils ont montré en outre que l'annonce du diagnostic de schizophrénie accentuait l'aide de la famille et améliorait le pronostic global (Fig. 2).

Fig. 2 d'après Lenior et al., Effets de critères prédictifs sur le devenir sur 5 ans de suivi de patients schizophrènes (Path Analysis)



* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001 (two tailed test)

Fig. 1. Effects (β) of predictors on outcome during 5 years of followup: Results of path analysis (n = 64).

II.4.5 limites et perspectives dans la recherche de critères pronostiques dans la schizophrénie

Au-delà du soulagement de la souffrance ou de la maîtrise du handicap qu'elle engendre le traitement d'une maladie vise à en ralentir ou en stopper l'évolution.

L'intervention thérapeutique suit en général l'apparition de la maladie et tente d'enrayer son cours évolutif « naturel » pour peu qu'il soit connu. Dès lors, la capacité à prédire des différentes formes d'évolution de la maladie, c'est-à-dire le pronostic (bon ou mauvais), représente un enjeu fondamental. Ce pronostic est souvent lié aux formes cliniques des maladies sous tendues par des altérations physiopathologiques spécifiques elles mêmes confirmées par les données anatomopathologiques. Il peut être également lié à des facteurs intrinsèques prémorbides ou comorbides ou bien à des aspects extrinsèques environnementaux. Il est souvent le fruit de la confrontation de ces critères.

Dans le cas de la schizophrénie, l'absence de substratum anatomopathologique perceptible rend plus aléatoire la définition de critères pronostiques. Ils ont été dégagés de façon empirique à partir de l'observation des modalités évolutives de regroupements cliniques.

C'est à partir d'une approche dimensionnelle de la maladie visant à isoler des dimensions syndromiques que l'analyse de critères pronostiques a pu évoluer, en particulier grâce à des regroupements symptomatiques issus de l'analyse statistique. Cette approche a facilité l'analyse de corrélations entre des entités cliniques homogènes (regroupements de symptômes très souvent associés) et des variables externes (cliniques et neurobiologiques et physiopathologiques). Le passage du catégoriel au dimensionnel a ainsi permis de mieux appréhender les critères influençant le cours évolutif de la maladie. Elle a pu, en particulier,

favoriser l'étude de la réponse/non réponse au traitement. Celle ci constitue un élément important du pronostic influençant les modalités évolutives (« naturelles ») de la maladie.

Au cours de notre travail nous nous sommes intéressé à dégager des critères prédictifs de la réponse au traitement au cours de la schizophrénie en utilisant en particulier ces outils dimensionnels.

II.5 Approche clinique Dimensionnelle

II.5.1 Généralités

En dépit des critères consensuels proposés par les différents manuels diagnostiques tels que le DSM-IV ou la CIM10, la schizophrénie reste considérée comme une entité hétérogène sur le plan clinique ; hétérogénéité, dont la classification en sous type ne rend compte que de façon partielle. Par ailleurs l'approche catégorielle, en ayant l'avantage de pouvoir aborder de façon restrictive la pathologie, ne permet pas d'apporter de réponse (mais est ce son rôle ?) quant à la place des formes frontières de la maladie. L'idée séduisante d'une clinique « resserrée » reflétant un processus physiopathologique homogène se heurte à des expressions cliniques voisines, mais pas tout à fait identiques, dont le processus sous jacent doit être considéré comme différent s'il s'agit d'un trouble différent. Les troubles schizo affectifs, ou bien les troubles de la personnalité de type schizotypique par exemple, constituent un exemple de la limite d'une approche purement dichotomique. En effet ils sont de part leur expression clinique fort proches de la critériologie du DSM-IV mais non retenus comme schizophrénie. Dans ce cas ces troubles constituent-ils d'autres maladies à expression voisine de la schizophrénie ou bien des formes à expression proche parce que présentant une contingence commune ou en partie commune ?

Afin de sortir de l'impasse liée à améliorer le diagnostic en respectant l'hétérogénéité de la maladie une nouvelle approche dite dimensionnelle a été développée. Cette approche propose de regrouper les différents symptômes rencontrés dans la maladie en dimensions cliniques indépendantes et co-existant de façon diverse d'un malade à l'autre. Elle a largement bénéficié de l'essor des technologies informatiques modernes et notamment en terme d'analyse statistique associés à l'apport des outils d'évaluation cliniques standardisés permettant la réalisation des premières études factorielles de la schizophrénie.

L'apparition d'outils dimensionnels a ainsi permis d'appréhender l'hétérogénéité syndromique de la maladie et de constituer des groupes homogènes de patients pour la recherche clinique. Les regroupements symptomatiques ainsi dégagés pourraient par ailleurs témoigner d'altération physiopathologiques communes, d'autant plus qu'ils sont associés à une modalité de réponse au traitement. (Brazo et Dolfus 1997). L'analyse dimensionnelle apparaissait ainsi plus pertinente que les sous types diagnostiques pour évaluer le pronostic de la maladie (Petijean 2003).

Les études dimensionnelles ont d'une façon générale apporté des résultats en faveur d'une structure de la maladie à trois puis cinq dimensions : positive, négative et désorganisée (ou cognitive), puis anxiété/dépression et excitation/impulsivité.

La dichotomie des symptômes schizophréniques en manifestations positives et négatives a tenté, depuis le début des années 1980 d'offrir des groupes de patients plus homogènes du point de vue symptomatique voire étiopathogénique. La tendance qui se dégage dans ces années est plus la recherche d'une approche descriptive (autre que catégorielle) que la recherche de modèles explicatifs. Les symptômes positifs seraient l'expression de

manifestations normalement absents chez l'individu sain tandis que les manifestations négatives correspondraient à l'absence de manifestations présentes chez l'individu normal. Cependant les fondements de cette approche sont plus anciens (Lançon 2001).

II.5.2 Aspects historiques et conceptuels : symptômes positifs et négatifs

C'est tout d'abord du côté des travaux de la neurologie que l'on retrouve l'introduction de la terminologie positive/négative au sujet de symptômes traduisant des dysfonctionnements du système nerveux central. Ils peuvent être indépendants ou non traduisant directement une altération morbide ou bien une atteinte fonctionnelle secondaire au processus morbide.

Pour Reynolds (1828-1896), les symptômes positifs et négatifs renvoient à des processus pathologiques distincts sans relation de causalité. Pour Jackson (1835-1911), il existe une interaction « fonctionnelle » entre les deux types de manifestations symptomatiques. Les symptômes positifs ne pourraient exister qu'en présence de symptômes négatifs. La lésion de tissus exerçant ordinairement un contrôle inhibiteur sur d'autres régions se traduit par l'apparition de ces symptômes positifs.

E Kraepelin considère que les symptômes déficitaires constituent des perturbations fondamentales des schizophrénies. La perte des activités volitionnelles représentant selon lui un des deux groupes principaux de troubles dans les schizophrénies.

Bleuler distingue des symptômes fondamentaux et accessoires de la maladie. Il introduit également la distinction entre symptômes primaires (d'origine processuelle) et symptômes secondaires.

La terminologie positive/négative se retrouve dans les travaux de De Clérambault (1942). Selon lui le délire vient se greffer sur le petit automatisme mental, syndrome nucléaire neutre, athématique. Il n'y a pas de hiérarchisation des troubles, chacun des phénomènes positifs et négatifs appartient à l'automatisme mental.

H Ey distingue dans les schizophrénies une forme clinique ayant une structure négative et une forme clinique ayant une structure positive.

Schneider a cherché à identifier des symptômes caractéristiques de la schizophrénie. Il décrit ainsi une série de 11 symptômes (de premier rang) qu'il considère comme pathognomoniques, à la condition que l'on ait écarté une étiologie organique.

II.5.3 Aspects actuels

C'est à partir des années 80 qu'apparaît clairement la dichotomie : schizophrénie productive / Schizophrénie déficitaire avec Crow et Andreasen qui introduisent dans leurs modèles théoriques la notion de réponse au traitement neuroleptique propre à chacune des variétés (Bougerol 2000, Lançon 2001).

a) Le modèle de Crow

Le modèle de Crow est le premier à avoir rendu opérationnelle la distinction entre syndrome positif et négatif dans une perspective héritée d'une approche neurologique. Il s'appuie à la fois sur des considérations cliniques mais également sur la prise en compte de la réponse au traitement. A cette époque Crow (1980) défend l'idée qu'il existe deux sous types étiologiques indépendants de la maladie appelés formes I et II de la maladie (Tableau 4). Il distingue le type I de la maladie (productive, délirante, d'évolution relativement bonne, avec une bonne réponse au traitement) du type II (déficitaire, symptomatologie négative, évolution chronique vers un affaiblissement intellectuel, mauvaise réponse au traitement).

Dans son modèle révisé (1985) Crow propose que les types I et II constituent des processus indépendants qui peuvent coexister chez les mêmes patients et peuvent être des manifestations différentes du même processus pathologique.

Tableau 4 - Modèle dichotomique modifié de Crow (1985).

	Type I	Type II
<i>Symptômes caractéristiques</i>	Hallucinations, délire (symptômes positifs)	Emoussement affectif, pauvreté du discours (symptômes négatifs)
<i>Réponse aux neuroleptiques</i>	Bonne	Mauvaise
<i>Evolution</i>	Potentiellement réversible	Irréversible (?)
<i>Déficit intellectuel</i>	Absent	Parfois présent
<i>Mouvements anormaux</i>	Absent	Parfois présent
<i>Processus pathologique supposé</i>	Augmentation des récepteurs dopaminergiques D2	Perte cellulaire au niveau de structures du lobe temporal (hippocampe, amygdale, gyrus parahippocampique)

Selon Crow les modalités évolutives des deux formes de schizophrénie se fait de la façon suivante: la forme de type I peut s'enrichir de symptômes négatifs et évoluer vers le type II si les symptômes positifs régressent. Le type II peut s'enrichir de symptômes positifs mais ne peut jamais évoluer vers une forme de type I car les symptômes sont persistants.

b) Le modèle d'Andreasen

N Andreasen apporte une contribution supplémentaire à l'appréhension du trouble en s'attachant à l'élaboration d'outils spécifiques permettant l'évaluation spécifique de la symptomatologie négative : la SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) (1983) et de la symptomatologie positive : la SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) (1984).

Elle propose tout d'abord des critères cliniques permettant de décrire trois sous-types de schizophrénies : une forme positive, une forme négative et une forme mixte proposant un continuum entre les symptômes positifs et négatifs (Tableau 5 a,b,c).

Tableau 5a - Forme positive de schizophrénie d'après Andreasen (1991).

-
1. Au moins un des symptômes suivants constitue l'aspect principal de la maladie :
 - a. Hallucinations sévères qui dominent le tableau (auditives ou olfactives). La sévérité des hallucinations peut s'apprécier de différentes manières comme par exemple par leur persistance, leur fréquence ou leur impact sur les relations du patient.
 - b. Délires sévères (persécution, religieux, somatique, grandeur ou fantastique).
 - c. Importants troubles positifs de la pensée formelle (manifestées par l'incohérence, le déraillement, la tangentialité ou l'illogisme).
 - d. Manifestations répétées de comportements bizarres ou désorganisés.
 2. Aucun des symptômes suivants n'est présent de manière importante :
 - a. Alogie.
 - b. Emoussement affectif.
 - c. Avolition-apathie.
 - d. Anhédonie.
 - e. Troubles de l'attention.
-

Tableau 5b - Forme négative de schizophrénie d'après Andreasen (1991).

-
1. Au moins deux des symptômes suivants sont présents de façon marquée :
 - a. Alogie (pauvreté du langage, pauvreté du contenu du discours).
 - b. Emoussement affectif.
 - c. Anhédonie (incapacité à ressentir du plaisir ou à éprouver un sentiment d'intimité, peu de contacts sociaux).
 - d. Avolition-apathie (anergie, incapacité à travailler ou étudier).
 - e. Troubles de l'attention.
 2. Aucun des symptômes suivants ne domine le tableau clinique ou n'est présent de façon marquée :
 - a. Hallucinations.
 - b. Délire.
 - c. Troubles positifs de la pensée formelle.
 - d. Comportement bizarre.
-

Tableau 5c - Forme mixte de schizophrénie d'après Andreasen (1991).

Sont inclus dans cette catégorie les patients qui ne répondent pas aux critères de formes positive ou négative de schizophrénie ou qui répondent aux critères de ces deux formes.

Parallèlement à cette conception typologique des schizophrénies, l'équipe d'Andreasen a isolé, à partir des résultats des analyses en composantes principales réalisées à l'aide de la SANS et de la SAPS, trois dimensions symptomatiques principales. Les symptômes positifs se subdivisent en deux dimensions symptomatiques : une appelée psychotique (délire et hallucinations) et une appelée désorganisation (troubles positifs de la pensée formelle, comportement bizarre et affect inapproprié). La troisième dimension recouvre les manifestations négatives.

A partir des résultats d'analyses en composantes principales, plusieurs auteurs ont isolés, à côté de la dichotomie positive/négative, une troisième dimension appelée « désorganisation » ou « cognitive ».

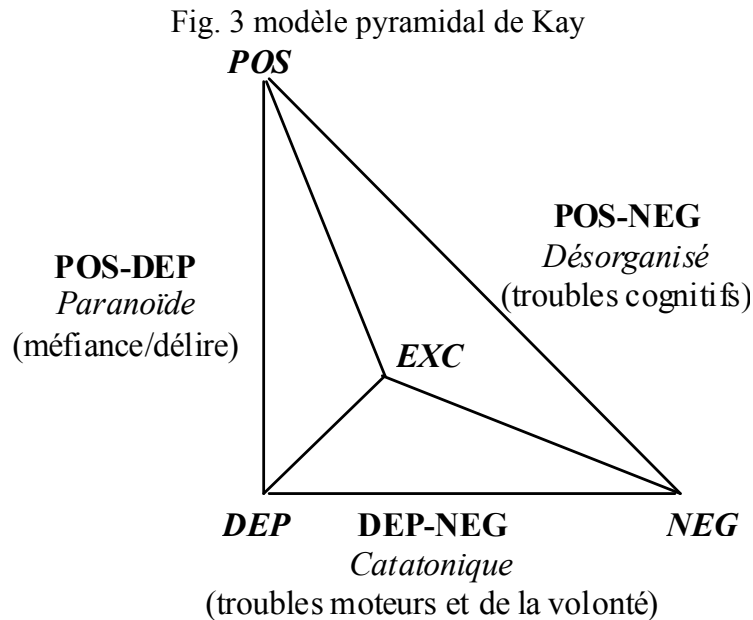
c) Les modèles tri dimensionnels et pluridimensionnels

Cette approche dichotomique se heurtant à un certain nombre de critiques, notamment la difficulté de classer certains patients entre les deux formes, a conduit à l'élaboration d'un modèle tridimensionnel. Pour Liddle (1987) la symptomatologie schizophrénique, à partir d'une analyse en composante principale de la SANS et de la SAPS, peut se résumer en trois dimensions : pauvreté psychomotrice, distorsion de la réalité et désorganisation. Cet auteur fait par ailleurs remarquer qu'il convient d'y associer une dimension dépressive et une autre renvoyant à l'excitation psychomotrice.

Kay (1987) propose une approche à trois dimensions à partir de la constitution d'une échelle construite autour de trois sous échelles : positive, négative et psychopathologie générale (Positive and Negative Syndrome Scale : PANSS).

Cette échelle distingue deux dimensions indépendantes positive et négative associées à une troisième dimension dite de psychopathologie générale. Kay décrit ainsi au moins 4

dimensions symptomatiques non exclusives au sein des schizophrénies: négative, positive, excitation (ou impulsivité) et dépressive (Fig. 3).



DEP : dimension dépressive ; EXC : dimension excitation ; NEG : dimension négative ; POS : dimension positive

La difficulté de cette approche est liée à l'absence d'évidence de stabilité des symptômes négatifs. Dans cette perspective l'équipe de Carpenter a proposé au sein des symptômes négatifs un sous ensemble qui serait plus particulièrement stable au cours du temps : les symptômes déficitaires primaires (sous groupe de symptômes négatifs marqués par la stabilité dans le temps et l'absence de réponse au traitement). Selon Carpenter, les patients souffrant de schizophrénie sont atteints de différentes pathologies pouvant survenir simultanément chez un même individu. L'hypothèse développée par Carpenter repose sur la distinction d'une part entre symptômes négatifs primaires et secondaires et d'autre part entre symptômes négatifs transitoires et stables. Carpenter retient comme symptômes déficitaires vrais les symptômes

suivants : l'appauvrissement des affects, une gamme émotionnelle réduite, la pauvreté du discours, la restriction des intérêts, l'intentionnalité réduite et la diminution de l'élan social.

L'apparition de descriptions cliniques en quelques sortes « prédictives » c'est à dire tenant compte de la réponse au traitement neuroleptiques témoigne de l'importance accordée à cette réponse dans l'appréhension évolutive de la maladie depuis plus de trente ans.

III. NEUROLEPTIQUES : UTILISATION ET EVALUATION DE LA REPONSE

III.1 Modalités thérapeutiques

III.1.1 Aspect général

La schizophrénie est une pathologie hétérogène dont la prise en charge doit intégrer de façon précoce la triple dimension biologique, psychologique et sociale de l'individu (Fédération Française de Psychiatrie, conférence de consensus 2003). Cette prise en charge doit être multi disciplinaire et personnalisée. Elle doit inclure le dépistage des comorbidités somatiques et psychiatriques et en particulier l'abus et la dépendance aux substances psychoactives.

Il est recommandé de peser les indications de traitement ambulatoire ou hospitalier. L'information au patient et à la famille ainsi que le soutien doivent être organisés. Les traitements neuroleptiques sont systématiquement préconisés. En première intention les antipsychotiques de seconde génération présenteraient un meilleur ratio efficacité/tolérance.

Nous allons revenir à présent sur les recommandations actuelles en ce qui concerne l'utilisation des neuroleptiques dans le traitement de la schizophrénie.

III.1.2 Les Recommandations

a) Les années 1990/2005

Dans la fin des années 1990, parallèlement à l'avènement des neuroleptiques de seconde génération (ou antipsychotique de seconde génération :APIIG, ou neuroleptiques atypiques), des stratégies consensuelles se sont développées concernant le traitement de la schizophrénie et plus particulièrement l'utilisation des neuroleptiques dans cette pathologie. Parmi ces différentes recommandations on citera l'Expert Consensus Guidelines Series (Mc Evoy 1996) ou bien les Practices Guidelines for the Treatment of Schizophrenia de l'American Psychiatric Association (APA, 1997), qui ont rapidement préconisé dans leurs versions révisées respectivement de 1999 et 2003 pour l'Expert Consensus Guidelines Series (McEvoy 1999 ;

Kane 2003) et 2004 pour l'American Psychiatric Association (APA, 2004) l'utilisation des neuroleptiques atypiques en première intention dans le traitement de la schizophrénie. Ces recommandations ont été validées en France par la conférence de consensus de 2003 (Fédération Française de psychiatrie, 2003). L'apparition des neuroleptiques atypiques a ainsi rapidement bouleversé les modalités de prise en charge de la maladie dans les années 1990. En fait la moindre survenue d'effets secondaires de type extrapyramidal, particulièrement surveillés par les cliniciens à cette époque, et notamment plus que les effets indésirables métaboliques, explique cette évolution rapide des pratiques (Nasrallah 2007). L'impact de ces thérapeutiques sur les altérations cognitives dues à la maladie ainsi que sur les symptômes négatifs a également contribué au rapide succès de ces traitements. Ainsi en ce qui concerne la symptomatologie négative, Möller et coll. (1995) et Tollefson et Sanger (1997) ont respectivement montrés un effet positif de la risperidone et de l'olanzapine comparativement à l'halopéridol dans deux populations de patients souffrant de schizophrénie (respectivement 523 et 335 patients). En ce qui concerne les troubles cognitifs dans une revue des études internationales sur ce sujet Meltzer et McGurk soulignaient, dès 1999, l'amélioration des performances cognitives chez des patients schizophrènes traités par clozapine, risperidone ou olanzapine comparativement à l'halopéridol.

b) Les controverses

Ces avancées thérapeutiques apportées par les neuroleptiques de seconde génération ont cependant été remises en causes dans deux publications internationales en 2005 et 2006.

En effet, Heres et coll. (2006) ont mis en évidence à travers l'analyse de 42 études portant sur les neuroleptiques atypiques les biais fréquents liés au « sponsor pharmaceutique ». Ainsi dans 90% des cas les résultats de l'étude étaient en faveur du laboratoire ayant financé le travail de recherche clinique. Les possibles biais de confusion pouvaient alors être en rapport

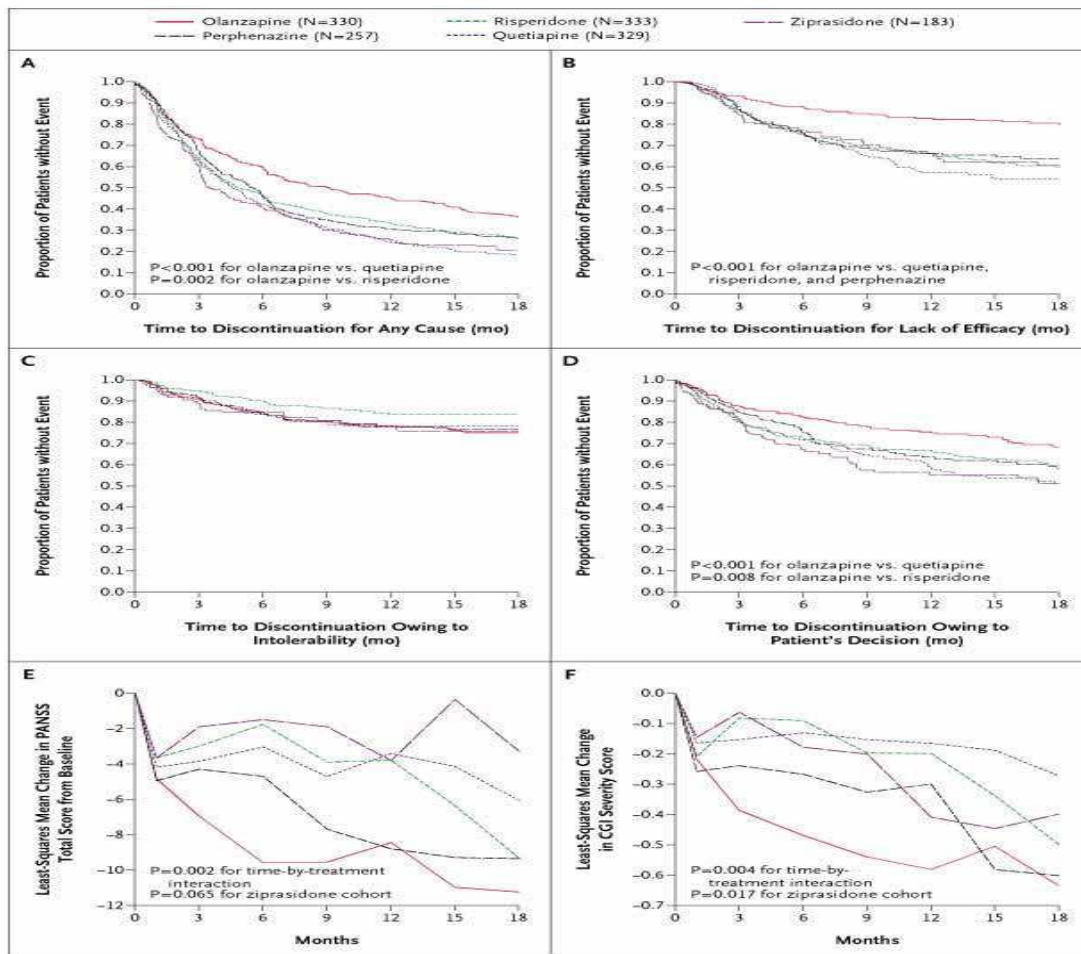
avec la posologie du traitement retenue, les modalités d'augmentation de doses quotidiennes, les critères d'inclusions, les méthodes statistiques employées et la durée relativement courte de la plupart de ces études (6 à 12 semaines). Ces éléments remettaient en question la relative supériorité des APIIG les uns par rapport aux autres mais au-delà leur supériorité vis-à-vis des neuroleptiques conventionnels.

Plusieurs équipes (Lieberman et al., 2005) ont souhaité, à la même époque, s'affranchir du caractère trop formel des études cliniques et assez loin de la réalité quotidienne notamment sur des critères d'inclusions trop rigides, afin de cerner non seulement l'efficacité des médicaments mais également leur efficacité. Si la notion d'efficacité renvoie à la connaissance que nous obtenons de l'effet des drogues au travers des essais contrôlés randomisés, le concept d'efficacité rendrait, quant à lui, compte de l'effet des produits en pratique courante (Azorin et al., 2002).

Ainsi, c'est de l'efficacité des neuroleptiques que l'étude CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness, Lieberman et al., 2005) publiée en 2005 a tenté de rendre compte de façon naturaliste. Dans ce travail, 1493 patients souffrant de schizophrénie ont été recrutés dans 57 centres des USA et ont reçu de façon aléatoire de l'olanzapine (7.5 à 30 mg/jour), de la risperidone (1.5 à 6 mg/j), de la quétiapine (200 à 800 mg/j) de la ziprazidone (40 à 160 mg/j) ou de la perphenazine (8 à 32 mg/j). L'observation au long court de ces patients dans des conditions proches de la pratique courante apporte des éléments intéressants sur l'efficacité comparée entre des traitements APIIG (olanzapine, risperidone, quétiapine, ziprazidone) et un traitement neuroleptique conventionnel (perphenazine). Le résultat principal de cette étude est le taux élevé (74%) de discontinuation des traitements à 18 mois quelle que soit la thérapeutique administrée. La durée de maintien du traitement pour les patients sous olanzapine est toutefois significativement plus élevée que pour les patients sous

risperidone et quétiapine. L'olanzapine est associée de façon plus fréquente à des effets secondaires de type métaboliques tels que la prise de poids et l'altération des métabolismes glucidiques et lipidiques.

Fig. 4 : D'après Lieberman et coll. (2005) Discontinuation des traitements neuroleptiques au cours du temps dans l'étude CATIE



Dans cette étude il n'existe pas de différences entre les groupes en ce qui concerne le taux de survenue d'effets indésirables de type extrapyramidal. Ce dernier élément a fortement conduit à remettre en question la « supériorité » des antipsychotiques de seconde générations par rapport aux neuroleptiques conventionnels, d'autant plus que la moindre survenue des effets indésirables neurologiques constituaient le socle de cette « supériorité ». On notera toutefois

que dans l'étude CATIE les arrêts de traitement suite à des effets secondaires neurologiques sont supérieurs dans le groupe perphenazine (8%) comparativement à ceux traités par neuroleptiques atypiques (2 à 4%). De plus le design de l'étude a pu être critiqué dans la détection des effets secondaires neurologiques, et les posologies de perphenazines ont été réduites afin d'améliorer sa tolérance (Nasrallah 2007).

En réalité, l'intérêt majeur de l'étude CATIE a été de mettre en perspective les différents effets secondaires des traitements neuroleptiques qu'ils soient neurologiques, métaboliques ou cardiovasculaires et de permettre l'entrée dans une nouvelle ère de recommandations de prescriptions reposant sur l'efficacité, la tolérance et le coût du traitement. Parallèlement à cela des stratégies nouvelles reposant sur l'éducation thérapeutique ou l'aide hygiéno-diététique ont été développées (Meyer 2007).

Dans une perspective de moindre coût économique et d'approche globale des effets secondaires, la réintroduction « raisonnée » des neuroleptiques conventionnels étaient en marche.

c) Les données actuelles

Les recommandations d'experts éditées aux alentours de 2005 préconisent l'utilisation des APIIG en première intention et un Switch pour un autre neuroleptique atypique (Kane et al., 2003) ou un neuroleptique conventionnel, ou pas, (APA, 2004) en cas d'échec. La très complète revue et recommandations pour le traitement des épisodes aigus de schizophrénie édité par la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) en 2005 (Falkai et al., 2005) préconise l'utilisation des neuroleptiques de seconde génération en première intention mais possiblement des neuroleptiques conventionnels à la dose efficace la plus

faible. Le souci de prévention des dyskinésies aiguës ou tardives prédomine le premier choix thérapeutique.

En ce qui concerne l'association américaine de psychiatrie, sur son site internet, il est actuellement précisé que les recommandations de 2005 sont déjà anciennes et doivent être considérées avec prudence jusqu'à l'édition de nouveaux guidelines.

Les plus récentes recommandations dans le traitement de la schizophrénie sont celles du National Institute for Health and Clinical Excellence de Londres (NICE, 2009). Les experts préconisent l'introduction d'un neuroleptique (forme orale) dès le diagnostic de schizophrénie établi. Le patient doit bénéficier d'une information sur la maladie et sur les effets bénéfiques et secondaires du traitement préconisé. Le choix du traitement se fera après accord entre le prescripteur et le patient sur la base de :

La potentialité relative du traitement à provoquer des effets secondaires de type extrapyramidal, métaboliques ou autres.

Le point de vue du prescripteur auquel le patient a recours

Aucune indication n'est donnée quant au choix neuroleptiques conventionnels versus neuroleptiques atypiques.

D'une façon générale aucune indication n'est donnée quant au traitement neuroleptique qui pourrait être choisi : olanzapine ou risperidone ou aripiprazole ou amisulpride ? Les choix des cliniciens sont guidés par leurs habitudes de prescription et leur connaissance empirique des traitements. Très souvent le choix du traitement se fait selon la démarche essai/erreur.

En définitive le choix thérapeutique est généralement guidé par les recommandations internationales qui sont globalement suivies par les médecins prescripteurs les plus jeunes (Haman et al., 2004). L'évolution de ces Guidelines, comme nous venons de le voir, va dans le sens d'une plus grande autonomie de choix laissée aux prescripteurs guidés par les niveaux de preuves apportées par la littérature. Cette évolution du choix du traitement respectant la complémentarité entre pratique clinique et évidence par les preuves nécessitera toutefois une meilleure « confiance » des cliniciens envers ces preuves, et une amélioration de la diffusion de ces preuves (Nasrallah et al., 2009). La plus récente méta analyse parue à ce jour semble donner une « supériorité » à l'amisulpride, l'onlzapine, la rispéridone et à la clozapine (formes résistantes) (Leucht 2009a).

Quoi qu'il en soit, la construction du choix thérapeutique doit s'arc-bouter sur des données scientifiques valides. Ces données, pour la plupart issues de la recherche clinique, ont permis d'élaborer les recommandations internationales. Elles doivent permettre, à l'avenir, de guider le choix du prescripteur au sein du cabinet, ou au lit du patient. La première des attentes concernant ces études est la preuve de l'efficacité des traitements. Celle-ci se mesure tout d'abord par la réponse au traitement.

Avant d'envisager des modalités pratiques permettant d'homogénéiser la mesure de cette réponse nous allons revenir sur les différents critères interférant avec celle-ci.

III.2 Évaluation de la réponse au traitement

III.2.1 Aspects hétérogènes de la réponse attendue au traitement

Il existe une grande variabilité des effets thérapeutiques attendus et mesurés dans les études cliniques portant sur les antipsychotiques.

Cette variabilité peut être expliquée par différents points :

- La caractérisation clinique initiale des patients peut varier du fait des différentes dimensions de la maladie et des outils utilisés pour les mesurer. L'utilisation de scores aux échelles d'évaluation et de pourcentages d'amélioration de ces scores pour définir la réponse au traitement permet une uniformisation des disparités entre les études.
- L'existence de troubles comorbides (addictions, dépression...) modifiant la réponse au traitement
- La nature et l'association des traitements employés : pharmacologiques, psychothérapeutiques, sociothérapeutiques.
- La définition de traitement efficace ou de réponse au traitement qui sera différente selon les études.

Le contrôle de ces différents aspects est nécessaire dans l'étude de la réponse au traitement. Avant d'étudier l'effet thérapeutique il sera indispensable au préalable de s'assurer de la validité diagnostique de la population étudiée. L'utilisation de la CIM 10 et ou du DSM-IV sont préconisées (Guelfi 2001). Par ailleurs, le développement d'échelles d'évaluation symptomatique a permis d'uniformiser les disparités en termes d'évaluation de la symptomatologie et de la variation de celle-ci sous traitement.

Nous allons présenter les trois échelles les plus utilisées dans l'évaluation de la réponse au traitement.

III.2.2 Échelles d'évaluation symptomatique des schizophrénies

a) Intérêt et limites des outils de mesure

L'emploi d'instruments psychométriques est indispensable pour étudier les effets thérapeutiques des neuroleptiques. Les outils de mesure dont nous disposons sont essentiellement représentés par les critères diagnostiques et par les échelles d'évaluation. Plusieurs échelles d'évaluation ont été développées dans les schizophrénies, toutefois leurs propriétés psychométriques sont peu documentées. Nous allons présenter ici les trois échelles symptomatiques principalement utilisées au cours de l'étude que nous avons réalisée, la BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), échelle générale, la PANSS (Positive and Negative Symptom Scale), ainsi que la CGI (Clinical Global Impression) échelle d'évaluation globale de l'état clinique. Les échelles mesurant d'autres variables telles que par exemple la qualité de l'insertion sociale et la qualité de vie ne seront pas étudiées ici.

Le principe d'une échelle consiste à codifier les données cliniques, directement observées ou décrites par les sujets, avec des règles spécifiques de mesure (Lindenmayer et Nathan 2001). Ces règles permettent d'attribuer une valeur numérique aux phénomènes psychopathologiques observés. Un nombre spécifique d'items est sélectionné pour représenter la dimension étudiée. Les séries d'items sont alors testées pour évaluer la validité de contenu de l'échelle ainsi que la validité de construit. La validité de construit évalue dans quelle mesure les éléments sélectionnés pour mesurer un construit théorique représentent toutes les facettes importants de concept à mesurer. La validité de construit est centrée sur le niveau de performance de la mesure par rapport aux attentes théoriques. Elle peut être divisée en validité de trait (relation entre construit théorique et instrument chargés de le mesurer), validité nomologique

(évaluation de la solidité théorique du construit) et validité factorielle (repose sur l'étude de la structure factorielle de l'échelle).

Un des intérêts premier des échelles symptomatiques est de permettre l'évaluation des effets thérapeutiques des traitements employés.

Pour ce faire il est indispensable de posséder des instruments d'évaluation spécifiques de ce que l'on souhaite mesurer (Guelfi 2001). Par exemple si l'on souhaite mesurer un effet bénéfique sur la symptomatologie négative, l'évaluation de cette symptomatologie et de son amélioration, nécessiteront l'emploi d'échelles d'évaluations performantes dans ce domaine c'est à dire explorant les dimensions négatives de la maladie. Les recommandations citent à ce propos l'utilisation de la PANSS en respectant la fidélité inter juge (Guelfi 2001).

L'évaluation de la réponse au traitement devra par ailleurs être réalisée sur des critères d'efficacité définis de façon consensuelle. Très souvent on juge la réponse au traitement selon un critère de chute de 30 à 50% d'une note de score global. Si on s'intéresse à une dimension une diminution sur un score factorielle sera le critère d'évaluation retenu le plus souvent.

Les instruments d'évaluation choisis devront posséder des qualités métrologiques indispensables telles que la sensibilité au changement, la fidélité inter-juges, la fidélité test retest et la stabilité de la structure factorielle. Pour Guelfi (2001) ce sont ces qualités métrologiques qui *ont fait la gloire* de la BPRS.

b) La BPRS, la PANSS et la CGI

Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) ANNEXE 1

Cette échelle qui comporte 18 items a été développée par Overall et Gorham (1962) à partir d'analyses factorielles effectuées à l'aide de deux échelles multidimensionnelles (Lançon et Llorca 2001). L'objectif était de fournir une évaluation rapide de la symptomatologie psychotique. La cotation de l'échelle se fait après un entretien semi structuré de 18 minutes comprenant une partie directive et non directive. Il n'existe pas de guide précis pour faire l'entretien. Chaque item comprend sept niveaux de gravité, de 1 (absent) à 7 (intensité ou fréquence maximale). Chacun des 18 symptômes à évaluer est désigné à l'aide d'une terminologie (1 : préoccupations somatiques ; 2 : anxiété etc..) suivi d'une définition précise. Cependant les niveaux de sévérité ne sont pas spécifiés et la période de référence pour conation des items est variable. Les analyses factorielles de l'échelle BPRS ont généralement isolé 5 facteurs respectivement appelés : anxiété/dépression (items 1,2,5, et 9), anergie (items 3,13,16 et 18), troubles de la pensée (items 4,8,12 et 15), activation (items 6,7 et 17) et hostilité méfiance (items 10, 11 et 14). La BPRS a été l'instrument de référence le plus utilisé dans les essais cliniques pour évaluer les modifications de la symptomatologie sous traitement (Lindenmayer et Nathan 2001). Cependant elle explore en particulier les symptômes positifs de la maladie et serait peu sensible au changement en ce qui concerne les symptômes négatifs pour lesquels elle ne comporte que trois items (émoussement affectif, retrait affectif, et ralentissement psychomoteur). Elle a pu être décomposée en deux sous échelles. Un groupe de symptômes serait plus spécifique de la schizophrénie (émoussement affectif, contenu inhabituel de la pensée, hallucinations, méfiance, idées de grandeur, maniérisme et trouble de la posture désorganisation conceptuelle, retrait émotionnel) alors qu'un autre groupe

renverrait à un sous score d'état schizo affectif (humeur dépressive, sentiment de culpabilité, anxiété, préoccupations somatiques, désorientation, excitation, non coopération, hostilité, ralentissement psychomoteur, tension). La fidélité inter juge de l'échelle est comprise entre 0.62 et 0.72 (Lindenmayer et Nathan 2001).

Positive and Negative Symptoms Rating Scale (PANSS) ANNEXE 2

Cette échelle comporte 30 items répartis en trois groupes: échelle des symptômes positifs, échelle des symptômes négatifs, échelle de psychopathologie générale (Kay et al 1987). Cette échelle à été construite à partir de 18 items de la BPRS et de 12 items de la PRS (Psychopathology Rating Schedule). Pour la cotation chaque item reçoit une définition stricte et des critères détaillés définissant des degrés de sévérité allant de 1 à 7 (allant de 1 : absent à 7 : extrême).

Pour Kay et coll. (1987) la construction de cette échelle devait répondre à des critères précis palliant aux carences méthodologiques des autres échelles :

- Disposer d'un guide d'interview standardisé et de critères précis et spécifiques afin de différencier le niveau de sévérité des items
- Pouvoir distinguer des symptômes négatifs primaires et secondaires et disposer pour la sous échelle négative du même nombre d'items que pour la sous échelle positive afin d'améliorer la fiabilité de la mesure
- Pouvoir évaluer de façon concomitante des syndromes au plan typologique et dimensionnel
- Documenter la sensibilité au changement
- Pouvoir mesurer la psychopathologie générale
- Les items devaient être représentatifs des différents domaines du fonctionnement psychique (cognitif, affectif et social)

La PANSS est actuellement parmi les échelles d'évaluation des schizophrénies qui comporte l'étude la plus complète de ses propriétés psychométriques.

La fidélité interjuges de la PANSS est satisfaisante (0.81-0.88) (Lindenmayer et Nathan 2001).

En ce qui concerne la consistance interne de cette échelle, chaque item de la PANSS est fortement corrélé à la sous échelle correspondante et la consistance interne des échelles positives, négatives et de psychopathologie générale est satisfaisante avec des coefficients α respectivement à 0.73, 0.83 et 0.79.

L'analyse factorielle en composantes principales a confirmé pour la PANSS la présence de cinq facteurs. Les cinq facteurs retenus sont le *Facteur Négatif* (N1, N2, N3, N4, N6, G7, G13, G15, G16), le *Facteur Positif* (P1, P3, P5, P6, G1, G9, G12) le *Facteur Excitation* (P4, P7, N7, G4, G8, G14), le *Facteur Cognitif* (P2, N5, G10, G11, G5) et le *Facteur Anxiété/dépression* (G2, G3, G6) (Lançon et al., 1999 ; Lançon et al., 2000).

Clinical Global Impression (CGI) ANNEXE 3

Cette échelle cote la gravité symptomatique (CGI-sévérité) ou bien le changement observé (CGI amélioration/Improvement) en 7 points (Guy 1976). Elle permet également d'approcher le rapport bénéfice/risque entre les effets thérapeutiques et les effets secondaires. Cette échelle est simple d'utilisation et correspond au mode de pensée du clinicien qui se fonde sur son expérience pour formuler un jugement global. Elle présente également des limites notamment en ce qui concerne les cotations intermédiaires peuvent donner lieu à des différences de cotation sensibles entre différents cliniciens. De plus il n'existe pas de consensus pour définir

le degré d'amélioration nécessaire pour qu'un changement statistiquement significatif devienne cliniquement intéressant.

Liens entre PANSS BPRS et CGI

S Leucht et coll. (2006) ont tenté d'approcher d'un point de vue clinique les scores issus de la PANSS et la BPRS en comparant leur variation, au cours de 7 essais cliniques, à ceux issus de la CGI. Ils ont ainsi comparés des scores issus d'une analyse structurée à des scores issus d'une appréciation clinique. Les essais consistaient en sept études cliniques randomisées et contrôlées comparant l'efficacité de l'amisulpride ou de l'olanzapine à d'autres antipsychotiques (et/ou placebo) chez des atteints souffrant de schizophrénie ou de troubles schizo affectifs. Ici les scores à la BPRS n'étaient pas issus de la PANSS mais faisaient l'objet d'une cotation spécifique. Une réduction de 10 à 15 points en valeur absolue sur la PANSS ou la BPRS correspond ainsi à une amélioration de type : légèrement amélioré sur la CGI-I (Fig 5a, 5b) et d'un changement de un point sur la CGI-S (Fig. 7a, 7b). De plus les patients les moins sévèrement atteints (en pointillés sur les fig.) requièrent une moins forte diminution sur la PANSS ou BPRS totale pour obtenir la même amélioration à la CGI-I que les patients sévèrement atteints (traits pleins sur les figures). Ainsi si un patient est très sévèrement atteint lors de son inclusion (ex PANSS à 110), il restera encore très malade après une réduction de 10 à 15 point et le clinicien le considérera comme légèrement amélioré. Pour un patient modérément malade à l'inclusion (PANSS à 70) la diminution de 10 à 15 points sera évaluée comme une forte amélioration. Cet effet est atténué si on s'intéresse à la CGI-Sévérité plutôt qu'à la CGI-amélioration et surtout si on considère les réductions de score en termes de pourcentage (Fig 6a, 6b et 8a, 8b) plutôt qu'en termes de valeur absolue.

Ainsi les cliniciens semblent estimer une amélioration à la CGI en termes de changement relatif et non absolu des symptômes, même lorsque ils utilisent la CGI-S.

CGI-Amélioration (Improvement)

Non évalué	0.
Très fortement amélioré	1.
Fortement amélioré	2.
Légèrement amélioré	3.
Pas de changement	4.
Légèrement aggravé	5.
Fortement aggravé	6.
Très fortement aggravé	7.

Fig.5: D'après Leucht et coll. (2006) Liens entre PANSS, BPRS et CGI-I (évolution des scores en valeur absolue)

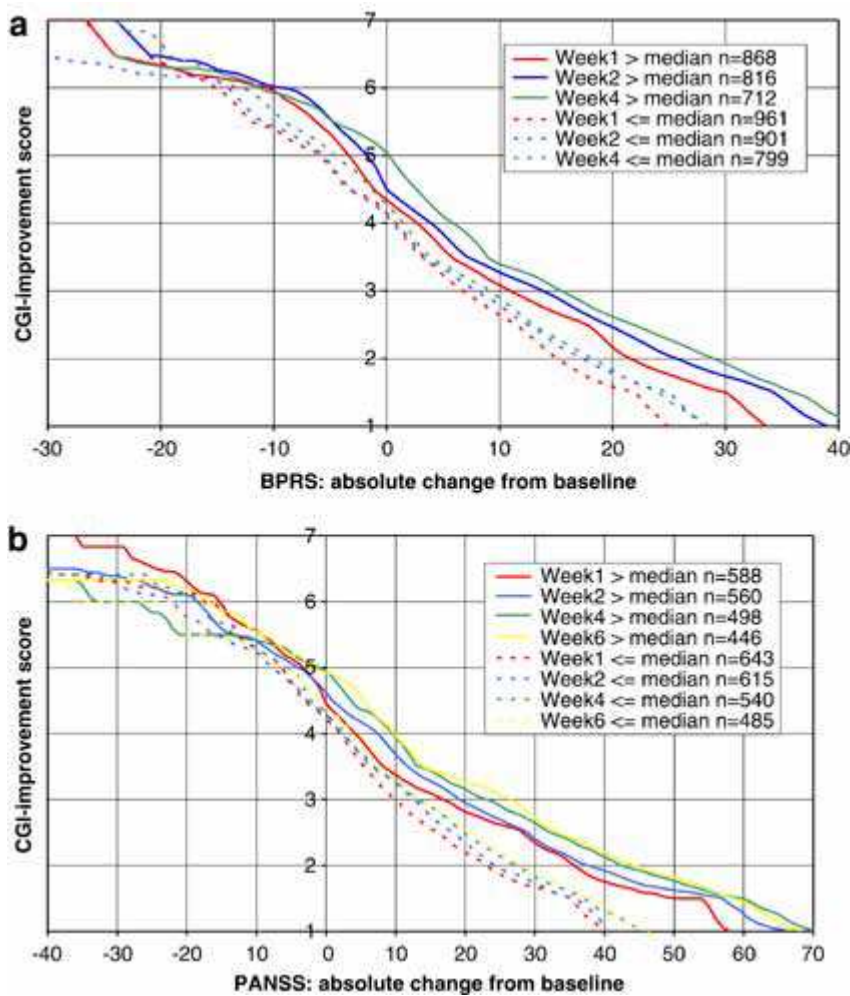
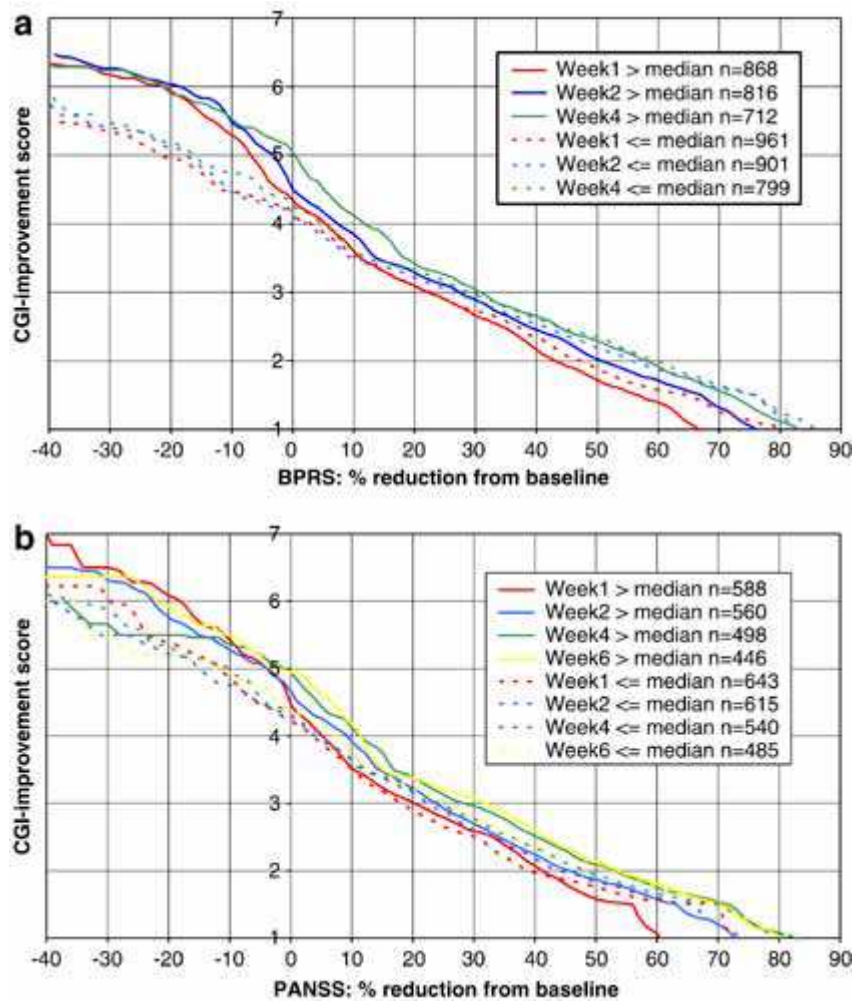


Fig. 6: D'après Leucht et coll. (2006) Liens entre PANSS, BPRS et CGI-I (évolution des scores en pourcentage)



CGI Gravité/Severity

Non évalué	0.
Normal, pas du tout malade	1.
A la limite	2.
Légèrement malade	3.
Modérément malade	4.
Manifestement malade	5.
Gravement malade	6.
Parmi les patients les plus malades	7.

Fig. 7: D'après Leucht et coll. (2006) Liens entre PANSS, BPRS et CGI-S (évolution des scores en valeur absolue)

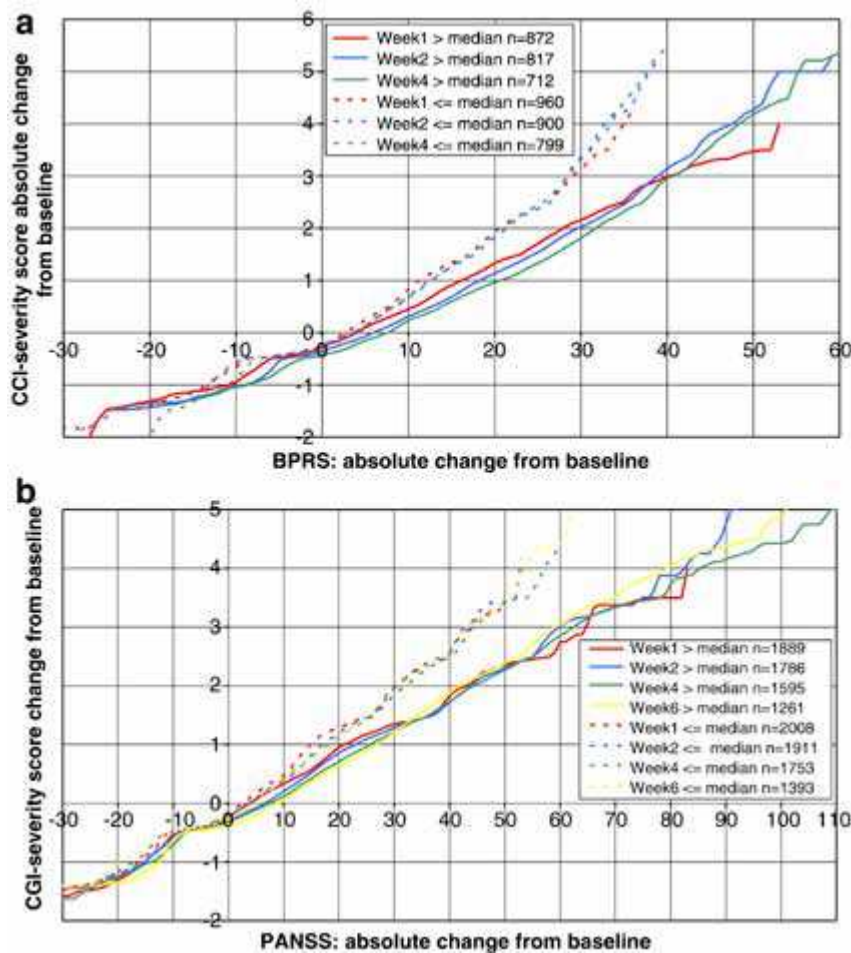
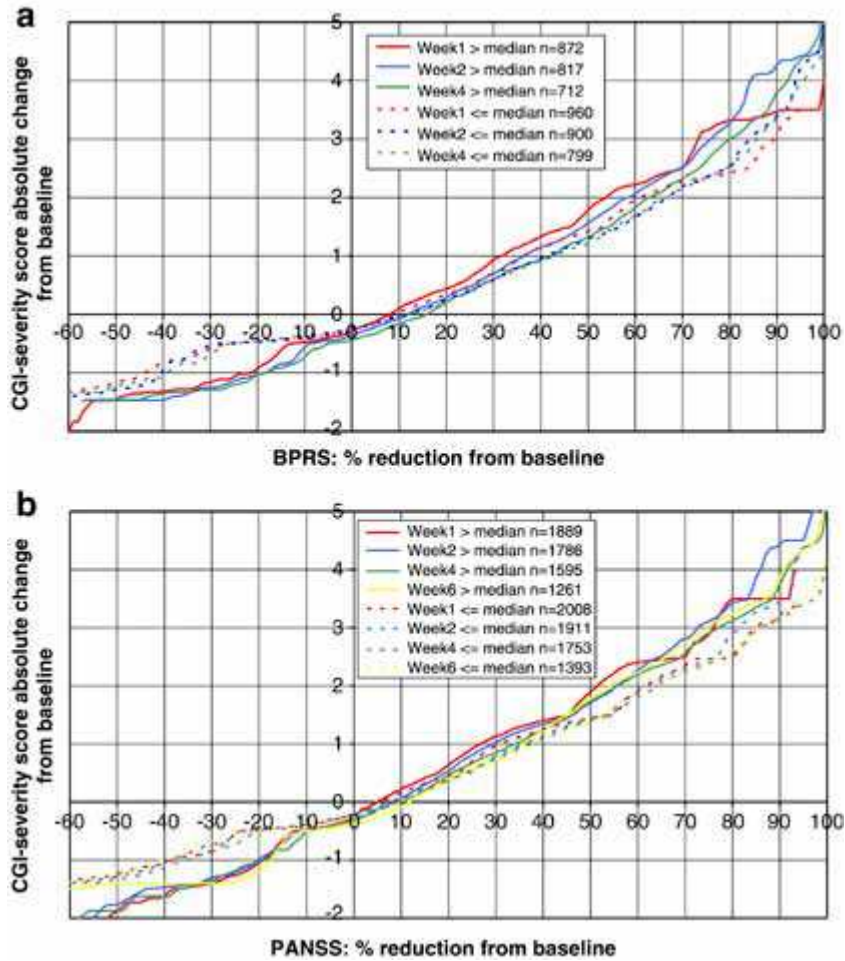


Fig. 8: D'après Leucht et coll. (2006) Liens entre PANSS, BPRS et CGI-S (évolution des scores en pourcentage)



Ces trois échelles, BPRS, PANSS et CGI, « The Big Three » (Mortimer 2007), dominent le champ de la recherche clinique dans la schizophrénie en particulier en ce qui concerne les études portant sur l'efficacité des antipsychotiques. Pour Mortimer il y aurait un danger à appréhender la schizophrénie seulement au travers de ces échelles qui pourraient être trop facilement utilisées afin à la fois d'établir le diagnostic, repérer des sous types de patients, repérer des syndromes et mesurer les changements et les évolutions sous traitements. Elles doivent être utilisées en association à d'autres instruments et ne dispensent pas de l'évaluation des caractéristiques environnementales associées à la maladie. La redondance de ces échelles et la carence de données en ce qui concerne la validité concourante avec d'autres instruments de mesures sont des limites à ne pas négliger selon Mortimer (2007). Toujours selon cet auteur les efforts portés sur la PANSS en ce qui concerne l'évaluation du changement sous traitement n'ont pas été suffisamment récompensés. Ces échelles d'évaluation aussi utiles soient elles pour l'appréciation des modalités évolutives de la maladie ne sont pas suffisantes et doivent être associées à d'autres instruments (qualité de vie). Enfin elles n'auraient que peu contribué à explorer la maladie dans le domaine de l'étiologie et du pronostic.

D'une façon globale en gardant à l'esprit les mises en garde de cet auteur nous pouvons dire que l'utilisation d'instruments psychométriques permet d'évaluer de façon quantitative la variation symptomatique et dimensionnelle sous traitement avec une correspondance avec l'appréciation clinique globale satisfaisante. Cette approche permet de décrypter les spécificités de l'action thérapeutique, et peut également permettre de fournir des pistes de réflexion et de recherche pour l'étude de critères prédictifs associées à cette réponse, d'autant plus que le choix des antipsychotiques se fait la plupart du temps sur le mode essai/erreur c'est-à-dire sans véritable arguments cliniques orientant la prescription.

En effet, au-delà d'une appréciation globale de la réponse une recherche basée sur l'action thérapeutique en fonction des dimensions de la maladie pourrait, en théorie, permettre de mieux cerner les propriétés des traitements quant à leur mode d'action spécifique et d'ainsi favoriser l'élaboration de préconisations thérapeutiques en fonction de l'atteinte préalable. D'autres paramètres pourraient guider le choix du traitement : des critères précliniques, des critères sociaux démographiques ou bien encore des critères génétiques.

Un point particulier reste encore à définir : à partir de quel moment peut-on considérer un patient comme répondeur ou non répondeur à un traitement ? Au-delà de l'appréciation clinique qualitative comment peut-on utiliser les échelles d'évaluation pour définir un seuil selon une approche quantitative ?

III.2.3 Mesure homogène de la réponse au traitement

Dans un récent travail de revue et d'analyse Leucht et son équipe ont précisé les éléments permettant d'évaluer la réponse au traitement neuroleptique et la rémission sous traitement (Leucht et al., 2009b).

Selon cet auteur, la réponse au traitement peut être définie comme une amélioration clinique visible indépendamment du fait que le patient reste symptomatique ou non. Pour Conley et Buchanan (1997) une période de traitement minimale de 4 à 6 semaines est nécessaire afin d'évaluer cette réponse.

La plupart des études ont choisi comme critère d'évaluation de la réponse une variation du score à la CGI(I-S) ou bien à la BPRS ou à la PANSS.

a) Les variations de score à la CGI

La CGI reste la plus intuitive des échelles et donc la plus proche de l'appréciation clinique telle que le clinicien la pratique dans la réalité. De plus c'est une échelle facile d'utilisation et qui ne consomme pas de temps et donc très appréciée.

Toutefois elle présente selon Leucht et coll. (2009b) certaines limites :

- 1) Les propriétés psychométriques de la CGI n'ont jamais clairement été évaluées
- 2) La CGI serait une échelle manquant de précision
- 3) L'absence de manuel de cotation pourrait conduire à une faible fidélité inter juge
- 4) La CGI ne permet pas de donner des informations sur les symptômes positifs et négatifs de la maladie
- 5) Le système d'évaluation manquerait d'un palier du type « modérément amélioré » qui concerne un nombre conséquent de patients.

Une nouvelle version de la CGI spécifique à la schizophrénie a été développée (CGI-SCH). Elle tient compte des difficultés présentées (manuel d'utilisation précis, sous échelles pour les symptômes positifs, négatifs, dépressifs et cognitifs). Elle a été utilisée de façon convaincante en particulier dans l'étude SOHO (Haro et al., 2005) ; étude naturaliste portant sur un large échantillon de patients souffrant de schizophrénie cherchant à évaluer la différence de réponse à différents traitements antipsychotiques. Toutefois Van Os (2007) a pu critiquer cette échelle pour la trop forte corrélation existants entre ses sous échelles, un manque de clarté dans les critères de passation et un coefficient de fidélité inter juge non satisfaisant (Kappa0.80).

b) Les variations de score à la BPRS et à la PANSS

Si dans les années cinquante la réponse au traitement dans les études cliniques reposait sur une évaluation binaire de type : amélioré/non amélioré ou bien encore malade/plus malade il a été rapidement admis que des échelles d'évaluation de la réponse s'avéraient indispensables. La BPRS fût l'échelle la plus utilisée (Thornley et Adams 1998) puis remplacée par la PANSS du fait de son apport en termes d'évaluation des symptômes positifs et négatifs.

Les propriétés psychométriques de ces deux échelles ont été évaluées et elles bénéficient d'un manuel d'utilisation précis. Les résultats des scores aux échelles sont généralement présentés en score totale (ou sous scores) à l'inclusion (initiation du traitement) et à la fin de la période d'étude (endpoint). La définition de la réponse est basée sur un pourcentage minimal de réduction du score initial (cut-off). Il persiste cependant pour Leucht et coll. (2009b) deux difficultés :

- 1) A l'inverse de la CGI la passation de la PANSS et de la BPRS requière du temps et dans un certain nombre de cas ces échelles seraient remplies trop rapidement.
- 2) Les scores totaux de ces échelles sont difficilement transposables dans la réalité clinique : que signifie un score de 70 à la PANSS ou bien une définition de la réponse basée sur une réduction de 20% du score total ?

Ce dernier point avait déjà été relevé par Leucht et son équipe dans un travail de revue reprenant l'ensemble des études randomisées en double aveugle comparant l'amisulpride au placebo ou à des traitements de référence. Dans ce travail l'équipe de Munich avait montré que la significativité (p) d'une différence entre deux produits pouvait varier en fonction du cut-off choisi pour la définition de la réponse au traitement. Ainsi dans l'étude de Möller et collaborateur (1997) comparant l'amisulpride à l'halopéridol au cours d'un épisode aigu de schizophrénie la valeur de p passe de $P= 0.24$ pour une définition de réponse reposant sur une

diminution de 40% à la BPRS, à $P=0.03$ pour une définition de réponse reposant sur une diminution de 50% à la BPRS.

c) La réponse au traitement

Les récentes recommandations en ce qui concerne la réponse sous traitement, issues de deux conférences internationales d'experts (Milan 2006, Bordeaux 2006) peuvent être résumées ainsi (Leucht et Van Os, 2009) :

- 1) Les études cliniques devraient présenter des résultats en termes de réponse (combien de patient ont présenté un changement clinique significatif) et de rémission (combien de patients sont encore malades).
- 2) Les critères de réponse devraient consister en une réduction de 50% à la PANSS pour les épisodes aigus et de 25% pour les patients résistants.
- 3) Le pourcentage de réduction choisi comme critère de réponse devrait l'être à priori et les publications devraient présenter des tableaux récapitulatifs de la variation du nombre de répondeurs en fonction de la variation du cut-off.
- 4) Les auteurs devraient choisir la PANSS, la BPRS et la CGI comme échelles d'évaluation de la réponse.
- 5) Le calcul de l'amélioration en termes de pourcentage à la PANSS ou à la BPRS devrait tenir compte du score minimal rendant compte d'une absence de symptômes (30 à la PANSS, 18 à la BPRS).

Ainsi pour la PANSS, le juste calcul serait ainsi :

$$\frac{(\text{PANSS score à l'inclusion} - \text{PANSS score endpoint})}{(\text{PANSS score endpoint} - 30)}$$

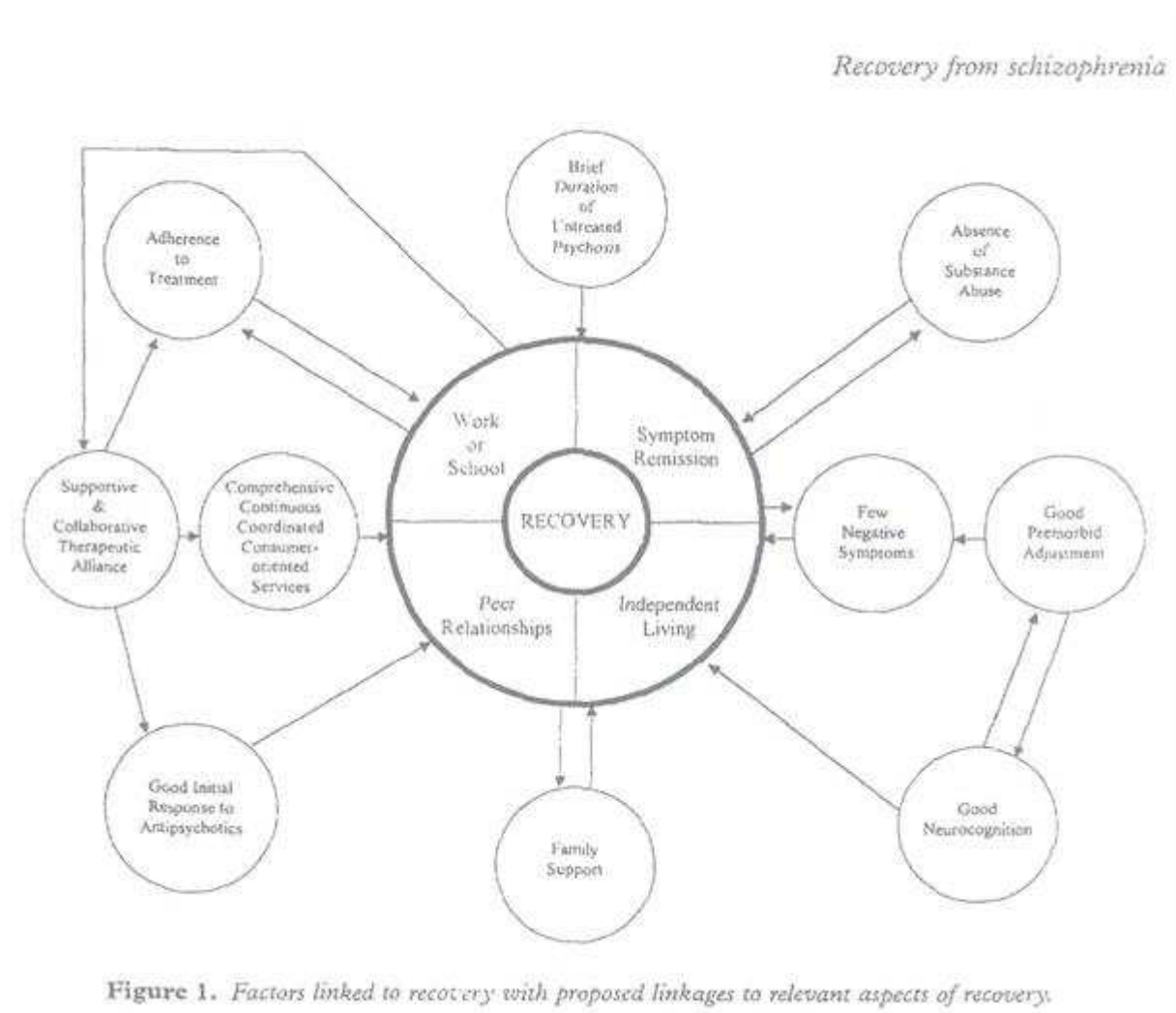
d) La notion de rémission

La rémission peut être définie par une période de la maladie où le patient est exempt de symptômes cliniquement significatifs (Leucht et al., 2009b). Durant une longue période cette éventualité a semblé inconcevable. Puis, plusieurs publications ont montrés que d'une part après un premier épisode de schizophrénie un nombre conséquent de patients présentaient une phase de rémission au bout d'un an (Robinson et al., 1999) et que d'autre part un nombre important de patients ayant présenté plusieurs épisodes aigus évoluaient fréquemment vers une rémission dans les études à long terme (Harrisson et al., 2001). Le concept de rémission n'est pas obligatoirement associé à une disparition totale des symptômes et le but thérapeutique n'est pas l'obtention d'un fonctionnement non pathologique (Kane et al., 2003). Récemment Andreasen et coll. (2005) et Van Os et coll. (2006) ont proposés des critères consensuels quantitatifs permettant d'objectiver la notion de rémission : un patient peut être considéré en rémission symptomatique si 8 items de la PANSS (3 items symptômes positifs, 3 items symptômes négatifs, 2 items sur la désorganisation) sont cotés moyens, c'est-à-dire n'interférant pas avec le fonctionnement du quotidien. Cette notion de rémission qui rend compte du franchissement d'un seuil d'évolution sous traitement reste limitée du fait de son absence d'indication sur l'évolution du score. Elle doit donc être associée à l'évaluation de la réponse.

Plusieurs auteurs ont tenté de définir des critères pronostiques de la rémission. Nous citerons tout en particulier Emsley et coll (2007) qui au cours d'une étude portant sur 462 patients présentant un premier épisode psychotique ont retrouvés chez les 109 (23.6%) patients en rémission plusieurs critères prédictifs de cette évolution et en particulier la durée plus courte d'évolution sans traitement (DUP) ($P=0.01$) et la réponse au traitement à 6 semaines ($P=0.001$). D'autres critères ont pu être dégagés à savoir une meilleure amélioration des sous

scores PANSS et CGI-S une meilleure qualité de vie, moins de rechutes chez les patients en rémission comparativement aux autres. Pour Liberman et coll (2002) des critères spécifiques peuvent être dégagés pour une rémission de longue durée (Au-delà de deux ans ou *Recovery*). Il s'agit en particulier la durée plus courte d'évolution sans traitement, un environnement familial aidant, une bonne réponse initiale aux neuroleptiques, l'absence de syndrome déficitaire et l'absence de mésusage de substances. Ces critères sont présentés dans la Fig. 9.

Fig. 9: Critères liés à la rémission à deux ans (recovery) selon Liberman et coll (2002)



e) Réponse et rémission

Pour Stefan Leucht (Leucht et al., 2009b) l'intérêt combiné d'apprécier à la fois la réponse au traitement et la rémission réside en quelque sorte à la fois dans l'évaluation quantitative et qualitative de l'amélioration sous traitement. Ainsi un patient qui présente une diminution de son score total à la PANSS de 50% peut passer de 120 à 60 ou de 80 à 40. Dans le second cas la notion de rémission apportera une information complémentaire.

Dans l'étude que nous avons réalisé les critères de réponse au traitement que nous avons choisis tenaient compte à la fois d'une évolution du score en pourcentage (amélioration de 20% à la PANSS) et d'un seuil d'évolution (BPRS<35).

**IV. ETUDE DES CRITERES
PREDICTIFS DE LA REPONSE
(efficacité)**

IV.1 Généralités

Le terme prédire est emprunté (1170) au latin *praedicare* de *prae* (à l'avance) et *dicere* (dire), proprement « dire à l'avance » ou « fixer d'avance » (Rey, 2000). Le sens de « prévoir par observation et calcul » (1690) a disparu, notamment en sciences au profit de *prévoir*. Il manque un adjectif courant dérivé de prédire au sens de « ce qui peut être prédit » ; on a formé en sciences les dérivés prédictible (1933), prédictible et prédisible. Le substantif dérivé est attesté sous la forme de prédictabilité dérivé de l'anglais *predictability*, mais le terme prédictibilité est confirmé par plusieurs dictionnaires. L'adjectif prédictif utilisé en médecine préventive concernant la détection des maladies de l'enfance avant la naissance est aujourd'hui largement utilisé dans le domaine de l'étude de la prévision de la réponse au traitement.

Si la variabilité de la réponse à un traitement neuroleptique entre plusieurs individus et la variabilité de la réponse à deux traitements neuroleptiques différents pour un même individu est connue on ne dispose que de peu de critères permettant à l'avance de prédire si un individu a plus de chance de répondre à tel ou tel traitement. De ce fait, en pratique clinique, le choix thérapeutique se fait souvent de façon empirique et non sur les connaissances issues de la recherche clinique.

On dispose cependant à l'heure actuelle d'un ensemble de données touchant aux critères prédictifs de la réponse au traitement neuroleptiques. Ces données concernent des critères précliniques et cliniques ainsi que des critères issus de la pharmacogénétique. Nous allons revenir à présent sur ces critères permettant de prédire l'efficacité du traitement. Les aspects concernant la tolérance au traitement qui constitue un critère indirect d'efficacité (une mauvaise tolérance entraîne une faible observance et/ou un arrêt du traitement) ne seront pas traités dans ce travail.

IV.2 Critères prédictifs précliniques et cliniques

Critères cliniques et précliniques

Des facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse au traitement ont été décrits principalement chez des patients traités par des neuroleptiques conventionnels. On peut citer les antécédents familiaux de pathologie mentale (Mc Glashan 1986), le genre (avec un taux de réponse plus faible chez les hommes) (Navarro 1996, Goldstein 1988), l'âge de début précoce de la maladie, le nombre d'hospitalisations et de rechutes (Van Kamen et al., 1996 ; Lieberman 1999), la durée d'évolution de la maladie sans traitement ou DUP (Loebel et al., 1992 ; McGlashan 1999 ; Perkins et al., 2005 ; Marshall et al., 2005) ainsi que les comorbidités psychiatriques (Sim et al., 2006).

Pour les critères cliniques, la sévérité de l'atteinte semble prédire une moins bonne réponse au traitement en phase aiguë (Robinson et al., 1999). Une symptomatologie négative fortement marquée (Scottish Schizophrenia Research Group 1987 ; Lieberman et al, 1996 ; Umbricht et al., 2002) ou bien des altérations cognitives (Scottish Schizophrenia Research group 1987 ; Robinson et al., 1999) ont été associées à un défaut de réponse. En ce qui concerne les symptômes positifs les données sont contradictoires. Dans un certain nombre d'études récentes les symptômes positifs, en particuliers hallucinatoires, sont associés à une moins bonne réponse au traitement en phase aiguë (Bartko et al., 1990 ; Szymanski et al., 1996 ; Van Kamen et al., 1996 ; Robinson et al., 1999) alors que dans des études plus anciennes ils étaient associés à une réponse favorable (Moeller et al., 1985 ; Breier et al., 1987). Le manque d'homogénéité de ces résultats témoigne de la difficulté à réaliser des études observationnelles et méthodologiquement fiables en condition naturaliste (Robinson et al., 1996 ; Kasper and Kufferle, 1998. Hofer et al., 2000).

Concernant les facteurs prédictifs de la réponse au traitement pour les antipsychotiques de seconde génération, il existe un certain nombre de données, globalement peu concluantes (Lane et al., 2002a, Perkins et al., 2004, Haro et al., 2006). Lane et coll. (2002a) ont été les premiers à étudier les facteurs prédictifs de la réponse à la rispéridone dans une étude prospective de 6 semaines. Ils n'ont pas retrouvés d'impact significatif du genre, de l'âge, de l'âge de début de la maladie, de la durée de la maladie, du nombre d'hospitalisations sur la réponse au traitement. En ce qui concerne les critères cliniques les données de la littérature sont contradictoires quant à leur place dans la prédictibilité de la réponse au traitement (Hatta et al., 2003, Crespo-Facorro et al., 2007). Crespo-Facorro et coll. (2007) dans une étude naturaliste, randomisée, portant sur 172 patients durant un épisode aigu de schizophrénie traités par olanzapine, rispéridone, ou halopéridol retrouvent plusieurs critères prédictifs d'une mauvaise réponse à 6 semaines : l'âge de début précoce des troubles, le mauvais fonctionnement prémorbide, la durée d'évolution de la maladie sans traitement et les antécédents d'hospitalisations psychiatriques. D'un point de vue clinique la forte intensité des symptômes généraux à l'admission était associée avec une meilleure réponse. Ce dernier résultat n'est pas retrouvé par Hatta et coll. (2003) qui ont retrouvés, dans un échantillon restreint de 19 patients présentant un premier épisode de schizophrénie, une association inverse entre l'importance des symptômes à l'admission et la réponse au traitement par rispéridone.

Autres critères

Une piste intéressante a été ouverte par certaines équipes qui se sont intéressées à la réponse au traitement à 4 semaines en fonction de la réponse immédiate. Ainsi pour Leucht et coll. (2007) les patients qui ne présentent pas d'amélioration symptomatique après deux semaines de traitements sont plus fréquemment susceptibles de ne pas répondre à 4 semaines et

devraient bénéficier d'un changement de traitement. De plus, l'amélioration des symptômes positifs après deux semaines de traitements est en faveur une bonne réponse à 4 semaines (Chang et al., 2006 ; Lin et al., 2007).

Ainsi il n'a pas été identifié à ce jour des critères cliniques associés à une bonne ou mauvaise réponse aux traitements neuroleptiques de seconde génération et il n'existe pas, dans la pratique quotidienne, de critères susceptibles de guider le choix de prescription lors d'un épisode aigu.

Nous présenterons dans la quatrième partie de ce travail une étude multicentrique prospective et observationnelle que nous avons conduite dans le but d'identifier des critères sociodémographiques, précliniques, cliniques mais également pharmacogénétiques permettant de prédire la réponse au traitement par olanzapine et rispéridone durant une phase aiguë de schizophrénie.

IV.3 Critères prédictifs Pharmacogénétiques

IV.3.1 historique

L'utilisation de la génétique en psychiatrie pour prévoir la réponse au traitement en particulier dans la schizophrénie date d'environ 20 ans.

Auparavant, les études de génétique épidémiologiques ont permis de démontrer l'importance des facteurs génétiques dans la schizophrénie. Ainsi il a été mis en évidence que le risque de développer une schizophrénie est plus important chez des apparentés de premier degré (10%) et de deuxième degré (3%) qu'en population générale (1%) (Gottesman et Shields 1982). Par ailleurs, les apparentés des sujets schizophrénies ont un risque plus élevé que la population générale de développer non seulement une schizophrénie ou un trouble schizo-affectif mais

également des troubles de la personnalité proches du spectre clinique de la maladie. De très nombreuses études de jumeaux et des études d'adoption sont venues confirmer la participation d'un déterminisme génétique dans la schizophrénie et affirmer son caractère héréditaire indépendamment de l'influence de l'environnement (Cardno et al. 1999). De plus un certain nombre d'études familiales ont permis de décrire la concordance de réponse au traitement antipsychotique par olanzapine et clozapine chez des jumeaux monozygotes atteints de schizophrénie et la concordance intrafamiliale de survenue d'effets indésirables (Méary 2008). Ces données attestent du caractère familial et donc génétique de la réponse au traitement neuroleptique dans la schizophrénie. Reste alors à identifier les gènes impliqués dans la transmission de la pathologie et de la réponse au traitement.

L'identification des facteurs de vulnérabilité génétique à la maladie repose essentiellement sur les études d'association (ou études cas/témoins) cherchant à mettre en évidence une association entre un marqueur génétique et un phénotype. Elles permettent de démontrer l'implication d'allèles dans la vulnérabilité à la maladie (schizophrénie) ou à un phénotype (la réponse au traitement). Elles ne nécessitent pas que le mode de transmission du phénotype étudié soit connu. Elles comparent les distributions génotypiques et alléliques d'un marqueur génétique polymorphe entre une population malade et une population témoin. Il est indispensable, pour ce faire, que les populations comparées ne présentent pas d'hétérogénéité en particulier ethnique.

Dans le cas de la schizophrénie, les marqueurs génétiques intéressant à étudier (candidats) sont ceux dont le produit est potentiellement impliqué dans la physiopathologie de la maladie ou dans le mode d'action du traitement ou bien les deux.

Ainsi une différence significative de distribution allélique et/ou génotypique entre répondeurs et non répondeurs à un traitement indique une association possible entre la réponse au

traitement et le polymorphisme étudié. Nous allons à présent développer ce dernier point concernant la réponse aux neuroleptiques dans la schizophrénie.

IV.3.2 Définitions

La pharmacogénétique (Vogel 1959) cherche à établir le rapport entre la variabilité de la réponse thérapeutique et les variations génétiques interindividuelles et leurs conséquences fonctionnelles, en ce qui concerne :

- Les voies métaboliques des traitements employés (aspect pharmacocinétique)
- Les cibles thérapeutiques des molécules employées (aspect pharmacodynamique)

Le domaine pharmacocinétique concerne principalement l'identification des variations génétiques interindividuelles des voies enzymatiques responsables du métabolisme du médicament.

Dans le domaine pharmacodynamique les travaux portent principalement sur les variations génétiques interindividuelles concernant l'expression des protéines constituant les récepteurs mais également les systèmes de transduction du signal.

L'objectif de la pharmacogénétique est donc de rechercher les caractéristiques individuelles permettant d'adapter une thérapeutique de la façon la plus spécifique pour un sujet donné. Elle tente à la fois de prédire la réponse au traitement ainsi que la survenue d'effets indésirables. Dans ce travail nous traiterons exclusivement de la réponse au traitement.

Pour envisager l'utilisation de la pharmacogénétique afin de prédire la réponse au traitement neuroleptique il est indispensable que la réponse au traitement soit soumise à une variabilité. Classiquement le taux de réponse aux traitements neuroleptiques est de 50% dans les essais cliniques. On suppose en théorie que cette variation est interindividuelle, ce qui est idéale pour comparer, d'un point de vue statistique les répondeurs des non répondeurs. Mais il se pourrait aussi que cette variation soit intra individuelle c'est-à-dire que tous les patients

répondent au traitement une fois sur deux. Seuls des essais croisés permettraient d'écarter cette hypothèse, ce qui n'est pas réalisable dans le cas de la schizophrénie.

Les travaux concernent particulièrement les aspects pharmacodynamiques de la réponse au traitement. Nous avons sur ce dernier sujet effectué un travail de revue de la littérature.

Au niveau moléculaire, la variabilité génétique est sous tendue par l'existence des polymorphismes définis comme la variation interindividuelle dans la séquence de gènes.

Deux formes de polymorphismes ont été particulièrement étudiées dans le domaine de la pharmacogénétique :

1) Les SNPs pour “ *Single Nucleotide Polymorphisms* ” définis par la coexistence d'au moins deux bases différentes à la même position, chacun avec une fréquence $> 1\%$ (Brookes 1999). Ils affectent une seule paire de base soit par substitution (remplacement d'un nucléotide par un autre) soit par délétion ou insertion d'une base. Ces mutations ponctuelles sont fréquentes dans le génome (1/1000 pb). On estime leur nombre à environ $3 \cdot 10^6$ pour le génome humain. Ces SNPs présents dans la partie codante ou non d'un gène entraînent ou non des modifications dans la constitution en acides aminés. Ils peuvent avoir comme conséquence de modifier l'activité ou l'expression de la protéine synthétisée.

2) les insertions /délétions de plusieurs paires de bases peuvent également se situer à n'importe quel endroit du gène et entraîner ou non de la même façon une modification de l'activité protéique et/ou de la synthèse protéique Les polymorphismes de type **VNTR** (*Variable Number of Tandem Repeats* variable de répétitions en tandem) sont un type

particulier de polymorphisme d'insertion/délétion. Ils correspondent à des séquences répétées en tandem ;

Dans les études de pharmacogénétique la plupart des polymorphismes étudiés sont retrouvés avec une fréquence d'au moins 10-15% dans la population générale.

Il est difficilement concevable de s'intéresser à la liaison entre la variabilité génétique et la réponse aux antipsychotiques sans s'intéresser aux mécanismes moléculaires qui pourraient expliquer une éventuelle association. Toutefois, malgré la description de multiples polymorphismes depuis l'avènement du séquençage, leurs conséquences in vivo ou in vitro ne sont pas toujours recherchées et/ou élucidées.

IV.3.3 Les gènes impliqués dans la pharmacocinétique des antipsychotiques

Plusieurs études ont permis de mettre en évidence une association entre l'existence de polymorphismes fonctionnels des cytochromes P450 2D6 (Hendset et al., 2007 ; Kirchheiner et al., 2004 ; Wang et al., 2007a) ou 1A2 (Doude van Troostwijk, et al., 2003 ; Melkersson et al., 2007) et le dosage plasmatique des traitements antipsychotiques. Dans la suite de ces travaux, des ajustements de posologie des traitements antipsychotiques en fonction du statut métaboliseur des patients (statut lent, intermédiaire, rapide ou ultra rapide du cytochrome P450 2D6) ont été proposés (Kirchheiner et al., 2004). Toutefois les études analysant l'association entre ces polymorphismes et l'efficacité clinique des traitements se sont révélées négatives (Aitchison et al., 1999 ; Kakihara et al., 2005 ; Riedel et al., 2005). En réalité la corrélation entre les taux plasmatiques des neuroleptiques et la réponse au traitement est assez faible et les pistes ouvertes par l'étude des facteurs génétiques impliqués dans la

pharmacocinétique n'a pas permis à ce jour d'apporter des résultats probants en terme de prédiction de l'efficacité.

En réalité, la plupart des travaux de pharmacogénétique portant sur les neuroleptiques (dans la schizophrénie) concernent actuellement les polymorphismes des cibles thérapeutiques (Arranz et DeLeon, 2007).

IV.3.4 Les gènes impliqués dans la pharmacodynamique des antipsychotiques

*La revue de la littérature présentée ci-dessous a fait l'objet d'un travail accepté pour publication dans *Fundamental and Clinical Pharmacology* (2009).*

Les données sont reprises de façon exhaustive dans un tableau récapitulatif de l'article.

a) Les gènes du système dopaminergique

Les **récepteurs D2** sont une cible thérapeutique de choix des neuroleptiques qu'ils soient de première ou de seconde génération ; et certains auteurs ont suggéré que la fixation des antipsychotiques antagonistes de ce récepteur serait « nécessaire et suffisante » pour l'efficacité des antipsychotiques (Kapur and Seeman, 2001).

*Les polymorphismes **TaqI** (Allèle 1, Allèle 2) et **-141C insertion/délétion** (-141CIns/Del) sont les polymorphismes les plus étudiés ;*

D'un point de vue fonctionnel l'allèle A1 et l'allèle Del seraient associés à une baisse de la densité des récepteurs D2 au niveau du striatum (Pohjalainen et al., 1998; Jonsson et al., 1999; Laakso et al., 2005).

La réponse clinique à 3 semaines à deux antagonistes spécifiques des récepteurs D2, le nemonapride et le bromperidol, a été étudiée par l'équipe de Suzuki (2001a) et seule la

réponse sur le facteur anxiété-dépression de la BPRS a été associée avec l'absence de l'allèle Del du polymorphisme -141C insertion/délétion. Dans le même sens l'absence de l'allèle Del a été associée à la réponse (caractérisée avec la BPRS) lors d'un traitement par chlorpromazine (Wu et al., 2005). Une autre étude a montré que les porteurs de l'allèle -141C Del auraient un temps de réponse plus long que les homozygotes Ins/Ins lors d'un traitement par olanzapine ou risperidone (Lencz et al., 2006). Selon l'approche plus classique réponse / non réponse l'équipe de Xing n'a pas retrouvée d'association entre la réponse caractérisée par une baisse de 40 % du score à la BPRS et le polymorphisme -141 Ins/Del lors d'un traitement par rispéridone (Xing et al., 2006). Aucune association n'a été retrouvée entre la réponse à la clozapine et le polymorphisme (-141C Ins/Del) dans des populations de patients schizophrènes caucasiens ou asiatiques (Arranz et al., 1998a: 151 caucasiens/146 chinois) ou caucasiens et afro-américains (Hwang et al., 2005: 183 caucasiens/49 afro américains).

Pour le polymorphisme Taq I deux études ont montré que les hétérozygotes (A1/A2) auraient une meilleure réponse pour les symptômes positifs lors d'un traitement à l'halopéridol (Schafer et al., 2001) ou au nemonapride (Suzuki et al., 2000). Dans le sous groupe des 49 patients afro américains de l'étude de Hwang et coll. l'absence de l'allèle A1 serait associée à une meilleure réponse à la clozapine (Hwang et al., 2005). Ceci n'a pas été retrouvé ni avec la rispéridone dans l'étude de Reynolds et coll. (2005a) portant sur 117 patients chinois ni avec la clozapine pour le groupe de 183 patients caucasiens de l'étude de Hwang et coll. (2005) ni avec le bromperidol (Suzuki et al., 2001b).

Récemment le *polymorphisme A-241G*, dont les conséquences fonctionnelles ne sont pas décrites, a fait l'objet de deux études aux résultats contrastés. L'équipe de Xing a retrouvée une association entre la présence de l'allèle A et une meilleure réponse à la rispéridone (Xing

et al., 2006); dans un autre design l'équipe de Lencz a retrouvé une association entre une réponse plus rapide et les porteurs de l'allèle G (Lencz et al., 2006). Ces deux études ne sont pas comparables de part la caractérisation de la réponse et les critères ethniques des deux populations. Dans l'étude de Hwang et coll. (2005) aucune association n'a été retrouvée lors d'un traitement par clozapine quelque soit la population considérée (groupe de caucasiens ou groupe d'afro-américains)

L'équipe de Yamanouchi a analysé la relation entre les diplotypes (polymorphismes Taq I et -141CIns/Del) et la réponse à la rispéridone, et ont trouvé que les diplotypes Ins-A2/Del-A1 ont une amélioration de la réponse (PANSS) supérieure de 40 % comparé aux diplotypes Ins-A2/Ins-A2 (Yamanouchi et al., 2003). Ceci supporte l'idée que l'analyse des haplotypes dans les études de pharmacogénétique doit être envisagée.

Les première études de pharmacogénétique se sont principalement intéressées au **récepteur D4** car il possède la plus forte avec affinité avec n'importe quel antipsychotique bien qu'il n'apparaisse pas comme une cible thérapeutique majeure (Wong and Van Tol, 2003).

Aucune association n'a été mise en évidence entre la réponse à la clozapine et ce polymorphisme 48-bp VNTR DRD4 bien que les études fassent appel a des méthodologies différentes (Rao et al., 1994; Shaikh et al., 1993; Shaikh et al., 1995; Rietschel et al., 1996; Kohn et al., 1997). Dans ces mêmes études d'autres polymorphismes (dont un conduisant à une protéine non fonctionnelle) du gène DRD4 ont été étudiés mais aucune association avec une réponse thérapeutique n'a pu être identifiée (Kohn et al., 1997; Rietschel et al., 1996).

L'équipe de Cohen a montré que l'allèle D4.7 (7 répétitions) était associé à la réponse à la clozapine (23.4%) comparativement aux neuroleptiques classiques (8.9%) (Cohen et al., 1999). Toutefois, Kaiser et coll. n'ont retrouvé aucune association entre la réponse à

différents neuroleptiques et ce polymorphisme (2000) et une étude réalisée avec la rispéridone ne rapporte pas non plus d'association (Zalsman et al., 2003).

L'affinité de certains antipsychotiques pour **le récepteur D3** suggérerait qu'une partie de leur action dépendrait de leur effet antagoniste sur ce récepteur (Schwartz et al., 2000). Le polymorphisme Ball ou Ser9Gly est une substitution d'acide aminé dans la partie extracellulaire N terminal du récepteur et les conséquences fonctionnelles ne sont pas complètement élucidées. La mutation pourrait influencer l'expression membranaire de ce récepteur en modifiant sa maturation intracellulaire (Reynolds et al., 2005a).

Lors d'une étude réalisée avec divers antipsychotiques classiques l'allèle Gly est plus fréquemment retrouvé chez les patients mauvais répondeurs (Ebstein et al., 1997), toutefois aucune association n'avait été trouvée par d'autres équipes (Jonsson et al., 1993; Joobar et al., 2000a).

Ce polymorphisme n'a pas été associé avec la réponse à la clozapine (Malhotra et al., 1998) et l'équipe de Shaikh a pu montrer une tendance de non réponse à la clozapine chez les homozygotes Ser/Ser (Shaikh et al., 1996). Scharfetter et coll. (1999, 2001) ont retrouvée une association positive entre la réponse à la clozapine et la présence de l'allèle Gly (Scharfetter et al., 1999). Une étude plus récente réalisée avec la rispéridone, l'olanzapine, la quetiapine et la clozapine a retrouvée cette association (Szekeres et al., 2004). Une étude réalisée uniquement avec des patients basques traités par olanzapine retrouve cette association, notamment sur la réponse sur la symptomatologie positive (Staddon et al., 2002). L'allée Ser quand à lui serait associé à une meilleure réponse sur les symptômes négatifs (Lane et al. 2005). Reynolds a montré que le génotype Ser/Gly sous tendait une meilleure réponse à divers antipsychotiques chez des patients asiatiques traités pour un premier épisode (Reynolds et al., 2005b).

Le gène SLC6A3 codant pour le transporteur de la dopamine DAT possède un polymorphisme de type VNTR dans sa région 3' non codante. Plusieurs études ont montré les conséquences de ce polymorphisme sur l'expression et la densité du DAT (Kelada et al., 2005; VanNess et al., 2005). Ce polymorphisme n'a pas été associé aux réponses thérapeutiques aux antipsychotiques atypiques (clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone) (Szekeres et al., 2004).

b) Les gènes du système sérotoninergique

L'effet des antipsychotiques passe en partie par leur propriétés antagonistes (notamment pour les antipsychotiques atypiques) des récepteurs sérotoninergiques. C'est par ailleurs cette activité couplée à l'antagonisme de récepteurs D2 qui a mené Meltzer à "classer" les antipsychotiques en typiques et atypiques (Meltzer et al., 2003). La meilleure tolérance des antipsychotiques atypiques ainsi que leur efficacité pourraient être liée en partie par les effets directs ou non des antipsychotiques atypiques sur les récepteurs sérotoninergiques et plus particulièrement les récepteurs 5HT2A et 5HT2C. Ces propriétés ont conduit plusieurs équipes à étudier ces récepteurs dans les études de pharmacogénétique des antipsychotiques.

Le récepteur **5HT2A** qui serait fortement impliqué dans la physiopathologie des hallucinations (Aghajanian and Marek, 1999) a été le plus étudié en relation avec la réponse aux antipsychotiques et plus particulièrement la clozapine. Toutefois, chez l'homme l'interprétation du génotype 5HT2A est rendue complexe par le fait que la transcription est mono allélique ou biallélique selon les individus (Bunzel et al., 1998). Cela a des conséquences majeures dans les études de pharmacogénétique dans la mesure où le génotype ne reflète pas le profil d'expression du gène.

Deux SNPs (His452Tyr et T102C) du gène 5HT2A ont fait l'objet de plusieurs études d'association avec la réponse à la clozapine.

Le SNP T102C n'entraîne pas de substitution en acide aminé et n'a donc pas de conséquence fonctionnelle. L'équipe de Arranz a montré une association entre les homozygotes C/C du SNP T102C et une moins bonne réponse à la clozapine (Arranz et al., 1995). Cela n'a pas été répliqué par d'autres équipes (Nothen et al., 1995; Masellis et al., 1995; Malhotra et al., 1996a; Masellis et al., 1998 ; Lin et al., 1999 ; Schumacher et al., 2000). Une méta analyse de l'ensemble de ces résultats publiés avant 1998 a retrouvée une association entre la non réponse à la clozapine et l'allèle C (Arranz et al., 1998b) (si la première étude de l'équipe de Arranz est exclue de la méta analyse aucune association significative n'est retrouvée).

Trois études sur la réponse à différents antipsychotiques autres que la clozapine n'ont pas montré d'association avec le SNP T102C (Nimgaonkar et al., 1996; Jonsson et al., 1996; Joober et al., 1999;).

Lane et son équipe ont montré que le génotype C/C du polymorphisme 5HT2A (T102C) est associé à une meilleure réponse sur la symptomatologie négative (Lane et al., 2002b).

Le SNP T102C est en déséquilibre de liaison avec le SNP G-1438A situé dans le promoteur du gène ; l'allèle A de ce SNP augmenterait in vitro l'activité du promoteur (Parsons et al., 2004).

L'allèle G a été retrouvé plus fréquemment dans une population de patients schizophrènes bon répondeurs à l'halopéridol (Benmessaoud et al., 2008).

Dans l'étude de Arranz les homozygotes G/G appartiennent au groupe des non répondeurs à un traitement par clozapine (Arranz et al., 1998c).

L'équipe d'Ellingrod a montré une tendance d'association entre le génotype A/A et la réponse sur les symptômes négatifs lors d'un traitement par olanzapine (Ellingrod et al., 2003) ; tendance retrouvée par l'équipe de Herken lors d'un traitement par rispéridone (Herken et al., 2003). Une étude rétrospective n'a pas confirmée cette association pour la réponse thérapeutique globale et ce polymorphisme lors d'un traitement par différents antipsychotiques de seconde génération (Hamdani et al., 2005).

Le SNP His452Tyr entraîne des modifications fonctionnelles du récepteur, le variant T abaisserait la capacité du récepteur à activer les phospholipases C et D (Hazelwood and Sanders-Bush, 2004). Deux études ont montré une association significative de l'allèle Tyr avec une mauvaise réponse au traitement par clozapine (Arranz et al., 1996; Arranz et al., 1998b). Deux études ont montré une tendance de surreprésentation de l'allèle Tyr chez les non répondeurs au traitement par clozapine (Malhotra et al., 1996a; Nothen et al., 1995). Reprenant l'ensemble de ces résultats une méta analyse a conclu à une association entre la présence de l'allèle Tyr et la non réponse au traitement par clozapine (Arranz et al., 1998c).

Aucun haplotype tenant compte des 3 SNPs sus cités n' a été associé avec la réponse à la clozapine (Arranz et al., 1998c; Masellis et al., 1998).

Le **récepteur 5HT_{2C}** jouerait un rôle prépondérant dans l'action des antipsychotiques sur les symptômes négatifs et les fonctions cognitives (Lieberman et al., 1998). Le gène codant ce récepteur est situé sur le chromosome X ce qui n'a pas eu pour conséquence d'avoir une réponse à la clozapine différente en fonction du genre de l'individu comme cela pouvait être attendu. Ce gène possède un polymorphisme dans sa région codante en position 68 (68 G/C) résultant en une substitution en acide aminé au codon 23: Cys23ser (Lappalainen et al., 1995).

Les conséquences de cette substitution ne sont pas connues in vitro (Fentress et al., 2005). Une étude rapporte une association entre la présence de l'allèle Ser et une meilleure réponse à la clozapine chez les variants Cys23Ser dans une population d'européen de l'ouest (Sodhi et al., 1995). Les autres études menées sur ce polymorphisme n'ont pas confirmé cette association de manière significative mais ont montré une tendance d'association entre une bonne réponse à la clozapine et l'allèle Ser dans chez des sujets caucasiens (Rietschel et al., 1997; Masellis et al., 1998; Arranz et al., 2000a; Arranz et al., 2000b). L'étude de Malhotra retrouve des résultats non significatifs avec une tendance opposée mais contrairement à la plupart des études avec la clozapine les sujets ne sont pas résistants et leur origine ethnique est hétérogène (Malhotra et al., 1996b). Devant la tendance à l'association, avec une absence de significativité, entre le polymorphisme 23ser et la réponse à la clozapine , une méta analyse (n'incluant pas les résultats de l'équipe de Arranz) a été réalisée et a conclu à une association entre l'allèle 23ser et la réponse à la clozapine (Veenstra-VanderWeele et al., 2000). Dans le même temps une équipe qui a regroupée 163 patients n'a pas retrouvé d'association avec ce polymorphisme lorsqu'il était intégré dans un modèle prédictif avec plusieurs SNPs (Schumacher et al., 2000).

D'autre part Arranz et coll ont montré que l'analyse des haplotypes -330-GT/-244CT [polymorphisme de répétition] et Cys23Ser pouvait être un bon indicateur prédictif de la réponse à la clozapine (Arranz et al., 2000b).

Les résultats avec l'olanzapine sont proches de ceux obtenus avec la clozapine : le polymorphisme Cys23Ser seul n'est pas associé à la réponse à l'olanzapine (Ellingrod et al., 2002) cependant en combinant les deux polymorphismes Cys23Ser et -330-GT/-244CT, Mata-pastor et coll. ont montré une tendance à l'association avec la réponse à l'olanzapine. (Mata-Pastor et al., 2002).

L'absence de l'allèle T du polymorphisme C-759T (SNPs, promoteur) est associée avec une meilleure réponse lors d'un traitement par chlorpromazine ou rispéridone sur le score total, général, ou le sous score négatif, mais pas avec le sous score positif de la PANSS (Reynolds et al., 2005b).

La clozapine et d'autres antipsychotiques atypiques sont des antagonistes des récepteurs **5HT1A** mais le rôle de ces récepteurs dans la réponse aux antipsychotiques n'est pas clair ; Un SNP -1019G/C a été étudié pour le gène codant. L'allèle G en augmentant l'expression des autorécepteurs 5HT1A induirait via un retrocontrôle négatif une réduction de libération de sérotonine. Une étude relate l'association de l'allèle G du SNP -1019G/C avec une moins bonne réponse à 3 mois à la clozapine sur les symptômes négatifs et aucune amélioration de la symptomatologie dépressive (Reynolds et al., 2006).

Les SNPs C178T et A1596G du gène codant pour le récepteur **5HT3A**, le polymorphisme de répétition du motif CA du gène **5HT3B**, les SNPs G-19C et A12T du gène **5HT5A** ont été étudiés en relation avec la réponse à la clozapine selon la même méthodologie et aucune association n'a été retrouvée (Birkett et al., 2000; Gutierrez et al., 2002).

Le récepteur **5HT6** serait impliqué dans l'action des antipsychotiques (Zhukovskaya and Neumaier, 2000). Ce gène présente un polymorphisme -267T/C qui n'altère pas la constitution en acide aminé du récepteur. L'équipe de Yu a montré que le génotype T/T du SNP -267C/T était associé à une meilleure réponse à la clozapine (Yu et al., 1999). Cette association n'a pas été retrouvée par l'équipe de Masellis (Masellis et al., 2001) qui a constitué un échantillon plus important (173 sujets vs 99sujets) mais plus hétérogène sur le plan ethnique. Toujours dans une population asiatiques mais lors d'un traitement par

rispéridone, l'équipe de Lane a retrouvé l'association du génotype T/T avec une amélioration des scores sur les symptômes positifs et la sous-échelle de psychopathologie générale de la PANSS (Lane et al., 2004). L'ensemble de ces résultats suggèrent que ce polymorphisme pourrait être en déséquilibre de liaison dans les populations asiatiques conduisant alors à des résultats différents.

Le gène du transporteur à la sérotonine (5-HTT) possède deux polymorphismes avec des conséquences fonctionnelles. Le premier est un polymorphisme de type insertion/délétion d'une séquence de 44 paires de base dans le promoteur du gène 5-HTT lorsque l'insertion est présente on parle d'allèle long ou allèle L en cas de délétion on parle d'allèle court ou allèle S; ce polymorphisme est souvent appelé 5-HTTLPR L/S (Heils et al., 1996). L'allèle S confère au promoteur une activité moindre comparé au variant L (Heils et al., 1996). Ce polymorphisme a particulièrement été étudié dans la pharmacogénétique des antidépresseurs (Lesch et Gutknecht, 2005).

Le second est un polymorphisme VNTR il est appelé VNTR-2 (ou Stin2). Des répétitions (9, 10 ou 12) d'un motif de 17 bp dans l'intron 2 permettent de définir 3 types d'allèle (Stin2.9, Stin 2.10, Stin2.12) (Lesch et al., 1994). Ce polymorphisme serait lui aussi régulateur de la transcription mais les conséquences fonctionnelles de ce polymorphisme sont discutées (Hranilovic et al., 2004).

L'allèle S a été associé avec une réponse faible à la clozapine (Arranz et al, 2000b) et à la rispéridone (Dolzan et al, 2008). La présence de l'allèle L 5-HTTLPR a été significativement associée à une meilleure réponse à la rispéridone caractérisée par le score total à la BPRS (Wang et al, 2007b). Pour le polymorphisme Stin2 l'allèle Stin2 est associé à une réponse sur certains items de la PANSS (Bozina et al., 2006).

Aucune association n'a été retrouvée avec 5HTTLRP et Stin2.12 et la réponse à la clozapine (Arranz et al., 2000a) (Tsai et al., 2000) ou à différents antipsychotiques (Kaiser et al., 2001) .

c) Les autres systèmes de neurotransmission

Le système adrénérgique

Les antipsychotiques sont des antagonistes des récepteurs *noradrénergiques $\alpha 1A$ et $\alpha 2A$* , antagonisme qui pourrait expliquer une partie de la réponse aux antipsychotiques (Ipsen et al., 1997; Litman et al., 1996). Deux études n'ont pas montré d'association entre les SNPs α -1A Arg492Cys, $\alpha 2A$ -1291-C/G et $\alpha 2A$ – 261-G/A et la réponse clinique à la clozapine (Bolonna et al., 2000; Tsai et al., 2001). Le transporteur à la noradrénaline (NET) semblerait être inhibé par l'olanzapine, la risperidone et la clozapine (Yoshimura et al., 2000). Au cours de notre travail, nous avons étudié l'implication de deux polymorphismes du gène SLC6A2 (G1287A et T-182C, Yoshida et al., 2004) dans la réponse à l'olanzapine et à la risperidone.

Le système histaminérgique

Peu d'études relatent l'implication des récepteurs à l'histamine H1 et H2 dans la réponse au traitement par antipsychotiques. Deux d'entre elles ont étudié des SNPs en relation avec la réponse à la clozapine. L'allèle -1018A du SNP-1018G/A du récepteur H2 a été associé à une meilleure réponse à la clozapine (Schumacher et al., 2000) ce qui n'a pas été retrouvé par une autre équipe (Mancama et al., 2002).

d) Les autres systèmes impliqués dans la pharmacodynamie

En dehors des systèmes de neurotransmission d'autres gènes ont été étudiés en relation avec la réponse aux antipsychotiques.

L'élévation des concentrations plasmatiques d'homocystéine a été associée au risque de développer une schizophrénie. Le gène le plus étudié intervenant dans le métabolisme de cet acide aminé est celui de la méthylène tétrahydrofolate reductase **MTHFR qui code pour une enzyme impliquée dans la voie métabolique des folates** dont l'allèle T en position 677 confère une activité réduite de 35% (Joobert et al., 2000b). L'allèle T (C677T) serait « surreprésenté » chez les répondeurs au traitement neuroleptique.

La catechol-O-méthyltransférase (**COMT**) est impliquée dans les voies métaboliques des neurotransmetteurs. Son gène présente un polymorphisme d'intérêt le Val108Met : La substitution Met entraîne une baisse d'expression 3 à 4 fois moindre par rapport au variant Val (Lachman et al., 1996). 25 % des caucasiens sont homozygotes pour l'allèle déficient Met/Met. Une étude a été réalisée avec ce polymorphisme et a permis de montrer une association entre l'allèle Met et la non réponse au traitement NLP classiques (Illi et al., 2003). La même équipe n'a pu répliquer ces résultats lors d'une étude ultérieure (Illi et al., 2007).

Dans l'étude d'Illi et coll. de 2003 le polymorphisme VNTR du promoteur du gène de la **Mono amine oxidase A** n'a pas été associée à la réponse aux NLP (Illi et al., 2003).

Cette même équipe a montré que les patients porteurs du génotype *C/C du SNP2 du gène NOTCH4* et le génotype *Met/Met du gène de la COMT* ont 10 fois plus de risque d'être mauvais répondeur que répondeur à un traitement par neuroleptiques (Anttila et al., 2004).

Le polymorphisme G196A (val66met) du gène codant pour le **BDNF** (brain derived neurotrophic factor) a été étudié dans deux études qui n'ont pas trouvé d'association entre la réponse aux neuroleptiques et la réponse thérapeutique (Anttila et al., 2005 ; Hong et al.,

2003). Un autre polymorphisme de ce gène (172-174bp repeat) a été associé avec la réponse aux neuroleptiques (Krebs et al., 2000).

La protéine SNAP-25 est un constituant essentiel du complexe protéique (vésicule) impliqué dans la libération des neuromédiateurs. L'altération quantitative de cette protéine, liée à certains polymorphismes pourrait affecter la réponse au traitement antipsychotiques. Deux polymorphismes, MnlI et TaiI, du gène SNAP-25 ont été associés à la réponse thérapeutique objectivée par la PANSS lors d'un traitement par différents antipsychotiques (clozapine, halopéridol, olanzapine ou risperidone) (Muller et al., 2005a).

Le gène IL-1RN, codant pour l'inhibiteur du récepteur de l'interleukine 1, présente un polymorphisme VNTR de 2 à 6 répétitions d'une séquence de 86-bp dans l'intron 2 du gène. Plusieurs arguments laissent penser que ce gène pourrait être impliqué dans la réponse aux antipsychotiques (Mata et al., 2006). Dans cette étude la présence de l'allèle IL-1RN*2 a été associé avec une amélioration des symptômes négatifs lors d'un traitement par halopéridol, olanzapine ou rispéridone chez 154 sujets caucasiens (Mata et al., 2006).

Les protéines G sont les médiateurs entre la plupart des récepteurs monoaminergiques et les seconds messagers. **L'allèle T du SNP C825T du gène GNB3** a pour conséquence une délétion de 41 acides aminés qui donne une protéine tronquée appelée Gβ3s. Cette protéine augmente la transduction du signal au niveau intracellulaire comparativement à la protéine « sauvage ». L'équipe de Bishop n'a pas mis en évidence de relation entre ce polymorphisme et la réponse (caractérisée par la BPRS et la SANS) au traitement par olanzapine dans une population de 42 patients (Bishop et al., 2006). L'équipe de Muller a mis en évidence une association entre le génotype C/C et une meilleure réponse à différents antipsychotiques chez

145 patients d'origine ethnique diverse (majoritairement afro-américains et caucasiens) et traités pour la plupart par clozapine (Muller et al., 2005b).

Dans une même cohorte l'étude des *polymorphismes respectifs des gènes GRIN2B* (récepteur glutamatergique), *BDNF* (neurotrophic factor) et *APOE* (apolipoprotéine), n'a pas permis de trouver une association avec la réponse à la clozapine : (Hong et al., 2000).

IV.3.5 Discussion sur ces apports et implications dans la recherche de critères prédictifs de la réponse au traitement

Il est important de noter que les différentes études de pharmacogénétique que nous avons présenté sont hétérogènes à la fois dans la définition et la caractérisation du phénotype (utilisation d'outils variables pour mesurer la réponse) ainsi que dans la caractérisation de la variabilité génétique (prise en considération du génotype ou bien la présence d'un allèle).

La réponse au traitement a pu être mesurée grâce à la GAS (Global Assessment Scale) (Arranz et al., 1998a ; Shaikh et al. 1993 ; Rietschel et al., 1996 ; Gutierrez et al., 2002 ; Mancama et al., 2002), la PANSS (Yamanouchi et al., 2003 ; Kaiser et al., 2000 ; Reynolds et al., 2005b), la CGI (Masellis et al. 1998 ; Dolzan et al., 2008 ; Kaiser et al. 2001) ou bien la GAF (Global Assessment of functioning) (Szekeres et al., 2004, Birkett et al., 2000). L'évaluation a souvent été réalisée de façon rétrospective (Arranz et al., 1998a ; Kohn et al., 1997 ; Joober et al., 2000a, Malhotra et al., 1998 ; Nothen et al., 1995 ; Nimgaonkar et al., 1996 ; Jonsson et al., 1996 ; Hamdani et al., 2005 ; Gutierrez et al., 2002 ; Birkett et al., 2000 ; Arranz et al., 200b).

Il est alors souvent difficile de rapprocher les résultats d'études qui semblent avoir les mêmes objectifs. Dans le but d'homogénéiser la conduite des études de pharmacogénétiques de la

réponse aux neuroleptiques des recommandations ont été établies en 1999 (Rietschel et al., 1999) lors de la première et unique conférence de consensus sur la pharmacogénétique des antipsychotiques. L'objectif de cette conférence était de définir les critères d'inclusion, l'évaluation de l'efficacité du traitement, et les variables spécifiques à définir pour les études de pharmacogénétiques des antipsychotiques. Elle visait donc plutôt à définir le phénotype. Complémentairement à cette caractérisation phénotypique essentielle, les variants étudiés doivent être clairement définis. De plus certains aspects méthodologiques et statistiques doivent être pris en compte. Nous avons repris ces différents points dans un tableau récapitulatif (Tableau 6)

a) Définition du Phénotype

Caractériser le phénotype dans le domaine de la pharmacogénétique de la réponse aux neuroleptiques dans la schizophrénie c'est évaluer la réponse/non réponse à l'aide de mesures cliniques, cognitives ou neuropsychologiques à un moment donné après l'introduction d'un traitement neuroleptique chez des sujets schizophrènes.

En premier lieu il convient d'utiliser les critères diagnostiques internationaux du DSM-IV (APA 1994) de la CIM-X ou du Research Diagnostic Criteria RDC (Spitzer et al., 1978) pour le diagnostic de schizophrénie et de mener complémentirement des d'entretiens structuré à l'aide de différents outils (SADS (Endicott et al., 1978), DIGS (Preisig et al., 1999), OPCRIT (McGuffin et al., 1991)). Les mesures sur lesquelles reposent la classification réponse/ non réponse doivent être réalisées à l'aide d'instruments spécifiques, valides et largement utilisés. L'évaluation des symptômes spécifiques peut se faire à l'aide de la PANSS, la BPRS la SANS et/ou la SAPS. Les experts recommandent des évaluations prospectives hebdomadaires sur 4 à 6 semaines voire 6 mois.

A Phénotype

- 1) Utiliser des critères diagnostiques internationaux, DSM-IV, CIM-X, Research Diagnostic Criteria, pour le diagnostic de schizophrénie et s'appuyer sur des entretiens structurés (SADS, SCID, DIGS, OPCRIT).
- 2) L'évaluation de la réponse (réponse/non réponse) doit être effectuée en utilisant des instruments spécifiques validés et largement utilisés (PANSS, BPRS SANS et/ou SAPS)
- 3) Réaliser des évaluations prospectives (une fois par semaine sur 4/6 semaines puis à 6 mois)

B Facteurs influençant le Phénotype

- 4) Collecter à l'aide d'instruments standardisés les facteurs intrinsèques (Histoire de la maladie, données socio démographiques) et extrinsèques (environnement et culture, soins, consommation de tabac et alcool)

C Traitements

- 5) Les traitements étudiés doivent être utilisés en monothérapie et à doses flexibles selon des programmes de prescriptions
- 6) Réaliser un dosage plasmatique hebdomadaire du traitement à l'étude

D Génotype

- 7) Evaluer le rôle du gène dans la réponse au traitement
- 8) La fréquence de l'allèle dit rare détermine la taille de l'échantillon qu'il faudra constituer
- 9) La fonctionnalité du polymorphisme est très importante pour étayer la force du lien causal de l'association entre un variant et la réponse/ non réponse thérapeutique.
- 10) L'étude des combinaisons de plusieurs polymorphismes et des haplotypes peut offrir une meilleure prédictibilité de la réponse

E Facteurs influençant le Génotype

- 11) La relation génotype et phénotype n'est ni directe ni causale
- 12) Les différences de variations de polymorphismes entre les groupes ethniques doivent être prises en compte

F Méthodologie

- 13) L'approche cas-témoin reste donc actuellement la méthodologie de référence
- 14) La réplication dans un échantillon indépendant est un des éléments essentiels dans l'assertion de l'association d'un marqueur avec un phénotype
- 15) Le calcul du nombre de sujet nécessaire pour montrer une différence dans le génotype des répondeurs et des non répondeurs au traitement dépend de la fréquence de l'allèle étudié dans la population.
- 16) Dans les études d'association les auteurs se doivent de préciser lors de regroupements les arguments leur permettant de les réaliser et d'adapter les statistiques afin de minimiser le risque de faux positifs.
- 17) Pour les études de combinaison de polymorphismes ou les études d'haplotypes des outils de bioinformatiques spécifiques doivent être utilisés et/ou développés pour pouvoir tenir compte des déséquilibres de liaison et de la multiplicité des tests.

Tableau 6: Critères recommandés pour les études de pharmacogénétiques

Le phénotype, réponse au traitement neuroleptique est influencé par de multiples facteurs que nous avons caractérisés dans le chapitre IV2 (critères prédictifs sociodémographiques, précliniques et cliniques de la réponse au traitement). Nous reprenons brièvement les facteurs environnementaux et anamnestiques ici dans la perspective de la recherche pharmacogénétique.

b) Facteurs influençant le phénotype

La réponse thérapeutique repose sur l'interaction de facteurs intrinsèques (génétiques cliniques, sociodémographiques) et exogènes (environnementaux et culturels). Ces facteurs s'ils ne sont pas maîtrisés c'est-à-dire s'ils ne font pas l'objet d'un critère d'inclusion/ non inclusion doivent être colligés.

Parmi les facteurs intrinsèques l'histoire de la maladie (âge de première hospitalisation, âge de début de la maladie, les réponses cliniques au(x) traitement(s) antipsychotique administré(s) antérieurement) est au premier plan des facteurs prédictifs de la réponse au traitement. Il semble indispensable de colliger ces renseignements sur des grilles standardisées voire de déterminer des critères d'inclusion non-inclusion sur ces facteurs. Par exemple quelques études se sont intéressées uniquement à la réponse au traitement chez des sujets traités pour un premier épisode (Lencz et al., 2006 ; Reynolds et al., 2005 ; Mata et al., 2006).

De la même manière les données socio-démographiques doivent être recueillies telles que le genre ou l'origine ethnique qui détermine la fréquence de certains allèles. Ces critères doivent être des critères de stratification voire constituer un critère d'inclusion / non inclusion (par

exemple inclusion uniquement d'homme d'origine caucasienne) en vue d'homogénéiser l'échantillon étudié.

Les facteurs environnementaux auxquels appartiennent la consommation de médicaments, de tabac, d'alcool, ainsi que le régime alimentaire, jouent un rôle significatif et souvent négligé. Les recommandations préconisent le recueil du statut tabagique. Dans le même sens les coprescriptions devraient être idéalement proscrites, mais la réalité clinique conduit à recommander une harmonisation dans l'utilisation de ces co-prescriptions et de renseigner leur nature et leur posologie.

Enfin comme le souligne l'équipe de Ng les facteurs systémiques et socio-culturels peuvent affecter la réponse au traitement : les croyances , les attentes, l'observance, l'effet placebo, la pratique médicale comptent parmi ces facteurs (Ng et al., 2004). La réalisation d'une étude de pharmacogénétique dans une même ethnie peut permettre d'estomper les différences culturelles.

c) Les taux plasmatiques

Le taux plasmatique des neuroleptiques, reflet du métabolisme, dépend de facteurs génétiques mais également exogènes telles que les consommations médicamenteuses ou toxiques associées. Leur détermination peut permettre en particulier de vérifier l'observance du traitement et l'influence des ces facteurs. Malgré l'importance de cette caractérisation peu d'études de pharmacogénétique de la réponse au traitement ont déterminé les taux plasmatiques Hwang et al., 2005, Lane et al., 2004 ; Dolzan et al., 2008, Muller et al., 2005 ; Bishop et al., 2006). La conférence de consensus préconise une prise de sang hebdomadaire. Idéalement les taux devraient être déterminés à l'issue de l'étude lors d'une même série de dosage.

d) Définition du génotype : quels gènes ? quels variants ?

Dans le domaine de la pharmacogénétique, comme nous l'avons vu, la plupart des études sont des études d'association.

Le choix du ou des gènes candidats devrait tenir compte des critères suivants :

- **La multitude des gènes étudiés** ensemble ou séparément doit être en accord avec le profil pharmacologique complexe des antipsychotiques qui ont une action sur les différents systèmes de neurotransmission.

- **La fréquence de l'allèle dit rare** détermine la taille de l'échantillon qu'il faudra constituer pour montrer une différence significative dans la distribution génotypique entre répondeurs et non-répondeurs sauf si le variant a une influence majeure sur le phénotype.

- **Le nombre de variant a un locus** est d'autant plus grand qu'il est informatif mais rend l'analyse statistique complexe. Dans ce cas il faut être vigilant au regroupement de génotype qui doit reposer sur l'existence d'une fonction similaire des variants regroupés ou d'une évaluation commune de ceux-ci.

- **La fonctionnalité du polymorphisme** est très importante pour étayer la force du lien causal de l'association entre un variant et la réponse/ non réponse thérapeutique. Lorsque que la fonctionnalité n'est pas connue, donc plus particulièrement dans le cas de variants silencieux un déséquilibre de liaison avec un polymorphisme fonctionnel est souvent invoqué. Toutefois cela « dilue » l'information portée par le variant dit silencieux et il faut rechercher le polymorphisme fonctionnel qui pourrait être à l'origine de cette association. Il faut également exclure une possible stratification entre répondeurs/non répondeurs de ce polymorphisme silencieux.

- *L'étude des haplotypes* est une démarche complémentaire pour augmenter la puissance de la prédictibilité lorsque notamment plusieurs polymorphismes dits « communs » appartiennent à un même gène (Athanasidou et al., 2002). L'étude de plusieurs polymorphismes notamment au sein d'un même gène conduit à déterminer le degré de liaison qui existe entre ces polymorphismes ou déséquilibre de liaison. Ainsi, l'existence d'un déséquilibre de liaison associe par définition préférentiellement certains polymorphismes entre eux de part leur localisation sur le génome. Cette association constitue un haplotype. On réduit alors le nombre de variants étudiés à un bloc de variants ou tags. De plus la structure de l'haplotype contenant plusieurs polymorphismes peut amener plus d'information sur la relation génotype-phénotype que n'en donnerait un SNP. Cela permet de réduire le nombre de séquençage mais augmente également la puissance statistique dans les études d'association que sont les études de pharmacogénétique.

- *L'étude de plusieurs polymorphismes* : Compte tenu des modalités d'action des neuroleptiques qui ont pour cible ou pour effecteur différents systèmes, il semble difficile de réduire la prédiction de la réponse aux antipsychotiques à une analyse gène par gène et l'étude des combinaisons de plusieurs polymorphismes peut offrir une meilleure prédictibilité de la réponse. Une approche pour déterminer des profils « prédictifs » de la réponse à la clozapine à l'aide de l'étude de la combinaison de plusieurs polymorphismes et de multiples gènes a été envisagée par Arranz et son équipe (2000). Une analyse rétrospective de 19 polymorphismes candidats a permis d'identifier une combinaison de 6 variants parmi quatre gènes codant pour les récepteurs 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, H₂, et le transporteur à la sérotonine (5-HTT) pour prédire une réponse favorable à la clozapine dans 76.7 % des cas (échantillon de 200 patients, caractérisation de la réponse par l'EGF) (Arranz et al., 2000b). Ces données n'ont toutefois pas été répliquées dans une population de 163 sujets allemands sauf pour le polymorphisme G-1018A du récepteur H₂ (Schumacher et al., 2000).

A notre connaissance l'étude des combinaisons de polymorphismes de plusieurs gènes n'a pas été réalisée avec des cohortes prospectives avec des outils d'évaluation spécifiques de la symptomatologie schizophrénique.

Facteur influençant le génotype

- **La relation génotype et phénotype** n'est ni directe ni causale, plusieurs phénomènes liés au génome peuvent être des facteurs confondants dans l'association du génotype au phénotype. Autrement dit, ces facteurs peuvent conduire à perdre une association qui existe réellement entre un polymorphisme avec un phénotype particulier. Le phénomène de phénocopie défini chez deux individus comme l'existence du même phénotype lié à des interactions différentes entre plusieurs gènes et/ou des facteurs environnementaux. Il est difficilement évaluable mais « parasite » la compréhension de la relation phénotype génotype. Plusieurs de ces phénomènes complexes sont décrits dans la revue de Nebert (2003).

e) Méthodologie

La plupart des études d'association dans le domaine de la pharmacogénétique sont de type cas-témoin c'est-à-dire nous avons des sujets sans liens qui répondent au traitement et d'autres qui ne répondent pas. Cette approche est puissante en termes de statistiques mais est susceptible de conduire à des faux positifs s'il existe une stratification ethnique entre les deux groupes. Une approche par l'étude des familles est une stratégie alternative qui n'est pas soumise à cette stratification (Pritchard et Cox, 2002). Par ailleurs si la plupart des études tendent vers une harmonisation quant à l'utilisation d'outils spécifiques mesurant la réponse au traitement (PANSS, BPRS, CGI) le choix du cut off utilisé pour séparer les répondeurs des non répondeurs peut varier. La notion de rémission devra être prise en compte Une harmonisation sera nécessaire dans ce domaine.

La réplication dans un échantillon indépendant est un des éléments essentiels dans l'assertion de l'association d'un marqueur avec un phénotype ; Dans une même étude il est tout à fait envisageable de diviser l'échantillon en deux parties avec une première étude de type exploratoire et le deuxième échantillon constitue une étude de réplication en soi (Rietschel et al 1999) sous réserve d'effectuer le calcul du nombre de sujets nécessaires préalablement.

Le calcul du nombre de sujet nécessaire pour montrer une différence dans le génotype des répondeurs et des non répondeurs au traitement est très complexe et dépend de la fréquence de l'allèle étudié dans la population. Ainsi pour un risque « génotypique » de 2 de 350 à 5800 patients sont nécessaires (Risch et Merikangas, 1993) nécessitant alors la conduite d'études multicentriques. De plus ce calcul doit tenir compte de la réalisation de comparaison multiple qui induit une inflation du risque alpha qui peut être corrigé par des méthodes simples comme la correction de Bonferroni. Ainsi le nombre de sujet nécessaire est souvent important du fait d'une taille de l'effet très limitée. Ce qui a fait suggérer à certain auteurs qu'un certain nombre d'études n'étaient pas valides car reposant sur un nombre trop faible de sujet (Maier et Zobel, 2008 ; DeLeon et al., 2006 ; Nebert et al., 2008). Ces réflexions sont argumentées par le caractère contrasté des résultats obtenus à ce jour.

Dans les études d'association dans le domaine de la pharmacogénétique il est fréquent de regrouper des génotypes malgré l'absence de données sur le mode d'héritabilité ou la fonction biologique du produit variant mais sans pour autant modifier les analyses statistiques. Ceci abaisse le nombre de degré de liberté et augmente le risque d'avoir des faux positifs. De la même manière dans les systèmes bi alléliques certains partent de l'absence ou de la présence d'allèle en regroupant ainsi les hétérozygotes avec des homozygotes mais cette

stratégie préjuge qu'un des allèles à un rôle dominant sans par ailleurs reposer sur des arguments phylogéniques ou fonctionnels. Cela a été particulièrement le cas avec le polymorphisme Ser9Gly pour lequel il a été fréquemment regroupé les homozygotes comparés aux hétérozygotes. Les auteurs se doivent de préciser lors de tels regroupement quels arguments leur permettent de le faire et le cas échéant d'adapter les statistiques afin de minimiser le risque de faux positifs.

Enfin pour les études de combinaison de polymorphisme ou les études d'haplotypes des outils de bioinformatiques spécifiques doivent être utilisés et/ou développés pour pouvoir tenir compte des déséquilibres de liaison et de la multiplicité des tests.

f) En conclusion

Comme nous venons de le voir la pharmacogénétique de la réponse au traitement neuroleptique est à pour l'heure exploratoire et n'a pas trouvé son application pratique dans l'aide au choix d'une prescription individualisée et fondée sur le génotype. Le passage de l'explication moléculaire à la prédiction semble difficile à l'heure actuelle car la réponse est multifactorielle et doit pouvoir intégrer aussi des facteurs prédictifs cliniques qui sont à évaluer précisément dans les études de pharmacogénétique. Ainsi, la définition précise du phénotype selon les recommandations, l'adoption d'une procédure de choix sur le gène et les variants étudiés ainsi que l'utilisation d'une méthodologie et d'outils statistiques spécifiques devraient permettre d'obtenir des résultats prometteurs pour la prédiction de la réponse au traitement neuroleptique dans la schizophrénie.

Nous allons à présent développer le travail que nous avons réalisé concernant l'étude des critères prédictifs de la réponse à l'olanzapine et la rispéridone. Ce travail a été réalisé au sein

du réseau Action Thématique Concertée INSERM, pharmacogénétique des psychotropes (coordonné par le Pr Marion Leboyer) et dans le cadre d'un PHRC national intitulé « pharmacogénétique de la réponse à l'olanzapine et à la rispéridone » (coordonné par le Pr Pierre Michel Llorca).

V. ETUDE

V.1 Introduction

Les antipsychotiques de deuxième génération sont aujourd'hui le traitement de première intention chez les patients souffrant de schizophrénie. Ils ont contribué à réduire la principale difficulté thérapeutique rencontrée avec les neuroleptiques classiques, à savoir la survenue d'effets indésirables neurologiques à l'origine de fréquents arrêts spontanés du psychotrope (Leslie et Rosenheck 2002). Au-delà de cette meilleure tolérance, différentes études ont montré une efficacité comparable voire supérieure des antipsychotiques, en particulier de l'olanzapine et de la risperidone, sur les symptômes positifs et négatifs de la pathologie, comparativement aux neuroleptiques conventionnels (Chouinard et al., 1993 ; Beasley et al., 1996 ; Tollefson et al., 1997 ; Beasley et al., 1999 ; Purdon et al., 2000). Toutefois, le pourcentage de non réponse ou de réponse partielle au traitement en phase aiguë reste élevé (Freedman 2005, Gardner et al., 2005 ; Lieberman et al., 2005). Seulement 60-70% des patients montreraient une réduction cliniquement significative de leur symptomatologie psychotique au cours d'un premier épisode de la maladie et à peine 50% lors de récurrences (Liebermann et al 1996), sans que l'on soit capable de prédire le risque de non réponse en fonction du traitement choisi. En pratique clinique, le choix thérapeutique se fait souvent de façon empirique du fait d'un nombre limité de données sur la prédictibilité de la réponse au traitement.

Des facteurs prédictifs de la réponse, cliniques et pharmacogénétiques, ont été décrits.

En ce qui concerne les critères cliniques, ils ont plutôt été étudiés lors de travaux portant sur les neuroleptiques conventionnels. Pour les antipsychotiques de seconde génération la recherche de ces critères demeure essentielle d'autant plus qu'il existe peu de travaux dans ce domaine. Par ailleurs, comme nous l'avons vu, la recherche de critères pharmacogénétiques

implique de connaître également les critères cliniques impliqués dans la réponse au traitement.

En ce qui concerne les critères prédictifs pharmacogénétiques, après un apport décevant de l'approche pharmacocinétique, bon nombre d'études se sont penchées sur la recherche d'associations entre la réponse au traitement et les polymorphismes des gènes codant pour les récepteurs des systèmes dopaminergiques et serotoninergiques. La plupart de ces études ne se conforment pas aux recommandations concernant les études de pharmacogénétique (Rietschel et al., 1999). Ainsi, la plupart de ces études sont rétrospectives et l'évaluation de la réponse n'est pas standardisée. Par ailleurs, ces études se sont intéressées pour la plupart à la réponse au traitement par la clozapine chez des patients présentant des schizophrénies résistantes.

L'implication du système noradrénergique a été peu étudiée dans les travaux de pharmacogénétique des antipsychotiques. Deux études n'ont pas montré d'association entre les SNPs α -1A Arg492Cys, α 2A -1291-C/G et α 2A - 261-G/A et la réponse clinique à la clozapine (Bologna et al., 2000; Tsai et al., 2001).

Des constatations biochimiques, neurobiologiques et psychopharmacologiques indiquent que les dysfonctionnements du système noradrénergique jouent un rôle dans la physiopathologie de la schizophrénie. En particulier, l'hyper et l'hypo-activité du système noradrénergique au niveau du système nerveux central semblent impliquées dans la physiopathologie des symptômes positifs et négatifs dans la schizophrénie (Yamamoto et Hornykiewicz, 2004). De plus, le transporteur de la noradrénaline (NET) est inhibé par des antipsychotiques tels que l'olanzapine, la rispéridone et la clozapine, qui semblent diminuer le V_{max} et la capacité de fixation de ce transporteur (Yoshimura et al., 2000). Yoshida et ses collaborateurs (Yoshida et al., 2004) ont étudié l'implication du gène codant pour le NET dans la réponse au milnacipran, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Leurs

résultats suggèrent que deux polymorphismes du gène codant pour le NET (*SLC6A2*) déterminent partiellement la réponse au traitement par milnacipran dans la dépression. Le gène codant pour le NET semble donc être un bon gène candidat pour explorer la variation inter-individuelle de la réponse aux antipsychotiques dans la schizophrénie.

V.2 objectifs

L'objectif principal de cette recherche était d'étudier le profil génétique des répondeurs et non répondeurs à l'olanzapine et à la rispéridone, en comparant les distributions alléliques de différents gènes candidats, en particulier le gène du transporteur à la noradrénaline. L'objectif secondaire de l'étude était de mettre en évidence des critères cliniques prédictifs de la réponse au traitement.

V.3 Méthode

V.3.1 Design de l'étude

Cette étude, dont le promoteur était le CHU de Clermont Ferrand, a été soumise et approuvée par un comité d'éthique (CCPPRB Auvergne).

Il s'agit d'une étude prospective ouverte non contrôlée multicentrique conduite sur trois sites.

Au total 95 patients souffrant de schizophrénie ont été inclus dans les trois centres participants à l'étude : Créteil (Pr Leboyer), Marseille (Pr Lançon), Clermont Ferrand (pôle de psychiatrie Pr Jalenques).

Chaque patient inclus a signé un consentement éclairé de participation à l'étude. Ces patients justifiaient la mise sous traitement neuroleptique dans le cadre d'un épisode aigu.

Les traitements utilisés étaient l'olanzapine et la rispéridone. L'olanzapine ou la rispéridone étaient débutées de façon non randomisée, sans période de wash out, à des posologies

comprises respectivement entre 5 à 20 mg/j et 2 à 8 mg/j. La posologie quotidienne pouvait être ajustée par le clinicien tout au long de l'étude. Les monothérapies étaient privilégiées et les co-prescriptions, limitées au maximum. L'évaluation de la réponse au traitement a été faite au bout de 6 semaines et 6 mois de traitement.

V.3.2 Population

Il s'agit de patients caucasiens âgés de 18 ans et plus, présentant un diagnostic de schizophrénie selon les critères DSMIV, ayant un score total à la BPRS supérieur à 45 et un score à la PANSS supérieur à 70 lors de la visite d'inclusion. Ils n'étaient pas traités par olanzapine ou rispéridone et présentaient un état clinique justifiant l'introduction de l'un de ces deux traitements. Les patients pouvaient débiter l'étude en intra ou extra hospitalier. N'étaient pas inclus les patients présentant une résistance connue aux traitements neuroleptiques selon les critères définis par Kane (Kane 2001) soit :

Un traitement antipsychotique continu depuis 6 mois sans amélioration clinique

Au moins un essai d'antipsychotique, à une dose de 20 mg/j d'équivalent halopéridol pendant 6 semaines, pour l'épisode actuel sans succès

Aucune période de « bon fonctionnement » social durant les 24 derniers mois, malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques de classes différentes.

V.3.3 Évaluation clinique

L'évaluation clinique de référence était réalisée lors de la visite d'inclusion (J0). Les patients étaient évalués avant le début du traitement (J0) par olanzapine et rispéridone, puis après 6 semaines et 6 mois de traitement. L'amélioration clinique a également été évaluée à l'aide de la CGI et l'échelle de May et Dencker (Malm et al., 1981).

En dehors de l'évaluation psychiatrique, un examen médical standard, un bilan biologique et un électrocardiogramme étaient réalisés.

a) Critère principal d'évaluation

La réponse clinique a été évaluée par l'évolution du score de la PANSS (Total et sous scores) à 6 semaines. La réponse au traitement était définie par une diminution à J42 du score total de la PANSS supérieure ou égale à 20% ainsi qu'un score final à la BPRS (extraite de la PANSS) inférieur à 35.

b) Évaluation du diagnostic

Un entretien à l'aide de la version Française du Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) précisant l'histoire de la maladie, l'âge de début, les antécédents familiaux ainsi que les éventuelles comorbidités, notamment la prise de toxique dans le mois précédent l'inclusion, était effectuée de façon standardisée à la deuxième semaine de l'étude du fait de la difficulté de passation lors de l'inclusion. Cette interview standardisée utilisant les critères du DSMIV pour évaluer les pathologies psychiatriques permettait de confirmer le diagnostic et de préciser la forme clinique de la pathologie (Preisig et al., 1999). Durant cette interview, la durée d'évolution sans traitement, définie par le temps séparant l'apparition des premiers symptômes psychotiques de la mise en route d'un traitement spécifique adéquat (Marshall, 2005), était mesurée le plus précisément possible à partir de l'entretien et des données du dossier médical.

c) Les effets indésirables

Ils étaient détectés par des évaluations standardisées en début et fin d'étude et à l'aide de recueil exhaustifs tout au long de l'étude. Ces évaluations concernaient le poids et l'indice de

masse corporelle, la tolérance neurologique évaluée à l'aide de l'échelle des symptômes extra pyramidaux de Simpson et Angus (Simpson Angus 1970), l'échelle d'akathisie de Barnes (Barnes 2003) ainsi que l'Abnormal Inventory Movement Scale (Guy 1976). Les thérapeutiques associées introduites durant la durée de l'étude ont fait l'objet d'un recueil.

V.3.4 Biologie moléculaire

a) Prélèvements sanguins

Une prise de sang a été réalisée pour tous les sujets lors de l'inclusion, après le recueil du consentement. Les prélèvements comprenaient :

-10 ml sur tube EDTA destinés à l'extraction directe de l'ADN dont une partie était conservée par congélation. L'extraction d'ADN sur sang frais était effectuée dans le laboratoire de biologie moléculaire de l'unité INSERM 841 (équipe 15 – Psychiatrie Génétique, Pr Leboyer, Dr Jamain) à Créteil.

-10 ml sur tube hépariné pour immortalisation par la technique de gradient de Ficoll; les lymphocytes extraits étaient pour une part congelés directement en vue d'une mise en culture ultérieure et pour une autre part, mis en culture après transformation par le virus d'Epstein-Barr, en vue d'obtenir des lignées cellulaires. Une banque de cellules a été ainsi constituée à l'Hôpital Cochin (Pr Marc Delpech, Dr Dominique Recan).

b) Méthode de génotypage du Transporteur de la noradrénaline

Les deux polymorphismes du transporteur de la noradrénaline ont été étudiés par analyse directe de la séquence après PCR (Polymerase Chain Reaction).

Les amorces suivantes ont été utilisées pour amplifier un fragment de 600 paires de bases contenant le polymorphisme T-182C : 5'-ACCTGAGCTGGGGAGGGGGTC (T-182C_Forward) et 5'-GAAGCCGACTACGGACAGCAG (T-182C_Reverse).

Le fragment contenant le polymorphisme G1287A (241 paires de bases) a été amplifié avec les amorces suivantes : 5'-TCCAGGGAGACCCTAATTCC (G1287A_Forward) et 5'-TTGACTTTATTGAAATGCGGC (G1287A_Reverse).

Les deux PCR ont été effectuées dans un volume final de 20 µl contenant 40 ng d'ADN génomique, 2 µl de Tris-HCl (pH 8.3), 1.5 mM de MgCl₂, 0.2 mM de dNTP et 0.25 U de *Taq* polymerase (Invitrogen).

Pour le polymorphisme T-182C, la réaction d'amplification comprenait 35 cycles à 95°C pendant 30s, puis à 68°C pendant 30s et à 72°C pendant 45s. Pour le polymorphisme G1287A la deuxième phase des cycles était ramenée de 68°C à 57°C. Les cycles de réactions pour le séquençage ont été effectués selon les instructions du laboratoire (Applied Biosystems). L'analyse des résultats a été faite sur le séquenceur ABI Prism® 3100 (Applied Biosystems) selon les procédures recommandées.

V.3.5 Analyses statistiques

La comparaison des variables quantitatives a été effectuée à l'aide des tests de Mann-Whitney et Kruskal-Wallis. La comparaison des variables nominales a été effectuée à l'aide des tests du chi-deux pour les variables suivant une loi normale et par le test exact de Fischer pour les variables non normales. Les analyses de corrélation ont été effectuées avec la méthode paramétrique de Pearson. Toutes ces analyses ont été effectuées avec SPSS version 14.0 pour Windows. Une régression logistique a été effectuée afin d'évaluer un modèle multivarié de la prédictibilité de la réponse.

Lorsque les effectifs étaient insuffisants la probabilité exacte a été estimée en utilisant la méthode Monte Carlo (CLUMP software) (Sham et Curtis, 1995) en effectuant 10 000 simulations. Les analyses haplotypiques ont été effectuées avec le programme WHAP

(Purcell et al. 2007). L'équilibre de Hardy-Weinberg des polymorphismes étudiés a été vérifié avec le programme Sasieni package (Sasieni, 1997).

V.4 Partie 1 : clinique

Étude des critères cliniques Prédicatifs de la réponse au traitement par l'olanzapine et la rispéridone dans la schizophrénie durant un épisode aigu.

Les résultats présentés ci-dessous ont fait l'objet d'un travail accepté pour publication dans Psychiatry Research (2009)

V.4.1 Aspects spécifiques

Nous présentons ici la partie de l'étude visant à identifier des variables sociodémographiques précliniques et cliniques prédictives de la réponse au traitement par olanzapine et rispéridone (objectif secondaire).

La réponse clinique a été évaluée par l'évolution du score de la PANSS (Total et sous scores : positif, négatif, général) à 6 semaines. La réponse au traitement était définie par une diminution à J42 du score total de la PANSS supérieure ou égale à 20% ainsi qu'un score final à la BPRS (extraite de la PANSS) inférieur à 35. Afin de discuter de la stabilité des critères prédictifs en fonction de la définition de la réponse, nous avons choisi de proposer une seconde définition de la réponse, plus proche de la pratique clinique, basée sur l'échelle CGI.

La définition de la réponse selon la CGI était basée sur une réduction de la CGI-S : deux points de réduction entre J0 et J42 pour des scores initiaux compris entre 4 et 6, un point de réduction pour des scores compris entre 1 et 3 (Haro et al., 2003 ; Haro et al., 2005).

Afin d'améliorer la détection de critères cliniques dimensionnels prédictifs de la réponse nous avons utilisé l'analyse de la PANSS à 5 facteurs. Il s'agit d'une construction regroupant les informations de cette échelle en 5 facteurs. Chaque facteur est composé d'associations d'items pertinentes issues d'une analyse factorielle (Lançon et al., 1999 ; Lançon et al., 2000). Les cinq facteurs retenus dans cette étude sont le *Facteur Négatif* (N1, N2, N3, N4, N6, G7, G15, G16), le *Facteur Positif* (P1, P3, P5, P6, G1, G9, G12) le *Facteur Excitation* (P4, P7, N7, G4, G8, G14), le *Facteur Cognitif* (P2, N5, G10, G11, G5) et le *Facteur Anxiété/dépression* (G2, G3, G6) (Lançon et al., 1999).

V.4.2 Résultats

a) Description de la population

Au cours de l'étude 95 patients d'origine caucasienne présentant le diagnostic de schizophrénie selon le DSMIV ont été inclus (Tableau 7). L'âge moyen de notre population était de 33.6 ans (SD = 11.45), l'âge de début de la maladie de 23 ans (SD = 6.2), la durée d'évolution de la maladie sans traitement de 2.6 ans (SD = 4.82), le nombre d'hospitalisation précédentes de 3.27 (SD = 2.31). 69 des patients étaient des hommes (73%) ; 56 étaient traités par olanzapine (posologie moyenne 19.41mg/j ; SD 9.31), 39 par rispéridone (posologie moyenne à J42 :6.42 mg/j ; SD 4.82). Aucun patient n'est sorti en cours d'étude. 36 patients étaient traités pour un premier épisode.

38 patients ont reçu une co-prescription. 30 patients ont reçu des benzodiazépines (clonazepam et alprazolam), 21 un traitement antidépresseur (venlafaxine, escitalopram) et 7 ont reçu un thymorégulateur. Il n'y avait pas de différence entre répondeurs et non répondeurs en terme de co-prescription (P=0.31).

Le score moyen à la PANSS total était de 105.92 (SD=24), le score moyen à la CGI-S était de 5.31 (SD= 0.78) et le score moyen à la BPRS était de 60.35 (SD=13.71)

b) Analyse comparée des répondeurs/non répondeurs à J0 réponse PANSS

Avec une réponse au traitement définie par une diminution de la PANSS supérieure à 20% et un score à la BPRS < 35 à J42 on retrouve 28 (29.5%) répondeurs (R) et 67 (70.5%) non répondeurs (NR). (Tableau 7)

L'âge moyen des deux groupes à l'inclusion n'est pas différent (32.77 ans, SD = 11.93 pour les NR vs. 35.52, SD 10.16, pour les R, $P = 0.29$). L'âge de début de la maladie (21.60, SD = 4.39 vs. 25.82, SD = 8.20 ans, $P = 0.003$) ainsi que l'âge de première prescription de neuroleptiques (23.98, SD = 6.97 vs. 27.67, SD = 9.12 ans, $P = 0.04$) sont significativement plus bas pour les non répondeurs que pour les répondeurs. La durée d'évolution de la maladie sans traitement reste plus élevée pour les non répondeurs que pour les répondeurs (2.85, SD = 5.66 vs. 1.96, SD = 2.20 ans) même si cette différence n'est pas significative ($P = 0.443$). Il n'existe pas de différence significative entre répondeurs et non répondeurs en ce qui concerne le nombre d'hospitalisations préalables.

Il n'existe pas de différence significative entre répondeurs et non répondeurs en ce qui concerne les comorbidités psychiatriques et les antécédents psychiatriques familiaux.

L'analyse comparée des variables cliniques évaluées à J0 met en évidence des différences significatives entre répondeurs et non répondeurs. Les scores obtenus à l'échelle positive, générale et totale de la PANSS sont significativement plus élevés à J0 chez les non répondeurs que chez les répondeurs (Respectivement score moyen à la PANSS positive = 29.21, SD = 7.27 vs. 25.54, SD = 6.81, $P = 0.02$; Score moyen PANSS générale = 52.01, SD = 12.52 vs. 44.64, SD = 12.59, $P = 0.01$; score moyen PANSS totale = 110.31, SD = 23.50 vs. 95.39, SD = 22.07, $P = 0.005$). De même pour les scores CGI-S et BPRS (respectivement score moyen à la CGI-S = 5.42, SD = 0.79 vs. 5.04, SD = 0.69, $P = 0.03$; score moyen à la

BPRS 63.10, SD = 13.04 vs. 53.75, SD = 13.24, $P = 0.002$). L'analyse comparée des critères issus de l'analyse factorielle à J0 met en évidence une différence significative entre non répondeurs et répondeurs en ce qui concerne les scores aux facteurs *positif* et *excitation* plus élevés dans le premier groupe (respectivement score moyen au facteur positif = 30.06, SD = 6.42 vs. 26.11, SD = 6.18, $P = 0.007$; score moyen au facteur excitation = 20.49, SD = 7.31 vs. 16.04, SD = 6.84, $P = 0.007$).

On ne note pas de différence significative du body mass index entre répondeurs et non répondeurs (Body Mass Index = 23.23, SD = 2.98 vs. 24.88, SD = 4.71 kg/m²) à J0. Il n'existe pas de différence significative entre répondeurs et non répondeurs en ce qui concerne l'examen clinique neurologique à J0. Ainsi à J0 le scores moyen à l'échelle AIMS est à 1.38 (SD = 2.46), le score moyen à l'échelle Barnes est à 0.80 (SD = 1.76) et le score moyen à l'échelle Simpson et Angus est à 2.80 (SD = 3.93) pour les non-répondeurs, alors que ce score moyen est à 1.46 (SD = 3.27) à l'échelle AIMS, à 1.04 (SD = 2.14) à l'échelle Barnes et est à 1.88 (SD = 3.04) à l'échelle Simpson et Angus pour les répondeurs.

Tableau 7

Comparaison des caractéristiques sociodémographiques premorbides et cliniques à l'inclusion entre Répondeurs (PANSS 20%, BPRS < 35) et Non-Répondeurs à D42

variable	Total (N = 95)	Non-répondeurs D42 (N = 67)	Répondeurs D42 (N = 28)	Test Statistique	df	P
	Moyenne (SD/%)	Moyenne (DS/%)	Moyenne (DS/%)			
Genre (% hommes)		47 (70.1%)	22 (78.6%)	Chi ² = 0.70	68	0.400
Age (années)	33.59 (11.45)	32.77 (11.93)	35.52 (10.16)	t=-1.07	93	0.289
Âge de début de la maladie	22.99 (6.20)	21.60 (4.39)	25.82 (8.20)	t=-3.10	84	0.003*
Age première hospitalisation	25.64 (8.67)	24.48 (8.15)	27.96 (9.35)	t=-1.76	83	0.083
Age première prescription	25.10 (7.82)	23.98 (6.97)	27.67 (9.12)	t=-2.08	88	0.040*
Nombre d'hospitalisations	3.27 (2.31)	3.37 (2.50)	3.07 (1.88)	t=0.56	84	0.580
DUP (duration of untreated psychosis)	2.56 (4.82)	2.85 (5.66)	1.96 (2.20)	t=0.15	79	0.882
BMI D0	24.48 (4.38)	24.88 (4.71)	23.23 (2.98)	t=1.39	64	0.169
antécédents, tentatives de suicide	0.6 (1.970)	0.53 (1.14)	0.84 (2.98)	t=0.94	71	0.330
antécédents, pb psychiatriques familiaux	13 (15.70%)	9 (16.10%)	4 (14.80%)	Chi ² =0.02**	82	1
Antécédents dépression	32 (43.24%)	21 (43.80%)	11 (42.30%)	Chi ² =0.01	73	0.905
Antécédents dépendance alcool	12 (16.20%)	8 (16.70%)	4 (15.40%)	Chi ² =0.02**	73	1
antécédents dépendance cannabis	18 (45%)	14 (42.40%)	4 (57.10%)	Chi ² =0.51**	39	0.680
Antécédents addictions	17 (23%)	15 (31.30%)	5 (19.20%)	Chi ² = 2.59	73	0.270
PANSS positive	28.13 (7.30)	29.21 (7.27)	25.54 (6.81)	t=2.29	94	0.024*
PANSS négative	27.95 (8.83)	29.09 (8.86)	25.21 (8.27)	t=1.98	94	0.050
PANSS générale	49.84 (12.92)	52.01 (12.52)	44.64 (12.59)	t=2.61	94	0.011*
PANSS totale	105.92 (23.97)	110.31 (23.50)	95.39 (22.07)	t=2.87	94	0.005*
BPRS	60.35 (13.71)	63.10 (13.04)	53.75 (13.24)	t=3.17	94	0.002*
CGI	5.31 (0.78)	5.42 (0.786)	5.04 (0.693)	t=2.24	93	0.026*
Fact a négatif	30.93 (11.14)	32.31 (11.64)	27.61 (9.20)	t=1.90	94	0.062s
Fact b positif	28.89 (6.58)	30.06 (6.42)	26.10 (6.18)	t=2.76	94	0.007*
Fact c excitation	19.18 (7.43)	20.49 (7.31)	16.04 (6.84)	t=2.76	94	0.007*
Fact d cognitif	16.73 (3.99)	17.15 (3.77)	15.71 (4.38)	t=1.61	94	0.110
Fact e dépression	11.32 (3.99)	11.72 (4.18)	10.36 (3.67)	t=1.52	94	0.131

* P<0.05 (t-Test pour les variables quantitatives et χ^2 pour les variables qualitatives, ** test Fisher exact)

c) Analyse comparée des répondeurs/non répondeurs à J0 réponse CGI

Afin de tester la stabilité de nos critères prédictifs en fonction de la définition de réponse nous avons choisi d'étudier la prédictibilité de la réponse au traitement en choisissant une autre définition de réponse basée sur une variation de la CGI-S.

Selon cette définition de réponse on retrouve 60 non répondeurs (63%) et 35 répondeurs (37%) à J42 (Tableaux 8).

Les scores moyens obtenus à l'échelle négative, générale et totale de la PANSS sont significativement plus élevés à J0 chez les non répondeurs que chez les répondeurs (score moyen PANSS négative = 29.85, SD = 8.50 vs. 24.69, SD = 8.53, $P = 0.005$; score moyen PANSS générale = 53.38, SD = 13.07 vs. 43.77, SD = 10.26, $P = 0.0003$; score moyen total PANSS = 112.05, SD = 23.43 vs. 95.40, SD = 21.40, $P = 0.0008$). De même pour les scores BPRS (BPRS = 63.85, SD = 13.25 pour NR vs. 54.34, SD = 12.51 pour R, $P = 0.0009$). L'analyse comparée des critères issus de l'analyse factorielle à J0 met en évidence une différence significative entre non répondeurs et répondeurs en ce qui concerne les scores aux facteurs *néгатif*, *excitation* et *cognitif* (respectivement NR/R : score moyen facteur négatif = 33.43, SD = 11.37 vs. 26.63, SD = 9.44, $P = 0.0036$; score moyen facteur excitation = 20.87, SD = 7.41 vs. 16.29, SD = 6.59, $P = 0.0032$; score moyen facteur cognitif = 17.73, SD = 3.78 vs. 15.00, SD = 3.79, $P = 0.001$).

d) Effets secondaires des traitements : comparaison des répondeurs/non répondeurs à J42

On ne note pas de différence significative du body mass index entre répondeurs et non répondeurs à J42 (25.32, SD = 2.33 vs. 24.37, SD = 3.03). De même la différence de variation de poids entre répondeurs et non répondeurs n'est pas significative à J42 (0.94, SD = 1.15 vs.

0.22, SD =0.97). Enfin il n'existe pas de différence significative entre répondeurs et non répondeurs en ce qui concerne la tolérance neurologique du traitement à J42.

Tableau 8
Comparaison des caractéristiques sociodémographiques premorbides et cliniques à l'inclusion entre Répondeurs (CGI-S) et Non-Répondeurs à D42

variable	Total N = 95	Non-répondeurs D42 N = 60	Répondeurs D42 N = 35	Test statistique	df	P
	N = 95	Moyenne (SD/%)	Moyenne (DS/%)			
Genre (% hommes)		41 (68.3%)	28 (80.0%)	Chi ² =1.51	68	0.243
Age (années)	33.59 (11.45)	33.20 (11.93)	34.24 (10.73)	t=-0.42	93	0.672
Âge de début de la maladie	22.99 (6.20)	22.48 (5.83)	23.77 (6.75)	t=-0.94	84	0.349
Age première hospitalisation	25.64 (8.67)	25.40 (9.27)	26.03 (7.71)	t=-0.32	83	0.749
Age première prescription	25.10 (7.82)	24.36 (7.93)	26.36 (7.57)	t=-1.17	88	0.244
Nombre d'hospitalisations	3.27 (2.31)	3.26 (2.30)	3.28 (2.36)	t=-0.03	84	0.973
DUP (duration of untreated psychosis)	2.56 (4.82)	2.54 (3.53)	2.67 (4.19)	t=-1.18	79	0.242
BMI D0	24.48 (4.38)	24.89 (4.31)	23.48 (4.39)	t=1.23	64	0.223
antécédents, tentatives de suicide	0.6 (1.97)	0.57 (1.17)	0.73 (2.74)	t=0.04	71	0.841
antécédents, pb psychiatriques familiaux	13 (15.7%)	10 (20%)	3 (9.1%)	Chi ² =1.79	82	0.228
Antécédents dépression	32 (43.24%)	22 (51.2%)	10 (32.3%)	Chi ² =0.81	73	0.320
Antécédents dépendance alcool	12 (16.2%)	8 (18.6%)	4 (12.9%)	Chi ² =0.43	73	0.750
antécédents dépendance cannabis	18 (45%)	14 (42.4%)	4 (57.1%)	Chi ² =0.51**	39	0.680
Antécédents addictions	20 (27.03%)	11 (25.6%)	9 (27.0%)	Chi ² =0.11	73	0.795
PANSS positive	28.13 (7.30)	28.82 (7.24)	26.94 (7.34)	t=1.21	94	0.229
PANSS négative	27.95 (8.83)	29.85 (8.50)	24.69 (8.53)	t=2.85	94	0.005*
PANSS générale	49.84 (12.92)	53.38 (13.07)	43.77 (10.26)	t=3.73	94	0.0003*
PANSS totale	105.92 (23.97)	112.05 (23.43)	95.40 (21.33)	t=3.45	94	0.0008*
BPRS	60.35 (13.71)	63.85 (13.25)	54.34 (12.51)	t=3.44	94	0.0009*
CGI	5.31 (0.78)	5.35 (0.732)	5.23 (0.843)	t=0.74	93	0.463
Fact a négatif	30.93 (11.14)	33.43 (11.37)	26.63 (9.44)	t=2.99	94	0.003*
Fact b positif	28.89 (6.58)	29.55 (6.26)	27.77 (7.02)	t=1.28	94	0.205
Fact c excitation	19.18 (7.43)	20.87 (7.41)	16.29 (6.59)	t=3.02	94	0.003*
Fact d cognitif	16.73 (3.99)	17.73 (3.78)	15 (3.79)	t=3.40	94	0.001*
Fact e dépression	11.32 (3.99)	11.85 (4.40)	10.4 (3.00)	t=1.73	94	0.080

* $P < 0.05$ (t-Test pour les variables quantitatives et χ^2 pour les variables qualitatives, ** test Fisher exact)

e) Modèle de prédictibilité de la réponse : régression logistique

Nous avons réalisé une analyse par régression logistique en sélectionnant 10 variables pertinentes, ajustées sur le traitement (tableau 9). Il s'agit des variables pour lesquelles l'analyse univariée retrouvait une différence significative ($p < 0.05$) entre répondeurs et non répondeurs à J0 (âge début de la maladie, score à J0 pour PANSS totale, positive, négative et générale, score à J0 BPRS), ainsi que des variables fortement associées à la réponse dans la littérature (le genre, la durée d'évolution sans traitement, la durée d'évolution de la maladie, les comorbidités addictives). La définition de réponse au traitement retenue était une diminution de la PANSS supérieure à 20% et un score à la BPRS < 35 à J42. Nous avons utilisé une régression de type Backward (pas à pas) régression qui consiste, à partir d'un modèle saturé, en une élimination itérative progressive des variables non pertinentes.

Du fait de la colinéarité des variables « âge de première prescription » et « âge de début de la maladie » seule la variable « âge de début de la maladie » a été retenue. Les autres variables montraient un faible niveau de colinéarité.

De même, les scores des facteurs issus de l'analyse factorielle n'ont pas été retenus du fait d'une très forte corrélation retrouvée entre ces scores et les scores issus des sous dimensions de la PANSS et des fortes corrélations entre les variations de ces scores entre J0 et J42 et la variation de la PANSS. La régression logistique a été réalisée en utilisant les données issues des 95 patients ayant participé à l'étude.

De ces 10 variables seuls l'âge de début de la maladie et la durée globale de la maladie sont individuellement des critères prédictifs significatifs de la réponse/non réponse au traitement à J42 ($p < 0.05$). Les résultats statistiques pour le modèle donnent une prédictibilité de réponse assez bonne mais non optimale ($\chi^2 = 22.705$, $df = 11$, $p < 0.05$; Nagerlkerke $R^2 = 0.281$).

Table 9
Analyse par régression logistique (Backward) des variable pertinentes (ajusté sur le traitement) comparant répondeurs (PANSS 20%, BPRS < 35) et non répondeurs à D42

Paramètre	df	Paramètre estimé	Erreur Standard	Wald Chi 2	Pr > Chi 2
Intercept	1	2.0330	3.6156	0.3162	0.5739
PANSS positive D0	1	-0.2053	0.1056	3.7798	0.0519
PANSS negative D0	1	-0.0186	0.0571	0.1059	0.7449
PANSS générale D0	1	-0.0888	0.0813	1.1949	0.2743
PANSS totale D0	1	-0.4980	0.5787	0.7405	0.3895
BPRS D0	1	0.1930	0.1134	2.8956	0.0888
Genre	1	-0.4834	0.4667	1.0728	0.3003
Age de début de la maladie	1	-13.7145	5.9665	5.2834	0.0215*
durée globale de la maladie	1	-13.8198	6.0214	5.2676	0.0217*
Comorbidité addictive	1	-0.0208	0.3830	0.0030	0.9567
DUP	1	0.1680	0.4641	0.1310	0.7174
Olanzapine Risperidone	1	0.7712	0.3608	4.5695	0.0325

AIC = 103.259; SC = 137.199; -2Log = 73.259; R2 (Nagelkerke) = 0,281; R² = 0,378. *P < 0.05; χ^2 = 22.705; df = 11

f) Réponse à J 180

Les données concernant la réponse à J180 ne permettent pas une analyse statistique fiable permettant de comparer répondeurs et non répondeurs, car seulement 24 patients étaient alors encore présents dans l'étude dont 23 répondeurs au traitement. Toutefois le score moyen à J0 à la PANSS négative, générale ou totale est significativement plus bas pour les répondeurs à J180 que pour les patients perdus de vue (respectivement score moyen à la PANSS négative = 21.67, SD = 6.05 vs 30.07, SD = 8.63, $P = 0.001$; score moyen PANSS générale = 40.33, SD = 8.09 vs. 53.06, SD = 12.70, $P = 0.001$; score moyen PANSS totale = 88.50, SD = 13.62 vs. 111.80, SD = 23.90, $P = 0.001$). De même pour les scores BPRS (moyenne = 51.13, SD = 8.60 vs. 63.47, SD = 13.76V, $P = 0.001$)

V.4.3 Discussion

Dans cette étude prospective nous avons montré que plusieurs variables cliniques ou « précliniques » étaient associées à la réponse au traitement à 6 semaines. Sur 10 variables considérées comme pertinentes à la lumière de la littérature et sur la base de notre analyse univariée, seulement l'âge de début de la maladie et la durée totale de la maladie apparaissent comme des critères prédictifs de la réponse au traitement à 6 semaines.

Contrairement aux données concernant les neuroleptiques conventionnels (Navarro et al., 1996; Goldstein 1998) mais en accord avec les résultats portant sur les antipsychotiques de seconde génération (Lane et al., 2002a; Crespo-Facorro et al., 2007) nous n'avons pas retrouvé une influence du genre sur la réponse. De plus, l'âge et le nombre d'hospitalisations antérieures ne semblent pas influencer la réponse au traitement en accord avec Lane et coll. (2002a).

En ce qui concerne l'âge de début de la maladie, notre étude confirme des résultats antérieurs obtenus avec des patients souffrant de schizophrénie et traités par des neuroleptiques conventionnels (Van Kamen et al., 1996) ou de seconde génération (Crespo-Facorro et al., 2007) en désaccord avec d'autres résultats (Lane et al., 2002a). Crespo-Facorro et coll. (2007) ont mis en évidence dans une étude récente incluant 172 patients durant un premier épisode de la maladie (les formes affectives étaient exclues) que la réponse aux traitements neuroleptiques atypiques dépendait de l'âge de début de la maladie, illustrant l'impact de la progression morbide de la maladie sur la réponse au traitement, durant l'adolescence. Plusieurs auteurs ont montré que la progression clinique de la schizophrénie était associée avec une perte progressive de substance grise et un élargissement des ventricules cérébraux (Lieberman et al, 2001; Ho et al, 2003). Cette dégénérescence progressive, sous tendue en partie par des prédispositions génétiques (Cannon 1998), pourrait conduire à une altération progressive de la réponse aux neuroleptiques atypiques ou conventionnels (Lieberman 1999).

Les phases actives de la maladie pourraient en particulier s'avérer délétères et jouer un rôle particulier dans le processus de « neuronal sensitisation » (Loebel et al., 1992; Szymanski et al., 1996; Lieberman 1999) conditionnant la réponse au traitement. L'analyse issue de la régression logistique confirme partiellement cette hypothèse en montrant que ce sont les patients les plus anciennement et les plus précocement atteints qui sont les moins bons répondeurs au traitement. Pour Lieberman (1999) toutes les phases non traitées de la maladie seraient préjudiciables et le temps cumulé global de phases actives non traités au cours du temps serait plus délétère que le nombre total de rechutes (qui ne diffère pas entre répondeurs et non répondeurs dans notre étude). Plus ces phases actives durent, lors d'un premier épisode ou lors d'une rechute, plus elles semblent délétères.

Finalement un traitement précoce au cours de chaque épisode conditionnerait non seulement la réponse au traitement au cours de cet épisode mais également le pronostic évolutif global de la maladie. En ce sens, deux revues récentes de la littérature ont conclu que la durée d'évolution de la schizophrénie avant traitement (Duration of Untreated Psychosis ou DUP), qui constitue la première phase active de la maladie, pourrait modifier le pronostic. Ces deux revues ont mis en évidence une corrélation entre la durée d'évolution sans traitement et la non réponse au traitement (Perkins et al., 2005; Marshall et al., 2005). Plusieurs auteurs avaient montré qu'une durée d'évolution sans traitement courte était prédictive d'une bonne réponse au traitement (Loebel et al., 1992; Drake et al., 2000; Perkins et al., 2004), ce que nous n'avons pas retrouvé dans notre travail à l'instar d'autres équipes (Ho et al., 2000; Craig et al., 2000; Verdoux et al., 2001). Le fait de ne pas avoir retrouvé clairement une association entre DUP et mauvaise réponse au traitement dans notre étude pourrait trouver, à nos yeux, deux explications. D'une part, l'évaluation rétrospective précise de la DUP est souvent difficile. D'autre part, les patients présentant une DUP courte seraient moins fréquemment recrutés dans les études incluant des patients ayant présenté plusieurs épisodes (Mc Glashan 1999).

Cependant une association significative entre la DUP et le fonctionnement prémorbide ou encore l'âge précoce de la maladie a été retrouvé (Verdoux et al., 1998) et l'association entre la DUP et la mauvaise réponse au traitement ne refléterait alors rien de plus que le retard d'accès au traitement liés à ces deux facteurs associés eux mêmes à une mauvaise réponse au traitement. Ainsi, lors de l'analyse à l'aide de la régression logistique l'impact de la DUP pourrait être moins important puisque d'autres variables sont prises en compte.

Notre population est constituée de patients très symptomatiques puisque le score moyen à l'échelle PANSS totale, et à la CGI-S lors de l'inclusion est globalement plus élevé que dans plusieurs études du même type : Le score moyen à la PANSS et à la CGI-S dans six principales récentes études, analysant la réponse au traitement neuroleptique dans les phases aiguës de la maladie (Leucht et al., 2005a), est respectivement de 94 (SD 19) et de 4.8 (SD 0.9), alors qu'il est de 105.92 (SD 24) et 5.31 (SD 0.78) dans notre étude. Le score à la BPRS dans notre étude (60.35 SD 13.71) correspond à un score plutôt élevé par rapport au score à cette échelle retrouvé dans d'autres études (Leucht et al., 2005b). L'inclusion de patients en rechute, peut-être plus sévèrement atteints de part l'évolution morbide de la pathologie au cours du temps, pourrait expliquer cette majoration symptomatique par rapport aux études incluant principalement des patients primo épisode. Ainsi, dans cette étude incluant des patients en phase aigue, des patients chroniques, ainsi que des patients sévèrement atteints nous avons confirmé l'influence de la durée globale d'évolution de la maladie dans la réponse au traitement neuroleptique déjà observée dans d'autres études (Van Kamen et al., 1996; Lieberman et al. 2001; Crespo-Facorro et al., 2007).

L'analyse univariée des critères cliniques révèle que les patients les plus symptomatiques à la PANSS ou à la CGI sont ceux qui répondent le moins bien au traitement neuroleptique atypique, alors que l'analyse multivariée (régression logistique) ne retrouve pas cet effet. Stern et al., (1993) lors d'une revue effectuée sur 7 publication réalisées entre 1985 et 1993

ont montré un lien entre la gravité de la maladie avant mise sous traitement et le bon pronostic quant à la réponse aux traitements neuroleptiques conventionnels. Plus récemment, d'autres auteurs ont pu relier cette gravité initiale à un pronostic défavorable (Mc Evoy et al., 1991 ; Robinson et al., 1999 ; Hatta et al., 2003). La disparité de ces résultats tient à l'hétérogénéité des populations incluses selon les études. Elle dépend également de l'évolution des outils de mesure et à l'évolution de la définition de la réponse au cours du temps. Dans notre étude, les critères cliniques prédictifs de la réponse au traitement varient selon le type de définition de la réponse utilisée et ne « résistent » pas à l'analyse multivariée. Van Kamen et coll. (1996) avaient déjà souligné la variabilité des critères de prédictibilité de la réponse en fonction de la définition de la réponse choisie dans une cohorte de 35 patients souffrants de schizophrénie en phase aiguë, traités par halopéridol. Cette hétérogénéité rend compte de la difficulté à mesurer précisément les critères cliniques et de l'évolution des outils utilisés à cet effet (Leucht et al., 2006; Emsley et al., 2003).

Notre étude comporte plusieurs limites méthodologiques. En premier lieu, l'absence d'informations exhaustive sur la nature des traitements antérieurs et plus généralement sur les variables prémorbides constitue un biais important. Ensuite, la taille limitée de notre population étudiée (et la sur représentation masculine) pourrait expliquer le déficit de résultats par rapport aux données préexistantes en ce qui concerne l'influence du genre et des pathologies psychiatriques pré morbides sur la réponse au traitement (Navarro et al., 1996, Goldstein, 1998). Par ailleurs, notre population était constituée à la fois de patients présentant un premier épisode et de patients présentant de multiples épisodes ce qui limite l'analyse de l'ensemble des résultats. De plus, la dispensation non contrôlée des traitements ne nous a pas permis d'extraire des critères prédictifs liés à chacun des traitements. Enfin l'influence des traitements associés sur la réponse au traitement neuroleptique n'est pas claire malgré

l'absence de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne ces co-prescriptions.

L'ensemble de ces résultats témoigne de l'apport limité des critères cliniques dans le but de prédire la réponse au traitement neuroleptique. Certes la recherche de ces critères cliniques doit être poursuivie en ce qui concerne les neuroleptiques atypiques mais d'autres voies doivent être explorées. La recherche de critères prédictifs plus valides devra en particulier reposer sur l'approche pharmacogénétique (Malhotra et al., 2004).

V.5 Partie 2 : Pharmacogénétique

Pharmacogénétique de la réponse aux traitements antipsychotiques atypiques implication du gène du transporteur de la noradrénaline.

Les résultats présentés ci-dessous ont fait l'objet d'un travail publié dans American Journal of Medical Genetics, part B ,Neuropsychiatric Genetics (2008)

V.5.1 Aspects spécifiques

Nous présentons ici la partie de l'étude concernant les critères prédictifs pharmacogénétiques de la réponse au traitement (objectif principal). Nous avons effectué une étude d'association entre les deux polymorphismes du gène SLC6A2 étudiés par Yoshida et collaborateurs (2004) et la réponse au traitement dans la cohorte de patients schizophrènes caucasiens évalués prospectivement et traités par les deux traitements antipsychotiques atypiques les plus prescrits en France : l'olanzapine et la rispéridone. Le polymorphisme G1287A du gène du NET est le seul polymorphisme exonique fréquent connu dans ce gène (Stober et al., 1996). Le polymorphisme T-182C se situe dans la région promotrice du gène (Zill et al., 2002) et pourrait de ce fait altérer l'expression du gène du NET.

V.5.2 Résultats

75 patients atteints de schizophrénie (DSMIV) ont été inclus prospectivement dans l'étude (51 hommes, 24 femmes, âge à l'inclusion: 32.8 ans (SD= 10.4). Cette taille d'échantillon a une puissance de 65% pour repérer un effet génétique avec un odds ratio de 2,5 pour des polymorphismes avec une fréquence de l'allèle mineur de 25% ou plus.

Trente deux patients ont été traités par rispéridone et 43 ont reçu un traitement par olanzapine. Les traitements étaient prescrits de façon non randomisée, au choix du prescripteur. La plupart des patients présentaient une atteinte sévère. En effet le score moyen à l'inclusion pour la PANSS totale était de 103 (SD=23), et les sous-scores moyens étaient respectivement de 27.35 (SD= 7) pour le sous-score positif, 27.48 (SD= 8) pour le sous-score négatif et 48.17 (SD= 13) pour le sous-score général.

La majorité des patients était non répondeur au traitement. 51(68%) patients n'ont pas répondu à leur traitement par rispéridone ou olanzapine après 6 semaines (Tableau 10).

Tableau 10 : Caractéristiques cliniques de la population (N = 75)

Sex ratio (h/f)	51/24
Age à l'inclusion	32.8 ± 10.4 ans
Traitement (olanzapine/ rispéridone)	43/32
Score PANSS totale	103 ± 23
Score PANSS positive	27.35 ± 7
Score PANSS négative	27.48 ± 8
score PANSS générale	48.17 ± 13
Répondeurs/Non-répondeurs	24/51

Dans cette population la distribution génotypique respectait l'équilibre de Hardy-Weinberg pour les deux polymorphismes étudiés ($p=0.76$ pour le polymorphisme G1287A et $p=0.14$ pour le polymorphisme T-182C). Les fréquences alléliques retrouvées étaient en accord avec les fréquences alléliques décrites pour la population CEPH dans le projet HapMap International pour le polymorphisme G1287A (31% vs 40% pour l'allèle A) et pour le polymorphisme T-182C (24% vs 26% pour l'allèle C) (The International Hap Map Consortium, 2003).

Aucune différence significative pour la distribution génotypique ou les fréquences alléliques des deux polymorphismes étudiés n'a été retrouvée lors de la comparaison des répondeurs et des non-répondeurs au traitement. Pour le polymorphisme G1287A ($p=0.24$ pour le génotype et $p=0.10$ pour les allèles) et pour le polymorphisme T-182C ($p=0,64$ pour le génotype et $p=0.34$ pour les allèles) (Tableau 11).

Tableau 11: Fréquences allélique et génotypique des polymorphismes T-182C et G1287A du gène du transporteur de la noradrénaline chez les répondeurs et non-répondeurs au traitement par antipsychotique atypique

T-182 C	Génotypes n (%)				p	Fréquences alléliques n (%)		
	T/T	T/C	C/C			T	C	p
Répondeurs (n=24)	13 (54.2)	10 (41.6)	1 (4.2)		0.64	36 (75)	12 (25)	0.34
Non-répondeurs (n=49)	22 (44.9)	22 (44.9)	5 (10.2)			66 (67.3)	32 (32.7)	
G 1287 A	G/G	G/A	A/A	p	G	A	p	
Répondeurs (n=24)	11 (45.8)	10 (41.6)	3 (12.6)	0.24	32 (66.6)	16 (33.4)	0.10	
Non-répondeurs (n=51)	34 (66.7)	13 (25.5)	4 (7.8)		81 (79.4)	21 (20.6)		

Aucune association n'a été constatée entre ces deux polymorphismes et le pourcentage de diminution du score total et des sous-scores négatif et général de la PANSS.

En revanche, *l'amélioration du sous-score positif de la PANSS* était significativement ***plus important chez les patients homozygotes pour l'allèle A1287*** que chez les hétérozygotes et les homozygotes G1287 ($p=0.026$, tableau 12). A l'inverse, le groupe de patients ***homozygotes pour l'allèle C-182*** avait une ***amélioration significativement plus faible du sous-score positif de la PANSS*** que les patients hétérozygotes et homozygotes pour l'allèle T-182 ($p=0.019$, tableau 12). Ces associations n'étaient plus significatives après correction de Bonferroni pour les tests multiples.

Les deux polymorphismes analysés dans cette étude étaient en déséquilibre de liaison modéré selon l'estimation faite avec le programme HaploView 3.32 ($D' = 0,59 [0,16 - 0,82]$), nous avons donc effectué une analyse haplotypique de ces deux polymorphismes. Aucune association n'a été trouvée pour les 4 haplotypes possibles quel que soit le phénotype envisagé (réponse au traitement, pourcentage de diminution du score total de la PANSS, pourcentage de diminution des sous-score positif, négatif et général de la PANSS).

Tableau 12 : Variation (Δ) du score total de la PANSS et de ses sous-scores (Positif, Négatif, Général) associés aux polymorphismes T-182C et G1287A du gène du transporteur de la noradrénaline dans une cohorte de 75 patients schizophrènes traités par olanzapine et rispéridone

	T -182 C				G 1287 A			
	C/C (N=6)	C/T (N=32) + T/T (N=35)	p	p*	A/A (N=7)	A/G (N=23) + G/G (N=45)	p	p*
PANSS ($\Delta\%$)	14.00 \pm 10	26.37 \pm 17	0.088	0.7	33.88 \pm 17	24.41 \pm 17	0.18	1
PANSS positive ($\Delta\%$)	14.46 \pm 9	34.55 \pm 22	0.019	0.15	50.03 \pm 14	30.94 \pm 22	0.026	0.2
PANSS négative ($\Delta\%$)	16.71 \pm 13	20.47 \pm 19	0.55	1	28.55 \pm 22	19.26 \pm 18	0.21	1
PANSS général ($\Delta\%$)	12.37 \pm 11	23.16 \pm 20	0.16	1	24.36 \pm 27	22.08 \pm 19	0.84	1

p* : p après correction de Bonferroni pour tests multiples.

V.5.3 Discussion

Cette étude d'une cohorte de 75 patients schizophrènes évalués prospectivement, apporte des arguments en faveur d'une association entre deux polymorphismes du gène codant pour le NET et la variation de la symptomatologie psychotique sous traitement antipsychotique atypique. Cette association à la limite de la significativité semble spécifique du sous-score positif de la PANSS. Contrairement à une étude précédente (Chang et al., 2007), dans cette population les deux polymorphismes étudiés sont en déséquilibre de liaison modéré. Malgré cela l'analyse haplotypique effectuée n'a pas apporté d'information complémentaire.

Cette cohorte de patients schizophrènes recrutés successivement dans trois hôpitaux universitaires présente une symptomatologie plus sévère que celle rapportée dans la plupart des essais cliniques publiés. Ceci doit expliquer en partie la plus faible proportion de bons répondeurs comparée à celles rapportées dans les essais cliniques à court terme classiques (Freedman 2003). On peut penser que cette cohorte est plus représentative de la population de patients schizophrènes décompensés rencontrés classiquement en pratique clinique que les cohortes évaluées dans les essais cliniques, ce qui renforce les conclusions obtenues.

Les principales limites de cette étude sont le nombre de patients inclus dans la cohorte et l'absence de contrôle des co-prescriptions puisque seule la prescription d'autres antipsychotiques était contre-indiquée. Des études de réplication dans des cohortes plus larges sont nécessaires pour confirmer ce résultat.

Svensson (2003) suggère que la spécificité clinique des antipsychotiques dits atypiques pourrait être due à leur effet sur la transmission sérotoninergique (action sur les récepteurs 5HT_{2A}) et sur la transmission noradrénergique (action sur les récepteurs α_1 et α_2 -adrénergique). L'olanzapine et la rispéridone sont tous les deux antagonistes des récepteurs α_1 et α_2 -adrénergique. Le blocage des récepteurs α_1 adrénergiques pourrait aider à diminuer

la réponse du système dopaminergique meso-limbique à différentes stimulations. Ce blocage pourrait ainsi avoir un effet antipsychotique en participant au contrôle des symptômes positifs dont la survenue est liée au dysfonctionnement des voies dopaminergiques meso-limbiques.

Les deux polymorphismes du NET que nous avons étudié pourraient faire varier cet effet en modifiant l'activité du transporteur de la noradrénaline également impliqué dans la modulation dopaminergique mesolimbique.

Nos résultats suggèrent que ces polymorphismes sont spécifiquement impliqués dans la variation des symptômes positifs chez les patients schizophrènes. Le polymorphisme T-182C est localisé en amont du point d'initiation de transcription probablement dans la région promotrice du gène SLC6A2. Ce polymorphisme pourrait donc modifier le niveau de transcription du gène et ainsi augmenter l'efficacité du traitement. L'évaluation du niveau de transcription en fonction du génotype chez des patients avec et sans traitement par olanzapine ou rispéridone et chez des témoins non-traités est nécessaire afin de mieux comprendre ce phénomène. L'allèle A1287 entraîne également une modification de la réponse au traitement. Ce polymorphisme est synonyme (le codon change, sans que l'acide aminé codé ne change), ce qui suggère qu'il est probablement en déséquilibre de liaison avec le polymorphisme directement impliqué dans la réponse au traitement antipsychotique. Le polymorphisme G1287A est situé dans l'exon 9 du gène. Cet exon code un domaine non caractérisé de la protéine situé entre deux domaines trans-membranaires. Il est donc possible que cet exon, ou un exon proche, modifie l'affinité ou le transport des neurotransmetteurs. Là aussi des explorations complémentaires de la fonctionnalité de la région de l'exon 9 sont nécessaires. Ces résultats pourraient aider, dans le futur, à mieux comprendre les mécanismes en jeux dans la réponse au traitement antipsychotique en particulier en termes d'efficacité sur les symptômes positifs.

VI. DISCUSSION

La schizophrénie reste marquée par un pourcentage de non réponse ou de réponse partielle au traitement représentant 40 à 50% des cas au cours de la maladie (Tandon et al., 2008). Le pourcentage d'échec au traitement en phase aigue reste encore très élevé (Freedman 2005, Gardner 2005, Lieberman 2005). Seulement 60-70% des patients montreraient une réduction cliniquement significative de leur symptomatologie psychotique au cours d'un premier épisode de la maladie et à peine 50% lors de récurrences (Liebermann et al., 1996 ; Crespo Facorro et al., 2007) sans que l'on soit capable de prédire le risque de non réponse en fonction du traitement choisi.

Le pronostic de la maladie a toujours été envisagé de façon péjorative bien que les traitements neuroleptiques aient pu modifier considérablement l'évolution déficitaire du trouble. Selon les auteurs les formes cliniques de la maladie étaient associées à des modalités évolutives spécifiques. L'apport des études catamnétiques a permis d'admettre que, dans un certain nombre de cas, l'évolution du trouble pouvait être favorable et même indépendamment de l'introduction d'un traitement neuroleptique. Ces données ont du être toutefois pondérées du fait d'observations rétrospectives et de critères diagnostiques ayant évolués au cours du temps.

Différents critères pronostiques ont pu être dégagés en ce qui concerne l'évolution de la maladie (Llorca 2001). En ce qui concerne les facteurs extrinsèques, on citera le genre, l'éducation, le statut socio économique, l'entourage familial et en particulier son niveau d'expression émotionnelle. En ce qui concerne les facteurs liés à la maladie, on citera la durée d'évolution de la maladie avant traitement, l'âge de début de la maladie, les conduites

addictives associées, le mauvais fonctionnement prémorbide et la prédominance de symptômes négatifs au début des troubles. Plusieurs auteurs ont tentés d'approcher l'interrelation entre ces différents facteurs grâce à des techniques d'analyses statistiques spécifiques et ont montrés l'importance de l'environnement et des caractéristiques prémorbide (Lenior et al., 2005).

D'une façon générale, dans le cas d'un trouble dont le niveau d'appréhension est clinique, le repérage de critères pronostiques évolutifs est moins fiable que dans les cas où l'utilisation de données anatomopathologiques est possible. Dans le cas de la schizophrénie l'apport de techniques statistiques, couplées à la puissance des traitements informatiques, a permis de développer des approches dimensionnelles de la maladie plus pertinentes en terme d'appréhension de l'évolution du trouble. Ainsi, des regroupements symptomatiques issus de l'analyse factorielle, rendant compte d'une homogénéité et d'une corrélation entre les facteurs symptomatiques identifiés, étaient plus à même de permettre la constitution de groupes homogènes de patients, à la fois d'un point de vue clinique et étiopathogénique. Dès lors, l'étude du pronostic et en particulier en ce qui concerne la réponse au traitement (interférant plus directement avec le processus neurobiologique à l'origine du trouble) pouvait s'opérer.

L'évolution en parallèle d'une approche catégorielle et d'une approche dimensionnelle de la maladie a permis d'harmoniser les différents travaux sur la réponse aux traitements ainsi que la comparaison des résultats obtenus. Tout d'abord en ce qui concerne le diagnostic, l'approche catégorielle tentant à la fois de faire le lien entre les aspects cliniques et évolutifs de la maladie a été retenue de façon consensuelle au niveau internationale (DSMIV). Ensuite, les outils dimensionnels développés, en particulier la BPRS et la PANSS, ont contribué au développement de la recherche clinique en ce qui concerne la réponse au traitement. Elles ont également permis de mieux cerner d'un point de vue quantitatif les notions de réponse au

traitement et de rémission. L'utilisation de la CGI permet une mesure de la gravité de la maladie et de la réponse au traitement plus réaliste c'est-à-dire plus proche de la pratique clinique. Toutefois, ces échelles présentent des limites et en particulier elles ne doivent pas dispenser de l'évaluation des caractéristiques environnementales associées à la maladie et devraient être associées à d'autres instruments (qualité de vie). Enfin, elles n'auraient que peu contribué à explorer la maladie dans le domaine de l'étiologie et du pronostic Mortimer (2007).

Les neuroleptiques atypiques représentent aujourd'hui le traitement de première intention dans la schizophrénie (WFSBP, Falkai et al., 2005) mais de récentes études (Lieberman, 2005) ont remis en question la suprématie relative de ces molécules. Ainsi, aujourd'hui, le choix du traitement neuroleptique bien que guidé par un ensemble de recommandations reste du domaine empirique essai/erreur. La connaissance de critères prédictifs de la réponse au traitement pourrait permettre de rendre ce choix moins aléatoire.

Afin d'améliorer les connaissances sur les critères prédictifs de la réponse au traitement deux pistes principales ont pu être explorées : la recherche clinique explorant les critères pré cliniques et cliniques associés à la réponse et la recherche pharmacogénétique.

Des facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse au traitement ont été décrits principalement chez des patients traités par des neuroleptiques conventionnels. On peut citer les antécédents familiaux de pathologie mentale, le genre (homme), l'âge de début précoce de la maladie, le nombre d'hospitalisations et de rechutes, la durée d'évolution de la maladie sans traitement ou DUP, ainsi que les comorbidités psychiatriques comme critères de mauvais pronostic.

Pour les critères cliniques, la sévérité de l'atteinte en phase aiguë, la symptomatologie négative, ou bien des altérations cognitives ont été associées à un défaut de réponse.

Concernant les facteurs prédictifs de la réponse au traitement pour les antipsychotiques de seconde génération, il existe un certain nombre de données, globalement peu concluantes (Lane et al., 2002a, Crespo-Facorro et al. (2007).

En ce qui concerne les critères prédictifs pharmacogénétiques, après un apport décevant de l'approche pharmacocinétique, bon nombre d'études (Arranz et DeLeon 2007) se sont penchées sur la recherche d'associations entre la réponse au traitement et les polymorphismes des gènes codant pour les récepteurs des systèmes dopaminergiques [TaqI (Allèle1, Allèle 2) et -141C insertion/délétion (-141CIns/Del) pour le gène du récepteur D2, 48-bp VNTR DRD4 du D4 et BalI (ou Ser9Gly) du D3] et serotoninergiques (His452Tyr et T102C pour le gène du récepteur 5HT2A, Cys23ser du 5HT2C et 5-HTTLPR L/S du transporteur). Les résultats sont disparates et souvent contradictoires. La plupart de ces études ne se conforment pas aux recommandations concernant les études de pharmacogénétique (Rietschel et al., 1999). Ainsi, la plupart de ces études sont rétrospectives et l'évaluation de la réponse n'est pas standardisée. Par ailleurs, pour la plupart ces études se sont intéressées à la réponse à la clozapine chez des patients présentant des schizophrénies résistantes.

Au cours d'une étude prospective, portant sur 95 sujets d'origine Caucasienne souffrant de schizophrénie, nous avons tenté de dégager des critères prédictifs de la réponse au traitement neuroleptique de seconde génération (olanzapine et risperidone). L'objectif principal de notre recherche était d'étudier le profil génétique des répondeurs et non répondeurs à l'olanzapine et à la rispéridone en comparant les distributions alléliques de différents gènes candidats en

particulier le gène du transporteur à la noradrénaline. L'objectif secondaire de l'étude était de mettre en évidence des critères cliniques prédictifs de la réponse au traitement.

Dans cette étude prospective, nous avons montré tout d'abord que les patients les plus symptomatiques à la PANSS ou à la CGI sont ceux qui répondent le moins bien au traitement neuroleptique à 6 semaines. Sur 10 variables considérées comme pertinentes à la lumière de la littérature et sur la base de notre analyse univariée, seulement l'âge de début de la maladie et la durée totale de la maladie apparaissent comme des critères prédictifs de la réponse au traitement à 6 semaines. En ce qui concerne l'âge de début de la maladie, notre étude confirme des résultats antérieurs (Van Kamen et al., 1996 ; Crespo-Facorro et al., 2007) en désaccord avec d'autres résultats (Lane et al., 2002a). En ce qui concerne la durée globale de la maladie, ces résultats peuvent être mis en parallèle d'hypothèses neuro-physiopathologiques sur la progression de la maladie au long cours (Lieberman 1999).

Nous avons également étudié l'implication de variants génétiques du transporteur de la noradrénaline, inhibé par l'olanzapine et la rispéridone, dans l'efficacité des traitements antipsychotiques. Nous avons observé l'implication de deux polymorphismes de ce transporteur dans la décroissance des symptômes positifs sous traitement. L'amélioration du sous-score positif de la PANSS était significativement plus importante chez les patients homozygotes pour l'allèle A1287 que chez les hétérozygotes et les homozygotes G1287. A l'inverse, le groupe de patients homozygotes pour l'allèle C-182 montrait une amélioration significativement plus faible du sous-score positif de la PANSS que les patients hétérozygotes et homozygotes pour l'allèle T-182. Le blocage des récepteurs α_1 adrénergiques pourrait aider à diminuer la réponse du système dopaminergique meso-limbique à différentes stimulations. Ce blocage pourrait ainsi avoir un effet antipsychotique en participant au contrôle des

symptômes positifs dont la survenue est liée au dysfonctionnement des voies dopaminergiques meso-limbiques. Les deux polymorphismes du NET que nous avons étudié pourraient faire varier cet effet en modifiant l'activité du transporteur de la noradrénaline également impliqué dans la modulation dopaminergique mesolimbique.

L'ensemble de ces résultats témoigne de l'apport limité des critères cliniques dans le but de prédire la réponse au traitement neuroleptique. Cependant, la recherche de ces critères cliniques doit être poursuivie en ce qui concerne les neuroleptiques atypiques. Ceci sous entend de réaliser des observations cliniques au long court et de favoriser des approches « réalistes », c'est-à-dire proches de la clinique quotidienne. Ceci, en conservant une méthodologie rigoureuse mais plus soucieuse de la prise en compte de déterminants subjectifs de l'évolution sous traitement et encore trop peu évalués dans les études cliniques (qualité de vie, relation à l'environnement, support familial et communautaire). Il faudra en particulier envisager le développement de nouveaux outils qualitatifs et quantitatifs explorant la réponse et la rémission sous traitement.

Le développement de marqueurs biologiques fiables, que constitue l'approche pharmacogénétique, ouvre une voie sans précédent dans le domaine de la recherche sur la pathologie mentale. Ainsi au-delà de l'étude de la réponse aux traitements, elle apporte des contributions dans la recherche étiopathogénique de la maladie. Ainsi, nous avons étudié l'ensemble des variants alléliques du cytochrome P450 2D6 par une technique Amplichip dans cette cohorte de patients schizophrènes comparée à une cohorte de témoins. L'allèle CYP2D6*2 était fortement associé à un effet protecteur vis à vis de la schizophrénie. [*Article soumis à The Pharmacogenomics Journal: Cytochrome P450 2D6 and schizophrenia. Is the*

*frequent CYP2D6*2 allele protective? A Méary, M.A. Lorient, G. Brousse, A. Szöke, F. Schürhoff, M. Grenier, C. Lancon, PM. Llorca, F. Broly, P Beaune, M Leboyer].*

Notre travail comporte un certains nombre de limites méthodologiques. Tout d'abord la taille limitée de notre population étudiée (et la sur représentation masculine) pourrait expliquer le déficit de résultats cliniques mais limite également l'approche pharmacogénétique. Par ailleurs, le caractère hétérogène de notre population, qui était constituée à la fois de patients présentant un premier épisode et de patients présentant de multiples épisodes limite l'analyse de l'ensemble des résultats. De plus, l'absence d'informations exhaustive sur la nature des traitements antérieurs, ainsi que la présence de traitements associés constitue une limite importante dans la recherche d'un lien entre la réponse aux traitements neuroleptiques atypiques et des variables cliniques ou génétiques. Des études de réplication dans des cohortes plus larges sont nécessaires pour confirmer ce résultat.

La recherche en pharmacogénétique devrait permettre un jour de développer des tests prédictifs de l'efficacité ou de la tolérance des antipsychotiques dans la schizophrénie. Cette perspective sera envisageable si les études appliquent des critères méthodologiques stricts. D'importantes avancées sont encore nécessaires avant d'envisager l'utilisation de l'outil pharmacogénétique en pratique quotidienne. On peut s'attendre toutefois à disposer de données assez rapidement utilisables en ce qui concerne la tolérance au traitement, ce qui permettrait un choix thérapeutique rationnel et un recours aux neuroleptiques conventionnels mieux contrôlé.

Dans le domaine de la compréhension de la maladie et de l'élaboration de nouvelles pistes thérapeutiques, et, pourquoi pas, dans l'éclaircissement des hypothèses physiopathologiques,

la pharmacogénétique offre des perspectives intéressantes. Le développement de cet outil ne peut être envisageable qu'à partir d'un support constitué d'équipes pluridisciplinaires associant cliniciens, pharmacologues et généticiens.

VII. CONCLUSION

Dans ce travail, nous nous sommes attachés à explorer les critères précliniques cliniques et pharmacogénétiques associés à la réponse au traitement neuroleptique atypique dans la schizophrénie. En confrontant nos résultats aux données de la littérature nous avons confirmé que l'âge précoce du début de maladie était un critère de mauvaise réponse au traitement neuroleptique atypique. Du point de vue de l'approche pharmacogénétique, notre travail a permis d'explorer l'implication des polymorphismes des gènes codant pour le transporteur à la noradrénaline dans la réponse aux traitements neuroleptiques atypiques.

C'est clairement l'approche pharmacogénétique, du point de vue pharmacodynamique, qui ouvre des perspectives majeures en termes de recherche de critères prédictifs de la réponse aux traitements neuroleptiques. Elle pourrait permettre, à l'avenir, de disposer de connaissances supplémentaires guidant le choix thérapeutique pour peu que l'on puisse déterminer facilement le profil génétique du patient. Dans cette approche, la connaissance de critères prédictifs de la non tolérance au traitement est une autre voie qu'il est essentiel d'explorer, la survenue d'effets secondaires constituant un motif majeur d'arrêt du traitement par arrêt de l'observance ou bien sur décision concertée entre le patient et son thérapeute.

Certes, l'abord thérapeutique de la maladie ne se cantonne pas dans une perspective génétique. Ce sont les apports croisés de la biologie et de la neuropsychologie qui permettront de progresser dans le traitement de la maladie. Ces démarches sont complémentaires. Depuis plus d'un siècle la schizophrénie ou les schizophrénies constituent un champ vaste de la pathologie mentale. Vaste, mais suffisamment cohérent pour que le concept n'ait pas volé en éclat. Cette unicité de champ pourrait supposer des substratum causaux communs, alors que les différentes formes de la maladie en supposeraient de différents, en interaction. L'approche

pharmacogénétique pourrait permettre d'explorer l'ensemble de ces champs. Mais cette exploration ne pourra se faire qu'à la lumière de descriptions cliniques cohérentes, catégorielles ou dimensionnelles. La relation entre clinique et neurobiologie entre dans une nouvelle ère, où la recherche sur la schizophrénie, ses causes et ses traitements, sera soutenue par des réseaux cliniques structurés en étroite relation avec des réseaux de recherche fondamentale. Le travail que nous avons présenté tente de rendre compte de ce travail collaboratif.

VIII. ARTICLES

Article 1

Pharmacogenetic of response efficacy to antipsychotics in schizophrenia: pharmacodynamic aspects.

Review and implications for clinical research.

Olivier BLANC, Georges BROUSSE, Alexandre MEARY, Marion LEBOYER, Pierre-Michel LLORCA

Fundamental and clinical pharmacology 2009

Pharmacogenetic of response efficacy to antipsychotics in schizophrenia: pharmacodynamic aspects.

Review and implications for clinical research.

Olivier BLANC a e *1, Georges BROUSSE a e1 , Alexandre MEARY b c d e , Marion LEBOYER b c d e ,
Pierre-Michel LLORCA a e

a Univ Clermont 1, UFR médecine, EA 3845, Clermont-Ferrand, F63001 France. CHU Clermont Ferrand,
Service de psychiatrie B, Clermont-Ferrand, F63001 France.

b INSERM, Unité 841; IMRB, Department of Genetics, Psychiatry Genetic, Créteil, F-94000, France;

c Université Paris 12, Faculté de Médecine, IFR10, Créteil, F-94000, France ;

d AP-HP, Groupe Henri Mondor-Albert Chenevier, Pôle de psychiatrie, Créteil, F-94000, France;

e Fondation FondaMental

1 these authors cooperate equally; * Correspondence: oblanc@chu-clermontferrand.fr

Tel 04 73 75 20 78

Fax 04 73 75 21 29

Abstract

Pharmacogenetics constitutes a new and growing therapeutic approach in the identification of the predictive factors of the response to antipsychotic treatment. This review aims to summarize recent findings into pharmacodynamic approach of pharmacogenetics of antipsychotics and particularly second generation. Studies were identified in the MEDLINE database from 1993-July 2008 by combining the following Medical Subject Heading search terms: genetic, polymorphism, single nucleotide polymorphism, pharmacogenetics, antipsychotics, and response to treatment as well as individual antipsychotics names. Only pharmacodynamics studies were analyzed and we focused on efficacy studies. We also reviewed the references of all identified articles. Most studies follow a polymorphism-by-polymorphism approach, and concern polymorphisms of genes coding for dopamine and serotonin receptors. Haplotypic approach has been considered in some studies. Few have studied the combinations of polymorphisms of several genes as a predictive factor of the response to antipsychotics. We present this gene-by-gene approach while detailing the features of the polymorphisms being studied (functionality, linkage disequilibrium) and the features of the studies (studied treatment(s), prospective / retrospective study, pharmacological dosage). We discuss the heterogeneity of the results and their potential clinical implications and extract methodological suggestions for the future concerning phenotype characterization, genotypes variants studied and methodological and statistical approach.

Key words: Pharmacogenetics, pharmacodynamic, antipsychotics, response to treatment, polymorphism

Introduction

Schizophrenia has a prevalence on life of between 0.5% and 1% throughout the world [1]. Despite the availability of a wide range of different drugs, about 40-50% of schizophrenics patients display insufficient response to antipsychotic treatment [2]. Pharmacogenetics constitutes a new and growing therapeutic approach in the identification of the predictive factors (individual characteristics) of the response to antipsychotic treatment [3]. This approach, which was firstly focused on clozapine considering treatment resistant patient, relies on the study of the relation between the variability of the therapeutic response in terms of efficiency and undesirable effects and genetic variations. Genetic variability may affect the bioavailability of psychotropic drug (through absorption, distribution, metabolism and excretion mechanisms), and the mechanisms of drug action (by means of the receptors, carriers and secondary messengers).

At the molecular level, genetic variability is substantiated by the existence of polymorphisms defined as the interpersonal variation in gene sequence. Two forms of polymorphisms have been studied more particularly in the field of pharmacogenetics: the Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) defined by the coexistence of at least two different bases in the same position, each with a frequency > 1% [4] and the repetitive DNA sequence like VNTR-type polymorphisms (Variable Number of Tandem Repeats) which are a particular type of deletion / insertion polymorphism.

Actually, research into the pharmacogenetics in schizophrenia consist more in the identification of target mutations with a direct influence on treatment outcome than in the development of genetic test to determine the patient's metabolic status [5]. This review aims to summarize recent finding into pharmacodynamic approach of pharmacogenetics of antipsychotics and particularly second generation and the potential clinical implications of these data are discussed. Our review focuses on efficacy of treatments rather than safety because pharmacological mechanisms underlying antipsychotic efficacy are frequently different than those underlying tolerance. We will present the genetic variations of the genes involved in the target systems of antipsychotic drugs wdatabase from 1993 to July 2008 by combining the following Medical Subject Heading search terms: genetic, polymorphism, single nucleotide polymorphism, pharmacogenetics, antipsychotics, and response to treatment as well as individual antipsychotics names. Only pharmacodynamics studies were analysed. We also reviewed the references of all identified articles. We will then discuss the heterogeneity of the results and try to extract methodological guidelines for the future.

Pharmacodynamic aspects of the response to antipsychotics (Table I)

Most studies follow a polymorphism-by-polymorphism approach, and more recently a haplotypic approach has been considered in some studies. Few have studied the combinations of polymorphisms of several genes as a predictive factor of the response to antipsychotics. We will present this gene-by-gene approach while detailing the features of the polymorphisms being studied (functionality, linkage disequilibrium) and the features of the studies (studied treatment(s), prospective / retrospective study, pharmacological dosage).

Dopamine

D2 receptors are a choice therapeutic target for both first and second-generation antipsychotics; some authors have suggested that the fixation of antipsychotics antagonistic to this receptor would be “necessary and sufficient” for the antipsychotic effectiveness [6].

Taq I (Allele 1, Allele 2) and -141C insertion/deletion (-141CIns/Del) polymorphisms are those which have been studied the most; from a functional point of view, the A1 and Del alleles would be linked to a drop in the density of D2 receptors at the level of the striatum [7-9].

The three-week clinical response to two specific antagonists of D2 receptors, nemonapride and bromperidol, was studied by the team of Suzuki et al [10]; and only the response to the BPRS anxiety-depression factor was linked to the absence of the Del allele from the -141CIns/Del polymorphism. Likewise, and always in the case of Asian patients, the absence of the Del allele was linked to the response (characterised on the basis of the BPRS) during a chlorpromazine treatment [11]. An original study in the field has demonstrated that -141C Del allele carriers showed a longer response time than Ins/Ins homozygotes during a treatment with olanzapine or risperidone [12]. Under the more classical response / non-response approach, Xing’s team (2006) found no link between the response characterised by a 40% decrease of the BPRS score and the -141Ins/Del polymorphism during a risperidone treatment [13]. No link has been found between the response to clozapine and the polymorphism (-141C Ins/Del) in populations of Caucasian or Asian [14,15] or Afro-American [15] schizophrenic patients. It should be noted that despite a convergence in the results of Arranz’s and Hwang’s studies and a good ethnic characterization into 2 sub-populations in each study (with 151 Caucasians /146 Chinese and 183 Caucasians / 49 Afro-Americans, respectively), the first study evaluates the response retrospectively, after six weeks of

treatment using the GAS, while the second one uses the BPRS to evaluate the response prospectively 6 months after the introduction of the clozapine treatment.

For the Taq I polymorphism, two studies have demonstrated that heterozygotes (A1/A2) seemed to offer a better response to a positive symptomatology by treatment with haloperidol [16] or nemonapride [17]. For the group of 49 Afro-Americans in the study by Hwang et al., the absence of the A1 allele would seem to be linked to a better response to clozapine [15]. This was not found with risperidone in the study by Reynolds et al for the group of 117 Chinese [18] nor with clozapine for the group of 183 Caucasians in the study by Hwang et al. [15], nor with bromperidol [19].

The A-241G polymorphism, the functional consequences of which are not described, was the subject of studies which showed opposing results: Xing's team found a link between the presence of the A allele and better response to risperidone [13]; in a different design, the Lencz team found a link between a faster response to olanzapine and risperidone and carriers of the G allele [12]. These two studies are not comparable because of the characterisation of the response, and the ethnic criteria of both populations. In Hwang's study, no association was found during a clozapine treatment (response characterized by a 20% decrease in the overall score of the BPRS after 6 months), regardless of the population considered (Caucasian group or Afro-American group) [15].

Yamanouchi's team analyzed the relation between diplotypes Taq I and -141CIns/Del polymorphisms and the response to risperidone, and found that Ins-A2/Del-A1 diplotypes showed a 40% improvement in response (Positive and Negative Syndrome Scale PANSS) compared to Ins-A2/Ins-A2 diplotypes [20]. In Hwang's study, 3 SNP's and a haplotype containing the -141C Ins/Del SNP are associated with a better response to clozapine for the Afro-American group. For the Caucasian group, none of the 12 SNP's tested separately is linked to the response to clozapine, whereas two haplotypes, including some of these SNP's, are associated with the response to clozapine. This supports the idea that pharmacogenetic studies must consider the analysis of haplotypes. Furthermore, despite a reduced population and an inflation of statistical tests, this study shows the interest in giving due consideration to patients' ethnic origins.

In short, excepted in communication of Malhotra [21], the therapeutic response to clozapine is not associated with the two most studied polymorphisms of the coding gene for the D2 receptor (-141 Ins/Del and Taq I), whereas with other molecules certain links were found, but were not replicated.

The first pharmacogenetic studies focussed mainly on the D4 receptor, as it shows the greatest affinity for any antipsychotic despite the fact that it does not appear as a major therapeutic target [22].

First studies has been revealed no association between the response to clozapine and the 48-bp VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) DRD4 polymorphism (sequence of 48 base pairs in the gene third exon) even though the studies call upon different methodologies [23-27]. In these same studies, other polymorphisms of gene DRD4 were studied, but no association could be identified with a therapeutic response [26,27]. Cohen's team demonstrated that the D4.7 (7 repetition) of the allele 48-bp VNTR DRD4 polymorphism was more frequently linked to the response to clozapine (23.4%), compared to response to typical neuroleptics (8.9%) [28]. Zhao et al showed that D4.5 allele was more frequent in Chinese patient non responders to clozapine than in responders [29]. Moreover, Hwu et al showed a link between D4.4 homozygotes and the response to neuroleptics [30]. In other study, no association was found between the response to various antipsychotics treatment and this polymorphism [31]. A study conducted with risperidone revealed no link between the response to the treatment and the 48-bp VNTR polymorphism [32].

The affinity of certain antipsychotics for the D3 receptor would lead one to believe that part of their action might involve their antagonistic effect on this receptor [33]. The Bal 1 or Ser9Gly polymorphism is an amino-acid substitution in the N-terminal extracellular part of the receptor. The mutation might influence the membrane expression of this receptor by modifying its intracellular maturation [18]. In the course of a study conducted with various classical antipsychotics, the Gly allele was found more frequently among poorly responsive patients [34]; however, no clear association had been found by the team of Jonsson et al. [35] and the team of Joover [36]. This polymorphism has not been linked to the response to clozapine [37], and Shaikh's team has been able to demonstrate a tendency to non-response to clozapine among ser/ser homozygotes [38]. Scharfetter et al. [39,40], found (Study and meta analysis) a positive link between the response to clozapine and the presence of the Gly allele. More recent studies conducted with second generation of antipsychotics has also revealed this association [41,42]. Reynolds has shown that the Ser/Gly genotype provided a better response to various antipsychotics in Asian patients treated for the first time [18]. In a prospective study with risperidone, the presence of the Ser allele was linked to a better response on negative symptoms and not on the positive symptomatology [43]. More recently, Xuang et al [44] didn't find any association between five polymorphisms (SNPs) distributed throughout

the DRDE gene and improvement in total BPRS score during risperidone treatment. In fact, only studies with clozapine converge towards an association of the Gly allele with the therapeutic response; the studies carried out with others antipsychotics are most heterogeneous in their methodology, leading to contrasting results.

The SLC6A3 coding gene for the carrier of the DAT dopamine has a VNTR-type polymorphism in its 3' non-coding region. Many studies have demonstrated the consequences of this polymorphism on the expression and density of the DAT [45,46]. This polymorphism has not been linked to therapeutic responses to typical [36] or atypical antipsychotics (clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone) [41,47].

Serotonin

Alterations of serotonergic system have been implicated in hypothesis of schizophrenia [48]. The effect of antipsychotics depends in part on their antagonistic properties (particularly for the second generation) on serotonergic receptors and more specifically 5HT_{2A} and 5HT_{2C}. It was this activity, in fact, coupled to the antagonism of D₂ receptors, which led Meltzer to “classify” antipsychotic drugs as “typical” and “atypical” [48].

The 5HT_{2A} receptor, which appeared to be greatly involved in the physiopathology of hallucinations [49], was the most thoroughly studied regarding the response to antipsychotics and, more specifically, to clozapine. In men, interpreting the 5HT_{2A} genotype is complicated by the fact that the transcription is monoallelic or biallelic, depending on the individual [50]. This has major repercussions on pharmacogenetic studies insofar as the genotype does not reflect the genetic expression profile.

Two SNP's (His452Tyr and T102C) of gene 5HT_{2A} were the subject of several association studies on the response to clozapine.

The T102C SNP does not entail amino acid substitution, and, therefore, has no functional consequence. Arranz's team demonstrated a link between the C/C homozygotes of the T102C SNP and a poorer response to clozapine [51]. This was not repeated by other teams [52-56]. A metaanalysis found a link between non-response to clozapine and the C allele [57]. Three studies on the response to various antipsychotics other than clozapine did not reveal any link with the T102C SNP [58-60].

Lane and his team demonstrated that the C/C genotype of the 5HT2A (T102C) polymorphism is associated with a better response to risperidone on the negative symptomatology [61].

The T102C SNP suffers a linkage disequilibrium with the -1438A/G SNP located in the gene promoter; the A allele of this SNP would increase the in-vitro activity of the promoter [62]; in the Arranz study, G/G homozygotes belong to the group of non-responders to a clozapine treatment [63]. As for olanzapine, Ellingrod's team demonstrated a tendency to link the A/A genotype with the response on negative symptoms [64], which was confirmed by Herken's team during a risperidone treatment [65]. A retrospective study characterising the response using the May and Dencker scale found no link between the therapeutic response and this polymorphism during treatment with a second-generation antipsychotic drug [66]. In a recent retrospective study [67] the G allele was found in excess in a subgroup of schizophrenic patients who were good responders to first generation antipsychotics (mainly haloperidol).

Taken as a whole, these results lead us to conclude that the -1438A/G SNP is a good candidate for future pharmacogenetic studies on antipsychotics;

The His452Tyr SNP brings about functional modifications of the receptor, the Tyr variant would decrease the receptor ability to activate C and D phospholipases [68]. Two studies have demonstrated a significant link of the Tyr allele with a poor response to clozapine treatment [63,69] and two studies have demonstrated a tendency for the overrepresentation of the Tyr allele in non-responders to a clozapine treatment [52,53]. A meta analysis of all of these results concluded there was a link between the presence of the Tyr allele and the non-response to the clozapine treatment [57]. Since this analysis, Masellis has found a prevalence of the Tyr allele in poorly responsive patients to a clozapine treatment [56].

No haplotype, that takes into consideration the three afore-mentioned SNP's, has been associated with the response to clozapine [56,57].

The 5HT2C receptor seems to play a major role in the effect of antipsychotics on negative symptoms and cognitive functions [70]. The gene coding this receptor is located on the X chromosome, which did not result in a

different response to clozapine according to each individual type, contrarily to what might have been expected. This gene has a polymorphism in its coding region, in position 68 (68 G/C), resulting in an amino acid substitution in codon 23: Cys23ser [71]. The consequences of this substitution are not known in vitro [72]. A study reports a link between the presence of the Ser allele and a better response to clozapine in Cys23Ser variants in a Western European population [73]; other studies carried out on this polymorphism have failed to confirm such a significant link, but they have demonstrated a tendency towards a link between a good response to clozapine and the Ser allele in Caucasian subjects [56,74-76]. Malhotra's study produced non-significant results with a contradicting tendency, but, unlike most clozapine studies, the subjects were not resistant and their ethnic origin was heterogeneous [77]. Faced with this tendency to linkage, which lacks significance, between the 23Ser polymorphism and the response to clozapine, a meta-analysis (which did not include the results of Arranz's team) was conducted, and it was concluded that there was a link between the 23Ser allele and the response to clozapine [78]. At the same time, a team which included 163 patients found no association with this polymorphism when it was integrated into a predictive model with various SNP's [79].

On the other hand, Arranz et al. have demonstrated that the analysis of -330-GT/-244CT—a repeat polymorphism— and Cys23Ser haplotypes might prove to be a good predictive indicator of the response to clozapine [76].

Results with olanzapine are similar to those with clozapine: the Cys23Ser polymorphism by itself is not linked to the response to olanzapine [80]; however, by combining both polymorphisms, Cys23Ser and -330-GT/-244CT, Mata-pastor et al. have demonstrated a tendency to form a linkage with the response to olanzapine [81].

It should be noted that many polymorphisms have been described in the gene promoter and that relations, such as linkage disequilibria with the Cys23Ser polymorphism, are not fully characterised [82]. The absence of the T allele from one of these polymorphisms (the C-759T SNP's) is associated with a better response during a chlorpromazine or risperidone treatment on the overall score, the negative sub-score, general but not positive, of the PANSS [18].

Clozapine and other atypical antipsychotics are antagonists of the 5HT1A receptors, but their role in the response to antipsychotics is unclear; this gene possess a -1019G/C SNP; the G allele, by increasing the expression of the

5HT1A autoreceptors, would induce a drop in the release of serotonin through a negative feedback. A study describes the link between the G allele of the -1019G/C SNP with a poorer three-month response to antipsychotics on negative symptoms and no improvement in the depression (as evaluated using the Calgary Scale) [83].

The C178T and A1596G SNP's of the coding gene for the 5HT3A receptor, the repeat polymorphism of the CA motif of gene 5HT3B, the G-19C and A12T SNP's of gene 5HT5A have been studied in relation to the response to clozapine, following the same methodology, and no link was found [84,85]

The 5HT6 receptor appears to be important in the antipsychotic action [86]. This gene shows a 267-T/C polymorphism which does not alter the amino acid constitution of the receptor. Yu's team has demonstrated that the T/T genotype of the 267-T/C SNP was as better response to clozapine [87]. Masellis' team, which constitutes a more significant sampling (173 subjects against 99), albeit an ethnically more diverse one, could not find this association [88]. Still with an Asian population, but in the course of a risperidone treatment, Lane's team found a link between the T/T genotype and an improvement in scores on positive symptoms and the PANSS general psychopathology subscale [89]. All of these results suggest that this polymorphism might present linkage disequilibrium in an Asian population, leading to differing results.

The gene of the serotonin carrier (5-HTT) has two polymorphisms with functional consequences. The first one is polymorphism of the insertion/deletion type for a sequence of 44 base pairs in the 5-HTT gene promoter, when there is insertion, the allele is said to be long (the L allele); for deletions, the allele is said to be short (the S allele); this polymorphism is often called 5-HTTLPR L/S [90]. The S allele confers on the promoter a lesser activity, as compared to the L variant [90]. The second one is a VNTR polymorphism, called VNTR-2 or Stin2 [91]. This polymorphism is also a transcription regulator, but there is disagreement on the functional consequences of this polymorphism [92]. The short allele s has been associated with a poor response to clozapine [76] or risperidone [93]. The presence of the 5-HTTLRP L allele has been significantly associated with a better clinical response to risperidone treatment, characterized by the total score under the BPRS [94]. For the Stin2 polymorphism, the Stin2 allele is associated with a response on some items of the PANSS (no linkage disequilibrium has been described in this sample) [95]. No link was found with 5HTTLPR and Stin2.12 and the response to clozapine [75,96] or to various antipsychotics [97]. The 5HTTLPR polymorphism is not specific to

pharmacogenetics of antipsychotics and it has been one of the most studied polymorphism, especially in pharmacogenetics of antidepressants [98].

Other neurotransmitters systems

Antipsychotic drugs are antagonists of α 1A and α 2A noradrenergic receptors, which might explain part of the response to antipsychotics [99,100]. Two studies have failed to demonstrate any association between the α -1A Arg492Cys, the α 2A -1291-C/G / and the α 2A -261-G/A SNP's and the clinical response to clozapine [101,102]. The norepinephrine transporter (NET) seems to be inhibited by antipsychotic drugs like olanzapine, risperidone and clozapine [103]. Our team investigated the involvement of two norepinephrine transporter SLC6A2 gene polymorphisms (The G1287A exonic polymorphism and the T-182C promoter region polymorphism [104]) in response to olanzapine and risperidone. The 1287A allele was associated with response to treatment (PANSS subscale positive), and the 182C allele with non response [105].

Few studies describe the involvement of H1 and H2 histamine receptors in the response to a treatment with antipsychotics; two studies have looked into certain SNP's in relation to the response to clozapine. The -1018A allele of the H2 receptor's -1018G/A SNP has been linked to a better response to clozapine [79], which was not the result obtained by another team [106] and which also evaluated the response using the GAS in Caucasian subjects.

Besides the neurotransmission systems, certain genes have been studied in relation to the response to antipsychotics.

Elevated plasma homocysteine concentration has been suggested as a risk factor for schizophrenia but the causality is still unclear. The most extensively studied genetic variant in the homocysteine metabolism is the 677C>T polymorphism in the methylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene, resulting in reduced enzyme activity and, subsequently, in elevated homocysteine. The T allele (C677T) is "overrepresented" in responders [107].

The Catechol-O-MethylTransferase (COMT) is involved in the metabolic pathways of neurotransmitters; it has a relevant Val108Met polymorphism: [108]. 25% of Caucasians are homozygous for the deficient Met/Met allele. Illi et al found an association between the Met allele and the non-response to classical antipsychotic treatments [109], but they could not find this result in another study [110]. The same team demonstrated that the VNTR polymorphism of the MonoAmine Oxidase A (MAO-A) gene promoter was not linked to the response to antipsychotics [109], and that the C/C genotype of the SNP2 on the NOTCH4 gene and the Met/Met genotype of the COMT gene were ten times more likely to be poor responders than being responsive to an antipsychotic treatment [111].

The G196A (val66met) polymorphism of the coding gene for the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) has been considered in two studies which found no link between the response to antipsychotics and the therapeutic response [112,113]. Another polymorphism of this gene (172-174bp; repeat polymorphism) was linked to the response to antipsychotics [114].

The SNAP-25 protein is an essential constituent directly involved in the release of neuromediators. The quantitative change of this protein, linked to certain polymorphisms, might affect the response to the antipsychotic treatment. Two polymorphisms, MnlI and TaiI, of the SNAP-25 gene have been associated with the therapeutic response objectived by PANSS during treatment with various antipsychotics (clozapine, haloperidol, olanzapine or risperidone) [115].

The IL-1RN gene, coding for the inhibitor of the interleukin 1 receptor, shows a polymorphism VNTR. A number of arguments lead one to believe that this gene might be involved in the response to antipsychotics [116] without clear physiopathological hypotheses. The presence of the IL-1RN*2 allele was linked to an improvement in negative symptoms under haloperidol, olanzapine or risperidone treatment in 154 Caucasian subjects [116].

G proteins are mediators between most monoaminergic receptors and secondary messengers. The consequence of the T allele of the gene GNB3 C825T SNP is a deletion of 41 amino acids, which give a truncated protein called Gβ3s. This protein increases signal transduction at the intracellular level, as compared to the “wild” protein. Bishop’s team could not demonstrate the relation between this polymorphism and the response (characterized by the BPRS and SANS) to olanzapine treatment in a 42-patient population [117]. Muller’s team

did show a link between the C/C genotype and better response to various antipsychotics in 145 ethnically diverse patients (mostly Afro-Americans and Caucasians), most of whom were being treated with clozapine [118]. Finally, the respective polymorphisms of the GRIN2B (glutamatergic receptor), BDNF (neurotrophic factor) and APOE (apolipoprotein) genes, which many studies have linked to schizophrenia, were independently related to the response to clozapine but no linkage was found [119].

DISCUSSION

After this brief outline, we must note that pharmacogenetic studies are heterogeneous in the definition and characterization of the phenotype (use of variable tools as GAS [14,25,26,84,106], PANSS [20,29,31,82,89,105], CGI [56,97,93], GAF [41,85] or May et Dencker criteria [66,67], retrospective evaluations [14,27,30,36,37,53,58,60,66,84,85,76]) as well as in the characterization of the genetic variability (whether consideration is given to a genotype, the presence of an allele [5]). This is why it is often difficult to compare the results of studies which seemingly share the same objectives. In order to homogenize the conduct of pharmacogenetic studies on the response to antipsychotics, recommendations were drawn up in 1999 during the first and only consensus conference on antipsychotic pharmacogenetics [120]: the objectives of this conference were to define the criteria for inclusion, the evaluation of the treatment efficiency, and the specific variables to be defined for the pharmacogenetic studies on antipsychotics; thus, it was more concerned with defining the phenotype. Apart from this crucial phenotype characterization, the variants being studied must be clearly defined according to criteria which we will detail in a second part. Finally, in a third section, we will approach considerations of a methodological and statistical nature. All of these criteria are summarized in the table II.

Definition of the Phenotype

In the field of the pharmacogenetics of responses to antipsychotics in schizophrenia, characterising a phenotype means evaluating the response or non-response using clinical, cognitive or neuropsychological measures at a given point, in time after the introduction of an antipsychotic treatment in schizophrenic subjects.

First, the international diagnostic criteria, DSM-IV [15,18,19,31,32,40,41,44,47,61,83,-87,89,93,94,96,97,105,110,112,113,116,], CIM-X , Research Diagnosis Criteria RDC [121], should be used for the diagnosis of schizophrenia and to conduct structured complementary interviews using different tools (SADS [26,34,122], Diagnosis Interview for Genetic Studies (DIGS) [36,59,67,105,123] , OPCRIT [42,114,124]). The measurements, on the basis of which the classification into response/non-response will be made, must be performed using specific, valid and widely used instruments; the evaluation of specific symptoms may be done using the PANSS [16,18,20,29,41,83,89,97,105,125], the Brief Psychiatric Rating Scale BPRS [11,15,19,32,36,40,44,52,55,56,65,87,93,101,126], the SANS [66,64,65,116,117] and/or the SAPS [66,65,116]. Symptomatology can be also characterized by dimensional approach using sub scores of PANSS (positive, negative, general psychopathology), SANS for negative symptoms, SAPS for positive symptoms or specific tools for cognitive symptoms (e.g. Wisconsin Card Sorting Test). For example, studies showed (after the use of antipsychotic treatment) an association between D3 Ser9Gly polymorphism and improvement in positive symptomatology [18], an association between A1287 allele of the noripinephrine transporter and improvement in positive subscore of the PANSS [105], an association between 5HT1A G allele of -1019 C/G and poor response in negative symptoms [83] and an association between S/S genotype of D3 Ser/Gly polymorphism and poor cognitive improvement [41].

The more recent studies follow expert's recommendations [120] by using weekly prospective evaluations over 4 to 6 weeks [11,12,13,18,44,47,61,64,65,83,87,89,105,117], or even 6 months, but less frequently [15].

As in the study of Wu et al [11] the treatment being studied should preferably be unique [32,40,89,94,117] and use a flexible dosage schedule, to limit the number of untracked patients. Furthermore, a fixed dosage does not allow individualizing the treatment, which includes multiple factors, such as side effects and the level of metabolism. Co-prescriptions would ideally be forbidden; but clinical reality leads to recommending a harmonization in the use of these co-prescriptions, and that where they exist, their nature and dosage schedule should be taken into account [44].

The phenotype, which is response to antipsychotic treatment, regardless of how clearly defined it is, is influenced by multiple factors which need to be detailed.

The therapeutic response depends on the interaction of intrinsic and exogenous factors which, if they are not controlled, i.e. if they are not made the subject of an inclusion/non-inclusion criterion, must be collated.

Chief among the intrinsic factors, the history of the illness (age at the time of the first hospitalisation, age of illness onset, description of the most recent episodes, clinical responses to the antipsychotic treatment(s) administered previously) is the main predictive factor on the response to the treatment; Likewise, socio-demographic data must be collected; for example, gender has been described as a clinical factor influencing the therapeutic response; ethnic origin determines the frequency of certain alleles. These criteria must be stratification criteria, or even constitute an inclusion/non-inclusion criterion (e.g. inclusion solely of Caucasian males), in order to homogenise the sample being studied. Not enough studies take into account these factors [15,44,97,105,114]

Recommendations advocate taking into consideration environmental factors, (consumption of medicines, tobacco, and alcohol, as well as diet) which play a significant and often neglected role in the pharmacokinetics of psychotropic drug treatment.

Finally, systemic and socio-cultural factors may affect the response to the treatment [127]. Conducting a pharmacogenetic study in a single ethnic group may allow cultural differences to blur.

Plasma levels must be associated with the response to the treatment in order to increase the predictability of the response, particularly if one is interested in the pharmacodynamic aspects. Besides, this determination should allow compliance verification. Despite the importance of this characterisation, few pharmacogenetic studies on the response to treatment have determined plasma levels [15,44,89,93,105,118,117]. The consensus conference recommends a weekly blood test. Ideally, levels should be determined at the end of the study under an identical dosage series.

Besides an identification of phenotypes relying on strategy involving affected individuals (“candidate symptom approach”), a second strategy relies on the identification of vulnerability traits in non-affected relatives or affected individuals. This second strategy emphasizes the need for using broader approach such as related biochemical, neuropsychological or other measures to identify pertinent phenotypes in non-affected subjects

carrying vulnerability genes. These subclinical associated traits (endophenotypes) might be valuable for identifying common alleles with non specific and moderate effects on diseases risk. [128]. We can describe endophenotypes in psychiatry as abnormalities of eye tracking movements, the P50 evoked potential in schizophrenic patients and their relatives [129]. To our knowledge endophenotypes have never been considered as outcome in pharmacogenetics studies considering response to antipsychotics.

Definition of the genotype: which genes? Which variants?

In the field of Pharmacogenetics, most studies are linkage studies, i.e. the genes are predetermined and are called “candidates”.

All receptors genes for neurotransmitters such as dopamine, serotonin, catecholamines etc., can be considered candidate genes for pharmacogenetic studies in schizophrenia. Ordinary variation has to be identified for these genes. This resulted in the identification of several genetic variants with potential functional significance. For many of these variants, it was shown, by in vitro studies, that the function of the receptor protein, as measured by ligand binding characteristics (for D3 Ser9Gly and 5HT2C Cys23Ser), intracellular cAMP production (for D2 Ser311Cys and 5HT1A Gly22Ser) or calcium mobilization (for 5HT2A His452Tyr) is altered. [130,131].

Candidate gene variants that affect function of the gene are of highest priority for investigation. Nevertheless many pharmacogenetics studies were conducted with candidate gene selected most of the time upon the role of the gene in the treatment response and the allele frequency and morerarely on the functional role. In fact polymorphisms consequences of the variants whether in vivo or in vitro, are or were not completely investigated and/or explained [132]. For example VNTR-type polymorphism for DRD4 receptors gene has been widely studied although no relation between this polymorphism and its functionality or pharmacological activity has been demonstrated [133].

The choice of gene(s) and variant(s) should consider the following criteria:

- The choice of genes studied, whether together or separately, must agree with the complex pharmacological profile of the antipsychotics which act on the various neurotransmission systems.

- The frequency of the so-called rare allele determines the size of the sample that must be constituted to reveal any meaningful difference in the genotypic distribution between responders and non-responders, except where the variant has a greater influence on the phenotype.
- The number of variants at a locus is as great as it is informative, but it complicates the statistical analysis.
- The functionality of the polymorphism is most important to bolster the strength of the causal link of the association between a variant and the therapeutic response/non-response. When that functionality is not known, and thus more specifically in the case of silent variants, a linkage disequilibrium with a functional polymorphism is often invoked. This functional polymorphism which might lie at the root of this association must be sought. Any possible stratification between responders / non-responders of this silent polymorphism must also be excluded.
- Polymorphisms combinations: Considering the modes of action of antipsychotics, the targets or effectors of which are different systems, it appears difficult to reduce the prediction of the response to antipsychotics to a gene-by-gene analysis, and the study of the combinations of several polymorphisms might offer greater response predictability. However, such studies are rare. Two retrospective analysis failed to find concordant results in predicting a favourable response to clozapine by study of a combination of 6 variants between four coding genes for the 5HT2A, 5HT2C and H2 receptors and the serotonin transporters (5-HTT) [79,76].

To our knowledge, the study of the combinations of several gene polymorphisms has not been conducted with prospective cohorts using evaluation tools specific to schizophrenic symptomatology.

- The study of haplotypes is obviously a complementary approach to increase the strength of the predictability, particularly when a number of so-called “common” polymorphisms belong to the same gene [134]; furthermore, the structure of the haplotype containing various polymorphisms may lead to more information on the genotype-phenotype relation than what an SNP would provide. This approach should be fostered by the existence of a worldwide consortium in haplotype determination (HapMAp Project). This allows reducing the number of sequencing while increasing the statistical strength in association studies, such as pharmacogenetic studies.

The genotype-phenotype relation is neither direct nor causal; several genome-related phenomena may be confounding factors in the association of the genotype with the phenotype defined previously [135]. In other words, these factors may lead one to lose a link which really exists between a polymorphism and a particular

phenotype. Among such factors are the parental imprinting phenomenon and the phenocopy phenomenon (existence of the same phenotype in two individuals related to different interactions between several genes and/or environmental factors).

Methodology

Most association studies in the field of pharmacogenetics are of the control-case type. This approach is statistically powerful, but it can lead to false positives if there is any ethnic stratification between the two groups. An alternative but more difficult strategy is the study of the family [136]. Furthermore, stratification can now be tested by determining the frequency of alleles not related to the illness [137]. It can be limited by conducting a study on an ethnically restricted population. Therefore, the control-case approach still remains the current standard in methodology.

Replication in an independent sample is one of the essential elements in asserting the association of a marker with a phenotype; within the same study, it is perfectly possible to divide the sample into two parts, with a first exploratory study and the second sample being used as a replication study per se [120], subject to having previously calculated the number of subjects required.

Several authors suggest that genes variations implicated in pharmacodynamic studies may have limited effect size [138-140]. This limited effects implicates the need for accomplishing very large studies in order to rule out small effect size

Calculating the number of subjects required to demonstrate a difference in the genotype of the responders and non-responders to the treatment is very complex and depends on the frequency of the allele being studied in the population. Thus, for a “genotype” risk of 2, between 350 and 5,800 patients are required [141], which in turn requires the conduct of multicentric studies. These calculations must also consider carrying out multiple comparisons that lead to an increase in the alpha risk, which can be corrected using simple methods such as the Bonferroni correction, although the use of permutations is more powerful and, thus, favoured.

In association studies in the field of pharmacogenetics, genotypes are often regrouped despite the absence of data in the manner of inheritability or the biological function of the variant product, but without modifying the statistical analyses. It reduces the number of degree of freedom and increases the risk of obtaining false positives. Likewise, in biallelic systems, some will take the absence or presence of allele as a basis when regrouping heterozygotes with homozygotes, but this strategy presupposes that one of the alleles has a dominant role without relying on phylogenic or functional arguments. When such regroupings are made, the authors must specify what arguments allow them to proceed in this fashion and, if necessary, adapt the statistics to minimise the risk of false positives.

Finally, when studying polymorphism combinations or haplotypes, specific bioinformatics tools must be used and/or developed to be able to take into consideration linkage disequilibria and the multiplicity of tests.

CONCLUSION

As we have just seen, the pharmacogenetics of the response to antipsychotics, for the time being, is exploratory; it has yet to find a practical application in assisting in the selection of a personalised prescription based on the genotype. Switching from molecular explanation to prediction currently seems difficult, because the response is multi-factorial and must also be able to integrate clinical predictive factors which must be evaluated precisely in the pharmacogenetics studies. In this sense, the phenotype is defined exactly according to the recommendations, the adoption of a selection procedure for the gene and variants being studied, as well as the use of a specific methodology and statistical tools should provide promising results for the prediction of the response to antipsychotic treatment in schizophrenia.

The following stage is most certainly to evaluate the interest of the phenotyping and genotyping for the therapeutic outcome. And one of the next stages is most certainly to compare a group with a classical case management with a group in which the implemented therapy is “dictated” by the genotyping, or even groups with different clinical characteristics of the illness.

REFERENCES

- [1.] American Psychiatric Association. DSM IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th. (DSM IV) Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- [2.] Lacro J.P., Dunn L.B., Dolder C.R., Leckband S.G., Jeste D.V. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J. Clin. Psychiatry* (2002) 63(10):892-909. Web of Science PubMed
- [3.] Nnadi C.U., Malhotra A.K. Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics. *Curr. Psychiatry Rep.* (2007) 9(4):313-8.
- [4.] Brookes A.J. The essence of SNPs. *Gene* (1999) 234:177-186 PubMed .
- [5.] Arranz M.J., de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol. Psychiatry* (2007) 12(8):707-47. Web of Science PubMed
- [6.] Kapur S., Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am. J. Psychiatry.* (2001) 158(3):360-9.
- [7.] Pohjalainen T., Rinne J.O., Nagren K., Lehtikainen P., Anttila K., Syvalahti E.K. et al. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol. Psychiatry.* (1998) 3(3):256-60. Web of Science
- [8.] Laakso A., Pohjalainen T., Bergman J., Kajander J., Haaparanta M., Solin O. et al. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene is associated with increased activity of striatal L-amino acid decarboxylase in healthy subjects. *Pharmacogenet. Genomics* (2005) 15(6):387-91. Web of Science PubMed
- [9.] Jonsson E.G., Nothen M.M., Grunhage F., Farde L., Nakashima Y., Propping P. et al. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol. Psychiatry* (1999) 4(3):290-6. Web of Science PubMed
- [10.] Suzuki A., Kondo T., Mihara K., Yasui-Furukori N., Ishida M., Furukori H. et al. The -141C Ins/Del polymorphism in the dopamine D2 receptor gene promoter region is associated with anxiolytic and antidepressive effects during treatment with dopamine antagonists in schizophrenic patients. *Pharmacogenetics* (2001) 11(6):545-50. Web of Science PubMed
- [11.] Wu S., Xing Q., Gao R., Li X., Gu N., Feng G. et al. Response to chlorpromazine treatment may be associated with polymorphisms of the DRD2 gene in Chinese schizophrenic patients. *Neurosci. Lett.* (2005) 376(1):1-4. Epub 2004 Dec 2. Web of Science
- [12.] Lencz T., Robinson D.G., Xu K., Ekholm J., Sevy S., Gunduz-Bruce H. et al. DRD2 promoter region

- variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients. *Am. J. Psychiatry* (2006) 163(3):529-31. Web of Science PubMed
- [13.] Xing Q., Qian X., Li H., Wong S., Wu S., Feng G. et al. The relationship between the therapeutic response to risperidone and the dopamine D2 receptor polymorphism in Chinese schizophrenia patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* (2006):1-7.
- [14.] Arranz M.J., Li T., Munro J., Liu X., Murray R., Collier D.A. et al. Lack of association between a polymorphism in the promoter region of the dopamine-2 receptor gene and clozapine response. *Pharmacogenetics* (1998) 8(6):481-4. Web of Science
- [15.] Hwang R., Shinkai T., De Luca V., Muller D.J., Ni X., Macciardi F. et al. Association study of 12 polymorphisms spanning the dopamine D(2) receptor gene and clozapine treatment response in two treatment refractory/intolerant populations. *Psychopharmacology* (2005) 14:14.
- [16.] Schafer M., Rujescu D., Giegling I., Guntermann A., Erfurth A., Bondy B. et al. Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D(2) receptor gene. *Am. J. Psychiatry* (2001) 158(5):802-4. Web of Science PubMed
- [17.] Suzuki A., Mihara K., Kondo T., Tanaka O., Nagashima U., Otani K. et al. The relationship between dopamine D2 receptor polymorphism at the Taq1 A locus and therapeutic response to nemonapride, a selective dopamine antagonist, in schizophrenic patients. *Pharmacogenetics* (2000) 10(4):335-41. Web of Science PubMed
- [18.] Reynolds G.P., Yao Z., Zhang X., Sun J., Zhang Z. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D3 and 5-HT2C receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response. *Eur. Neuropsychopharmacol.* (2005) 15(2):143-51. Web of Science
- [19.] Suzuki A., Kondo T., Mihara K., Yasui-Furukori N., Otani K., Furukori H. et al. Association between TaqI A dopamine D2 receptor polymorphism and therapeutic response to bromperidol: a preliminary report. *Eur Arch Psychiatry Clin. Neurosci.* (2001) 251(2):57-9. Web of Science
- [20.] Yamanouchi Y., Iwata N., Suzuki T., Kitajima T., Ikeda M., Ozaki N. Effect of DRD2, 5-HT2A, and COMT genes on antipsychotic response to risperidone. *Pharmacogenomics J.* (2003) 3(6):356-61. Web of Science
- [21.] Malhotra A.K., Buchanan R., Kim S., Kestler L., Breier A., Pickar D. et al. Allelic variation in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene and clozapine response. *Schizophr. Res.* (1999) 36:92-3.

- [22.] Wong A.H.C., Van Tol H.H.M. The dopamine D4 receptors and mechanisms of antipsychotic atypicality. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* (2003) 27(7):1091-1099. Web of Science PubMed
- [23.] Rao P.A., Pickar D., Gejman P.V., Ram A., Gershon E.S., Gelernter J. Allelic variation in the D4 dopamine receptor (DRD4) gene does not predict response to clozapine. *Arch. Gen. Psychiatry* (1994) 51(11):912-7. Web of Science PubMed
- [24.] Shaikh S, Collier D, Kerwin RW, Pilowsky LS, Gill M, Xu WM et al. Dopamine D4 receptor subtypes and response to clozapine. *Lancet* (1993) 341(8837):116 PubMed .
- [25.] Shaikh S., Collier D.A., Sham P., Pilowsky L., Sharma T., Lin L.K. et al. Analysis of clozapine response and polymorphisms of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) in schizophrenic patients. *Am. J. Med. Genet.* (1995) 60(6):541-5. Web of Science
- [26.] Rietschel M., Naber D., Oberlander H., Holzbach R., Fimmers R., Eggermann K. et al. Efficacy and side-effects of clozapine: testing for association with allelic variation in the dopamine D4 receptor gene. *Neuropsychopharmacology* (1996) 15(5):491-6. Web of Science
- [27.] Kohn Y., Ebstein R.P., Heresco-Levy U., Shapira B., Nemanov L., Gritsenko I. et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphisms: relation to ethnicity, no association with schizophrenia and response to clozapine in Israeli subjects. *Eur. Neuropsychopharmacol.* (1997) 7(1):39-43. Web of Science
- [28.] Cohen B.M., Ennulat D.J., Centorrino F., Matthyse S., Konieczna H., Chu H.M. et al. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor and response to antipsychotic drugs. *Psychopharmacology (Berl)* (1999) 141(1):6-10. Web of Science
- [29.] Zhao A.L., Zhao J.P., Zhang Y.H., Xue Z.M., Chen J.D., Chen X.G. Dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism and interindividual variation in response to clozapine. *Int J Neurosci.* (2005) 115(11):1539-47
- [30.] Hwu H.G., Hong C.J., Lee Y.L., Lee P.C., Lee S.F. Dopamine D4 receptor gene polymorphisms and neuroleptic response in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* (1998) 44(6):483-7. Web of Science PubMed
- [31.] Kaiser R., Konneker M., Henneken M., Dettling M., Muller-Oerlinghausen B., Roots I. et al. Dopamine D4 receptor 48-bp repeat polymorphism: no association with response to antipsychotic treatment, but association with catatonic schizophrenia. *Mol. Psychiatry* (2000) 5(4):418-24. Web of Science PubMed
- [32.] Zalsman G., Frisch A., Lev-Ran S., Martin A., Michaelovsky E., Bensason D. et al. DRD4 exon III polymorphism and response to risperidone in Israeli adolescents with schizophrenia: a pilot pharmacogenetic study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* (2003) 13(3):183-5. Web of Science

- [33.] Schwartz J.C., Diaz J., Pilon C., Sokoloff P. Possible implications of the dopamine D(3) receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions. *Brain. Res. Rev.* (2000) 31(2-3):277-87. Web of Science
- [34.] Ebstein R.P., Macciardi F., Heresco-Levi U., Serretti A., Blaine D., Verga M. et al. Evidence for an association between the dopamine D3 receptor gene DRD3 and schizophrenia. *Hum. Hered.* (1997) 47(1):6-16. Web of Science
- [35.] Jonsson E., Lannfelt L., Sokoloff P., Schwartz J.C., Sedvall G. Lack of association between schizophrenia and alleles in the dopamine D3 receptor gene. *Acta. Psychiatr. Scand.* (1993) 87(5):345-9. Web of Science
- [36.] Joober R., Toulouse A., Benkelfat C., Lal S., Bloom D., Labelle A. et al. DRD3 and DAT1 genes in schizophrenia: an association study. *J. Psy. Res.*(2000) 34:285-291 PubMed .
- [37.] Malhotra A.K., Goldman D., Buchanan R.W., Rooney W., Clifton A., Kosmidis M.H. et al. The dopamine D3 receptor (DRD3) Ser9Gly polymorphism and schizophrenia: a haplotype relative risk study and association with clozapine response. *Mol. Psychiatry* (1998) 3(1):72-5. Web of Science PubMed
- [38.] Shaikh S., Collier D.A., Sham P.C., Ball D., Aitchison K., Vallada H. et al. Allelic association between a Ser-9-Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Hum. Genet.* (1996)97(6):714-9. Web of Science
- [39.] Scharfetter J. Dopamine receptor polymorphisms and drug response in schizophrenia. *Pharmacogenomics* (2001) 2(3): 251 PubMed -261.
- [40.] Scharfetter J., Chaudhry H.R., Hornik K. , Fuchs K., Sieghart W., Kasper S. et al. Dopamine D3 receptors gene polymorphism and response to clozapine in schizophrenic Pakistani patients. *Eur. Neuropsychopharmacol* (1999) 10:17-20.
- [41.] Szekeres G., Keri S., Juhasz A., Rimanoczy A., Szendi I., Czimmer C. et al. Role of dopamine D3 receptor (DRD3) and dopamine transporter (DAT) polymorphism in cognitive dysfunctions and therapeutic response to atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* (2004) 124(1):1-5. Web of Science
- [42.] Staddon S., Arranz M.J., Mancama D., Mata I., Kerwin R.W. Clinical applications of pharmacogenetics in psychiatry. *Psychopharmacology* (2002) 162:18-23 PubMed .
- [43.] Lane H.Y., Hsu S.K., Liu Y.C., Chang Y.C., Huang C.H., Chang W.H. Dopamine D3 receptor Ser9Gly polymorphism and risperidone response. *J. Clin. Psychopharmacol* (2005) 25(1):6 PubMed -11.

- [44.] Xuan J., Zhao X., He G., Yu L., Wang L., Tang W. et al. Effects of the dopamine D3 receptor (DRD3) gene polymorphisms on risperidone response: a pharmacogenetic study. *Neuropsychopharmacology* (2008) 33(2):305-11
- [45.] VanNess S.H., Owens M.J., Kilts C.D. The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. *BMC. Genet.* (2005) 6:55.
- [46.] Kelada S.N., Costa-Mallen P., Checkoway H., Carlson C.S., Weller T.S., Swanson P.D. et al. Dopamine transporter (SLC6A3) 5' region haplotypes significantly affect transcriptional activity in vitro but are not associated with Parkinson's disease. *Pharmacogenet. Genomics* (2005) 15(9):659-68. Web of Science PubMed
- [47.] Zhang A., Xing Q., Wang L., Du J., Yu L., Lin Z. et al. Dopamine transporter polymorphisms and risperidone response in Chinese schizophrenia patients: an association study. *Pharmacogenomics* (2007) 8(10):1337-45. Web of Science PubMed
- [48.] Meltzer H.Y., Li Z., Kaneda Y., Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* (2003) 27(7):1159-1172. Web of Science
- [49.] Aghajanian G.K., Marek G.J. Serotonin and hallucinogens. *Neuropsychopharmacology.* (1999) 21(2 Suppl):16S-23S. Web of Science
- [50.] Bunzel R., Blumcke I., Cichon S., Normann S., Schramm J., Propping P. et al. Polymorphic imprinting of the serotonin-2A (5-HT2A) receptor gene in human adult brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.* (1998) 59(1):90-2. Web of Science
- [51.] Arranz M., Collier D., Sodhi M., Ball D., Roberts G., Price J. et al. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT2A receptor gene. *Lancet* (1995) 346(8970):281-2. Web of Science PubMed
- [52.] Malhotra A.K., Goldman D., Ozaki N., Breier A., Buchanan R., Pickar D. Lack of association between polymorphisms in the 5-HT2A receptor gene and the antipsychotic response to clozapine. *Am. J. Psychiatry* (1996) 153(8):1092-4. Web of Science PubMed
- [53.] Nothen M.M., Rietschel M., Erdmann J., Oberlander H., Moller H.J., Nöber D. et al. Genetic variation of the 5-HT2A receptor and response to clozapine. *Lancet* (1995) 346(8979):908-9. Web of Science PubMed
- [54.] Masellis M., Paterson A.D., Badri F., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Cavazzoni P. et al. Genetic variation of 5-HT2A receptor and response to clozapine. *Lancet* (1995) 346(8982):1108 PubMed .

- [55.] Lin C.H., Tsai S.J., Yu Y.W., Song H.L., Tu P.C., Sim C.B. et al. No evidence for association of serotonin-2A receptor variant (102T/C) with schizophrenia or clozapine response in a Chinese population. *Neuroreport*. (1999) 10(1):57-60. Web of Science
- [56.] Masellis M., Basile V., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Sevy S., Macciardi F.M. et al. Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* (1998) 19(2):123-32. Web of Science
- [57.] Arranz M.J., Munro J., Sham P., Kirov G., Murray R.M., Collier D.A. et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT_{2A} receptors and clozapine response. *Schizophr. Res.* (1998) 32(2):93-9. Web of Science
- [58.] Nimgaonkar V.L., Zhang X.R., Brar J.S., Deleo M., Ganguli R. 5-HT₂ receptor gene locus: association with schizophrenia or treatment response not detected. *Psy Gen.* (1996) 6:23-27.
- [59.] Joober R., Benkelfat C., Brisebois K., Toulouse A., Turecki G., Lal S. et al. T102C polymorphism in the 5HT_{2A} gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability. *J. Psychiatry Neurosci.* (1999) 24(2):141-6. Web of Science
- [60.] Jonsson E., Nothen M.M., Bunzel R., Propping P., Sedvall G. 5HT_{2a} receptor T102C polymorphism and schizophrenia. *Lancet* 1996 347(9018):1831 PubMed .
- [61.] Lane H.Y., Chang Y.C., Chiu C.C., Chen M.L., Hsieh M.H., Chang W.H. Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT(2A) receptor gene. *Am. J. Psychiatry* (2002) 159(9):1593-5. Web of Science PubMed
- [62.] Parsons M.J., D'Souza U.M., Arranz M.J., Kerwin R.W., Makoff A.J. The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biol. Psychiatry.* (2004) 56(6):406-10. Web of Science
- [63.] Arranz M.J., Munro J., Owen M.J., Spurlock G., Sham P.C., Zhao J. et al. Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT_{2A} receptor gene and response to clozapine. *Mol. Psychiatry* (1998) 3(1):61-6. Web of Science PubMed
- [64.] Ellingrod V.L., Lund B.C., Miller D., Fleming F., Perry P., Holman T.L. et al. 5-HT_{2A} receptor promoter polymorphism, -1438G/A and negative symptom response to olanzapine in schizophrenia. *Psychopharmacol. Bull.* (2003) 37(2):109-12.

- [65.] Herken H., Erdal M.E., Esgi K., Virit O., Aynacioglu A.S. The relationship between the response to risperidone treatment and HT2A receptor gene (T102C and 1438G/A) polymorphism in schizophrenia. *Bull. Clin. Psychopharmacol.* (2003) 13:161-6.
- [66.] Hamdani N., Bonniere M., Ades J., Hamon M., Boni C., Gorwood P. Negative symptoms of schizophrenia could explain discrepant data on the association between the 5-HT2A receptor gene and response to antipsychotics. *Neurosci. Lett.* (2005) 377(1):69-74. Web of Science
- [67.] Benmessaoud D., Hamdani N., Boni C., Ramoz N., Hamon M., Kacha F. et al. Excess of transmission of the G allele of the -1438A/G polymorphism of the 5-HT2A receptor gene in patients with schizophrenia responsive to antipsychotics. *BMC. Psychiatry* (2008) 8:40.
- [68.] Hazelwood L.A., Sanders-Bush E. His452Tyr polymorphism in the human 5-HT2A receptor destabilizes the signaling conformation. *Mol. Pharmacol.* (2004) 66(5):1293-300. Web of Science
- [69.] Arranz M.J., Collier D.A., Munro J., Sham P., Kirov G., Sodhi M. et al. Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT2A receptor and clinical response to clozapine. *Neurosci. Lett.* (1996) 217(2-3):177-8. Web of Science
- [70.] Lieberman J.A., Mailman R.B., Duncan G., Sikich L., Chakos M., Nichols D.E. et al. Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* (1998) 44(11):1099-117. Web of Science
- [71.] Lappalainen J., Zhang L., Dean M., Oz M., Ozaki N., Yu D.H. et al. Identification, expression, and pharmacology of a Cys23-Ser23 substitution in the human 5-HT2c receptor gene (HTR2C). *Genomics* (1995) 27(2):274-9. Web of Science PubMed
- [72.] Fentress H.M., Grinde E., Mazurkiewicz J.E., Backstrom J.R., Herrick-Davis K, Sanders-Bush E. Pharmacological properties of the Cys23Ser single nucleotide polymorphism in human 5-HT2C receptor isoforms. *Pharmacogenomics J.* (2005) 5(4):244-54. Web of Science
- [73.] Sodhi M.S., Arranz M.J., Curtis D., Ball D.M., Sham P., Roberts G.W. et al. Association between clozapine response and allelic variation in the 5-HT2C receptorgene. *Neuroreport.* (1995) 7(1):169-72. Web of Science
- [74.] Rietschel M., Naber D., Fimmers R., Moller H.J., Propping P., Nothen M.M. Efficacy and side-effects of clozapine not associated with variation in the 5-HT2C receptor. *Neuroreport* (1997) 8(8):1999-2003. Web of Science PubMed
- [75.] Arranz M.J., Bolonna A.A., Munro J., Curtis C.J., Collier D.A., Kerwin R.W. The serotonin transporter and clozapine response. *Mol. Psychiatry* (2000) 5(2):124-5. Web of Science PubMed

- [76.] Arranz M.J., Munro J., Birkett J., Bolonna A., Mancama D., Sodhi M. et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* (2000) 355(9215):1615-6. Web of Science PubMed
- [77.] Malhotra A.K., Goldman D., Ozaki N., Rooney W., Clifton A., Buchanan R.W. et al. Clozapine response and the 5HT2C Cys23Ser polymorphism. *Neuroreport* (1996) 7(13):2100 PubMed -2.
- [78.] Veenstra-VanderWeele J., Anderson G.M., Cook E.H., Jr. Pharmacogenetics and the serotonin system: initial studies and future directions. *Eur. J. Pharmacol.* (2000) 410(2-3):165-181. Web of Science
- [79.] Schumacher J., Schulze T.G., Wienker T.F., Rietschel M., Nothen M.M. Pharmacogenetics of the clozapine response. *Lancet* (2000) 356(9228):506-7. Web of Science PubMed
- [80.] Ellingrod V.L., Perry P.J., Lund B.C., Bever-Stille K., Fleming F., Holman T.L. et al. 5HT2A and 5HT2C receptor polymorphisms and predicting clinical response to olanzapine in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* (2002) 22(6):622-4. Web of Science
- [81.] Mata-Pastor I., Arranz-Calderon M.J., Beperet-Urmeneta M., Perez-Nievas F., Sham P., Kerwin R. Influence of serotonergic transmission on response to olanzapine. *Actas. Esp. Psiquiatr.* (2002) 30(5):265-71. Web of Science
- [82.] Reynolds G.P., Templeman L.A., Zhang Z.J. The role of 5-HT2C receptor polymorphisms in the pharmacogenetics of antipsychotic drug treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry* (2005) 29(6):1021-8. Web of Science PubMed
- [83.] Reynolds G.P., Arranz B., Templeman L.A., Fertuzinhos S., San L. Effect of 5-HT1A Receptor Gene Polymorphism on Negative and Depressive Symptom Response to Antipsychotic Treatment of Drug-Naive Psguage:FR;mso-bidi-font-weight:bold'>
- [84.] Gutierrez B., Arranz M.J., Huezo-Diaz P., Dempster D., Matthiasson P., Travis M. et al. Novel mutations in 5-HT3A and 5-HT3B receptor genes not associated with clozapine response. *Schizophr. Res.* (2002) 58(1):93-7.
- [85.] Birkett J.T., Arranz M.J., Munro J., Osbourn S., Kerwin R.W., Collier D.A. Association analysis of the 5-HT5A gene in depression, psychosis and antipsychotic response. *Neuroreport* (2000) 11(9):2017 PubMed -20.
- [86.] Zhukovskaya N.L., Neumaier J.F. Clozapine downregulates 5-hydroxytryptamine6 (5-HT6) and upregulates 5-HT7 receptors in HeLa cells. *Neurosci. Lett.* (2000) 288(3):236-40.
- [87.] Yu Y.W., Tsai S.J., Lin C.H., Hsu C.P., Yang K.H., Hong C.J. Serotonin-6 receptor variant (C267T) and clinical response to clozapine. *Neuroreport* (1999);10(6):1231 PubMed -3.

- [88.] Masellis M., Basile V.S., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Sevy S., Goldman D.A. et al. Lack of association between the T->C 267 serotonin 5-HT₆ receptor gene (HTR6) polymorphism and prediction of response to clozapine in schizophrenia. *Schizophr. Res.* (2001) 47(1):49-58.
- [89.] Lane H.Y., Lee C.C., Chang Y.C., Lu C.T., Huang C.H., Chang W.H. Effects of dopamine D₂ receptor Ser311Cys polymorphism and clinical factors on risperidone efficacy for positive and negative symptoms and social function. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* (2004) 7(4):461-70.
- [90.] Heils A., Teufel A., Petri S., Stober G., Riederer P., Bengel D. et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J. Neurochem.* (1996) 66(6):2621-4.
- [91.] Lesch K.P., Balling U., Gross J., Strauss K., Wolozin B.L., Murphy D.L. et al. Organization of the human serotonin transporter gene. *J. Neural. Transm. Gen. Sect.* (1994) 95(2):157-62.
- [92.] Hranilovic D., Stefulj J., Schwab S., Borrmann-Hassenbach M., Albus M., Jernej B. et al. Serotonin transporter promoter and intron 2 polymorphisms: relationship between allelic variants and gene expression. *Biol. Psychiatry* (2004) 55(11):1090 PubMed -4.
- [93.] Dolzan V., Serretti A., Mandelli L., Koprivsek J., Kastelic M., Plesnicar B., K. Acute antipsychotic efficacy and side effects in schizophrenia: association with serotonin transporter promoter genotypes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* (2008) 32(6):1562-6.
- [94.] Wang L., Yu L., He G., Zhang J., Zhang A., P., Du J., et al. Response of risperidone treatment may be associated with polymorphisms of HTT gene in Chinese schizophrenia patients. *Neurosci Lett.* (2007) 414(1):1-4.
- [95.] Bozina N., Medved V., Rojnic Kuzman M., Sain I., Sertic J. Association study of olanzapine-induced weight gain and therapeutic response with SERT gene polymorphisms in female schizophrenic patients. *J. Psychopharmacol* (2006) 8:8.
- [96.] Tsai S.J., Hong C.J., Yu Y.W., Lin C.H., Song H.L., Lai H.C. et al. Association study of a functional serotonin transporter gene polymorphism with schizophrenia, psychopathology and clozapine response. *Schizophr. Res.* (2000) 44(3):177-81.
- [97.] Kaiser R., Tremblay P.B., Schmider J., Henneken M., Dettling M., Muller-Oerlinghausen B. et al. Serotonin transporter polymorphisms: no association with response to antipsychotic treatment, but associations with the schizoparanoid and residual subtypes of schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* (2001) 6(2):179-85.
- [98.] Lesch K.P., Gutknecht L. Pharmacogenetics of the serotonin transporter. *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry.* (2005) 29(6):1062-73.

- [99.] Ipsen M., Zhang Y., Dragsted N., Han C., Mulvany M.J. The antipsychotic drug sertindole is a specific inhibitor of alpha1A-adrenoceptors in rat mesenteric small arteries. *Eur. J. Pharmacol.* (1997) 336(1):29-35.
- [100.] Litman R.E., Su T.P., Potter W.Z., Hong W.W., Pickar D. Idazoxan and response to typical neuroleptics in treatment-resistant schizophrenia. Comparison with the atypical neuroleptic, clozapine. *Br. J. Psychiatry* (1996) 168(5):571 PubMed -9.
- [101.] Tsai S.J., Wang Y.C., Hong C.J. Allelic variants of the alpha1a adrenoceptor and the promoter region of the alpha2a adrenoceptor and temperament factors. *Am. J. Med. Genet.* (2001) 105(1):96-8.
- [102.] Bolonna A.A., Arranz M.J., Munro J., Osborne S., Petouni M., Martinez M. et al. No influence of adrenergic receptor polymorphisms on schizophrenia and antipsychotic response. *Neurosci. Lett.* (2000) 280(1):65-8.
- [103.] Yoshimura R., Yanagihara N., Hara K., Terao T., Nakamura J., Ueno S. et al. Inhibitory effects of clozapine and other antipsychotic drugs on noradrenaline transporter in cultured bovine adrenal medullary cells. *Psychopharmacology (Berl)* (2000) 149(1):17-23.
- [104.] Yoshida K., Takahashi H., Higuchi H., Kamata M., Ito K., Sato K. et al. Prediction of antidepressant response to milnacipran by norepinephrine transporter gene polymorphisms. *Am. J. Psychiatry* (2004) 161(9):1575 PubMed -80.
- [105.] Meary A., Brousse G., Jamain S., Schmitt A., Szoke A., Schurhoff F. et al. Pharmacogenetic study of atypical antipsychotic drug response: involvement of the norepinephrine transporter gene. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* (2008) 147B(4):491-4.
- [106.] Mancama D., Arranz M.J., Munro J., Osborne S., Makoff A., Collier D. et al. Investigation of promoter variants of the histamine 1 and 2 receptors in schizophrenia and clozapine response. *Neurosci. Lett.* (2002) 333(3):207-11.
- [107.] Joobar R., Benkelfat C., Lal S., Bloom D., Labelle A., Lalonde P. et al. Association between the methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T missense mutation and schizophrenia. *Mol. Psychiatry* (2000) 5(3):323 PubMed -6.
- [108.] Lachman H.M., Papolos D.F., Saito T., Yu Y.M., Szumlanski C.L., Weinshilboum R.M. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* (1996) 6(3):243 PubMed -50.

- [109.] Illi A., Mattila K.M., Kampman O., Anttila S., Roivas M., Lehtimäki T. et al. Catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase A genotypes and drug response to conventional neuroleptics in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* (2003) 23(5):429-34.
- [110.] Illi A., Kampman O., Hänninen K., Anttila S., Mattila K.M., Katila H. et al. Catechol-O-methyltransferase val108/158met genotype and response to antipsychotic medication in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol.* (2007);22(4):211-5
- [111.] Anttila S., Illi A., Kampman O., Mattila K.M., Lehtimäki T., Leinonen E. Interaction between NOTCH4 and catechol-O-methyltransferase genotypes in schizophrenia patients with poor response to typical neuroleptics. *Pharmacogenetics.* (2004) 14(5):303-7.
- [112.] Hong C.J., Yu Y.W., Lin C.H., Tsai S.J. An association study of a brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and clozapine response of schizophrenic patients. *Neurosci. Lett.* (2003) 349(3):206-8.
- [113.] Anttila S., Illi A., Kampman O., Mattila K.M., Lehtimäki T., Leinonen E. Lack of association between two polymorphisms of brain-derived neurotrophic factor and response to typical neuroleptics. *J Neural Transm.* (2005) 112(7):885-90.
- [114.] Krebs M.O., Guillin O., Bourdell M.C., Schwartz J.C., Olie J.P., Poirier M.F. et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants association with age at onset and therapeutic response in schizophrenia. *Mol. Psychiatry.*(2000) 5(5):558-62.
- [115.] Müller D.J., Klempan TA, De Luca V., Sicard T., Volavka J., Czobor P., et al. The SNAP-25 gene may be associated with clinical response and weight gain. *Neurosci Lett.* (2005) 6;379(2):81-9.
- [116.] Mata I., Crespo-Facorro B., Perez-Iglesias R., Carrasco-Marin E., Arranz M.J., Pelayo-Teran J.M. et al. Association between the interleukin-1 receptor antagonist gene and negative symptom improvement during antipsychotic treatment. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* (2006)(141(8):939-43.
- [117.] Bishop J.R., Ellingrod V.L., Moline J., Miller D. Pilot study of the G-protein beta3 subunit gene (C825T) polymorphism and clinical response to olanzapine or olanzapine-related weight gain in persons with schizophrenia. *Med. Sci. Monit.* (2006) 12(2):BR47-50.
- [118.] Muller D.J., De Luca V., Sicard T., King N., Hwang R., Volavka J. et al. Suggestive association between the C825T polymorphism of the G-protein beta3 subunit gene (GNB3) and clinical improvement with antipsychotics in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* (2005) 15(5):525-31.

- [119.] Hong C.J., Yu Y.W., Lin C.H., Song H.L., Lai H.C., Yang K.H. et al. Association study of apolipoprotein E epsilon4 with clinical phenotype and clozapine response in schizophrenia. *Neuropsychobiology*. (2000) 42(4):172-4.
- [120.] Rietschel M., Kennedy J.L., Macciardi F., Meltzer H.Y. Application of pharmacogenetics to psychotic disorders: the first consensus conference. The Consensus Group for Outcome Measures in Psychoses for Pharmacological Studies. *Schizophr. Res.* (1999) 37(2):191-6.
- [121.] Spitzer R.L., Endicott J., Robins E. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch. Gen. Psychiatry* (1978) 35(6):773 PubMed -82.
- [122.] Endicott J., Spitzer R.L. A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* (1978) 35(7):837 PubMed -44.
- [123.] Preisig M., Fenton B.T., Matthey M.L., Berney A., Ferrero F. Diagnostic interview for genetic studies (DIGS): inter-rater and test-retest reliability of the French version. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* (1999) 249(4):174-9.
- [124.] McGuffin P., Farmer A., Harvey I. A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. Development and reliability of the OPCRIT system. *Arch Gen Psychiatry* (1991) 48(8):764-70.
- [125.] Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* (1987) 13(2):261-76.
- [126.] Overall J.E., Gorham D.R. The brief psychiatric rating scale. *Psychol. Rep.* (1962) 10:79-812.
- [127.] Ng C.H., Schweitzer I., Norman T., Easteal S. The emerging role of pharmacogenetics: implications for clinical psychiatry. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* (2004) 38(7):483-9.
- [128.] Leboyer M., Bellivier F., Nosten-Bertrand M., Jouvent R., Pauls D., Mallet J. Psychiatric genetics: search for phenotypes. *TINS.* (1998) 21(3): 102-105
- [129.] Benjamin J., Ebstein R.P., Belmaker R.H. Genes for human personality traits: endophenotypes of psychiatric disorders? *World J Biol Psychiatry* (2001) 2: 54-57.
- [130.] Cichon S., Nöthen M.M., Rietschel M., Propping P. Pharmacogenetics of schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* (2000) 97(1):98-106.
- [131.] Kawanishi Y., Tachikawa H., Suzuki T. Pharmacogenomics and schizophrenia *Eur. J. Pharmacol.* (2000) 410: 227-241.
- [132.] D'Souza U.M., Craig I.W. Functional polymorphisms in dopamine and serotonin pathway genes. *Hum. Mutat.* (2006) 27(1):1-13.

- [133.] Wong, A.H. C., Van Tol, H. H. M. The dopamine D4 receptors and mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* (2003) 27, 1091-1099
- [134.] Athanasiou M.C., Malhotra A.K., Xu C., Stephens J.C. Discovery and utilization of haplotypes for pharmacogenetic studies of psychotropic drug response. *Psychiatr. Genet.* (2002) 12(2):89-96.
- [135] Nebert D.W., Jorge-Nebert L., Vesell E.S. Pharmacogenomics and "individualized drug therapy": high expectations and disappointing achievements. *Am. J. Pharmacogenomics* (2003) 3(6):361 PubMed -70.
- [136.] Risch N., Teng J. The relative power of family based and case control designs for linkage disequilibrium studies of complex human diseases I. DNA pooling. *Genome Res.* (1998) 8(12): 1273-88.
- [137] Pritchard J.K., Cox N.J. The allelic architecture of human disease genes: common disease-common variant...or not? *Hum. Mol. Genet.* (2002) 11(20):2417-23.
- [138.] Maier W., Zobel A. Contribution of allelic variations to the phenotype of response to antidepressants and antipsychotics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* (2008) 258 Suppl 1:12-20.
- [139.] De Leon J., Armstrong S.C, Cozza K.L. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics.* (2006) 47(1):75-85.
- [140.] Nebert D.W., Zhang G., Vesell E.S. From human genetics and genomics to pharmacogenetics and pharmacogenomics: past lessons, future directions. *Drug Metab Rev.* (2008) 40(2):187-224.
- [141.] Risch N., Merikangas K.R. Linkage studies of psychiatric disorders. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* (1993) 243(3-4):143-9.

A Phenotype

- 1) Use of International diagnostic criteria, DSM-IV, CIM-X, Research Diagnosis Criteria, for the diagnosis of schizophrenia and to conduct structured complementary interviews using different tools (SADS, SCID, DIGS, OPCRIT).
- 2) Measurements (response/non response) must be performed using specific, valid and widely used instruments (PANSS, BPRS SANS and/or the SAPS)
- 3) Assess weekly prospective evaluations over 4 to 6 weeks, or even 6 months.

B Factors influencing phenotype

- 4) Collate on standardised grids intrinsic factors (history of the illness, socio-demographic data) and exogenous factors (environmental and cultural, consumption of medicines, tobacco, and alcohol)

C Treatment

- 5) Treatment being studied should preferably be unique and use a flexible dosage schedule
- 6) Perform weekly blood test determination of plasma level of treatment

D Genotype

- 7) Evaluating the role of the gene in the response to the treatment
- 8) The frequency of the so-called rare allele determines the size of the sample that must be constituted
- 9) Functionality of the polymorphism is most important to bolster the strength of the causal link of the association between a variant and the therapeutic response/non-response.
- 10) Study of the combinations of several polymorphisms and haplotypes might offer greater response predictability

E Factors influencing Genotype

- 11) The genotype-phenotype relation is neither direct nor causal
- 12) Variability between ethnic groups in the frequency of some polymorphisms may be taken in account

F Methodology

- 13) Control-case approach still remains the current standard in methodology
- 14) Replication of the results
- 15) Calculating the number of subjects and depends on the frequency of the allele being studied in the population.
- 16) In association studies authors must specify what arguments allow them to proceed in this fashion and adapt the statistics to minimise the risk of false positives.
- 17) When studying polymorphism combinations or haplotypes, specific bioinformatics tools must be used to be able to take into consideration linkage disequilibria and the multiplicity of tests.

Table II: Recommended criteria for clinical research in pharmacogenetics

Studies of association of genetic variants in drug targeted receptors with response to antipsychotics table I

Reference	Gene/ polymorphism	Antipsychotic	N (Ethnicity) schizophrenia	P	Design	Outcomes measures	Reported association
Dopamine variants							
D2							
Suzuki et al [10]	-141C Ins/Del	nemonapride, bromperidol	49 (Japanese) acute	<i>P</i> =0.04	3 weeks; P	BPRS	Ins/Ins better improvement in anxiety depression symptoms
Wu et al [11]	-141C Ins/Del	chlormpromazine	135 (Chinese)	<i>P</i> =0.03	8 weeks; P	BPRS	Ins/Ins patients show greater improvement than Del/-
Lenz et al [12]	-141C Ins/Del	risperidone olanzapine	61 (Americans) first episode	<i>P</i> <0.03	16 weeks; P	Clinical rating CGI	Del/- patients longer time to respond to antipsychotics treatment than Ins/ins subjects
Arranz et al [14]	-141C Ins/Del	clozapine,	151 (Caucasians) 146 (Chinese)	<i>NS</i>	R	GAS	No link No link
Hwang et al [15]	-141C Ins/Del	clozapine	183 (Caucasians) 49 (Afro-Americans)	<i>NS</i>	6 months; P	BPRS	No link No link
Suzuki et al [17]	TaqI	nemonapride	25 (Japanese) Acute	<i>P</i> <0.05	3 weeks; P	BPRS	A1 allele associated with improvement in total BPRS and positive symptoms but not for cognitive, negative, anxiety/depression excitation, symptoms
Suzuki et al [19]	TaqI	bromperidol	30 (Japanese) Acute	<i>NS</i>	3 weeks; P	BPRS	No link
Schäfer et al [16]	TaqI	haloperidol	57 (Europeans) Acute	<i>P</i> <0.05	4 weeks; P	PANSS	Heterozygous patients grater improvement for positive but not for negative symptoms
Hwang et al [15]	TaqI	clozapine	183 (Caucasians) 49 (Afro-Americans)	<i>NS</i>	6 months; P		No link
Reynolds et al [18]	TaqI	risperidone chlormpromazine	117 (Chinese) First episode	<i>NS</i>	10 weeks; P	PANSS	No link
Wu et al [11]	TaqI	chlormpromazine	135 (Chinese)	<i>NS</i>	8 weeks; P	BPRS	No link
Yamanouchi et al [20]	Diplotype	risperidone	73 (Japanese)	<i>P</i> =0.03	8 weeks; P	PANSS	Ins-A2/Del-A1 diplotype (n=10) showed 40% greater improvement than Ins-A2/Ins-A2 (n=25)
Hwang et al [15]	Haplotype	clozapine	183 (Caucasians) 49 (Afro-Americans)	<i>P</i> =0.02 <i>P</i> =0.01	6 months; P	BPRS	2 SNP haplotypes associated with response 3 SNP haplotypes associated with response
Lenz et al [12]	A-241G	risperidone, olanzapine	61 (Americans), First episode	<i>P</i> <0.004	16 weeks; P		Faster response for carriers of the G allele
Xing et al [13]	A-241G	risperidone	125 (Chinese)	<i>P</i> =0.03	8 weeks; P	BPRS	Allele A showed greater improvement than G
D4							
Kohn et al [27]	VNTR 48pb 12 bp repeat	clozapine	37 Ashkenazi 27 non Ashkenazi	<i>NS</i>	16 months; R	Clinical rating	No link
Rao et al [23]	VNTR 48pb	clozapine	29 (4 schizoaffective)	<i>NS</i>	Case control; R	BPRS	No link
Rietschel et al [26]	VNTR 48pb 12 pb repeat	clozapine	149 (Germans) (12 schizoaffective)	<i>NS</i>	4 weeks; Cohort study	GAS	No link
Shaikh et al [24]	VNTR 48pb	clozapine	64 (Caucasians)	<i>NS</i>	2 months		No link
Shaikh et al [25]	VNTR 48pb	clozapine	147 (Caucasians) 42 (Chinese)	<i>NS</i>	2 months	GAS	No link
Cohen et al [28]	VNTR 48pb	Typical AP clozapine	28 (Caucasians) 32 (Caucasians)	<i>P</i> <0.05	Case control	Clinical rating	7 repeat allele less frequent in responders to others AP than in clozapine responders
Hwu et al [30]	VNTR 48pb	AP	80 (Chinese)	<i>P</i> <0.05	R	Clinical rating	Genotype homozygous for allele 4 have better response than others
Kaiser et al [31]	VNTR 48pb	AP	599 (Caucasians)	<i>NS</i>	5 Weeks, P	PANSS	No link
Zalsman et al [32]	VNTR 48pb	risperidone	24 (Israeli)	<i>NS</i>	8 weeks	BPRS	No link
Zhao et al [29]	VNTR 48pb	clozapine	81 (Chinese)	<i>P</i> <0.05	2 months	PANSS	Five repeat allele more frequent in non responders
D3							

Ebstein et al [34]	Ser/Gly	AP	41 Ashkenazi, 46 non Ashkenazi, 80 Caucasian	$P<0.05$	R; cohort study	Clinical rating	Excess of Gly/Gly in non Ashkenazi poor responders and excess of homozygosity in the combined sample of poor responders
Shaikh et al [38]	Ser/Gly	clozapine	133 (Caucasians)	NS $P=0.07$	3 months	GAS	Association of genotype ser ⁹ /ser ⁹ with non response
Malhotra et al [37]	Ser/Gly	clozapine	68 (Americans)	NS	R; double blind	BPRS	No link
Scharfetter et al [40]	Ser/Gly	clozapine	32 (Pakistanis)	$P<0.01$	6 months	BPRS	Gly ⁹ allele and Gly ⁹ /Gly ⁹ as well as Ser ⁹ /Gly ⁹ genotypes more frequent in responders
Joober et al [36]	Ser/Gly	AP	106 (Caucasians) 89 controls	$P=0.07$	R	BPRS	A trend toward an excess of genotype Gly/Gly was observed in neuroleptic non responder schizophrenic patients compared to controls
Staddon et al [42]	Ser/Gly -205-A/G	olanzapine	50 (Basques)	$P=0.014$	3 months	PANSS	The average improvement in positive symptoms was higher among patients Gly ⁹ and -205-G
Szekeres et al [41]	Ser/Gly	olanzapine (29) quetiapine (16) risperidone (25) clozapine (5)	75 (Caucasians)	$P=0.002$	12 weeks	GAF WCST	Se ^r /Ser ⁹ genotype predicts worse response S/S genotype completed fewer categories and had more perseverative errors in the WCST
Reynolds et al [18]	Ser/Gly	risperidone chlorpromazine	117 (Han Chinese) First episode	$P=0.02$	10 weeks	PANSS	Ser/Gly individuals show better improvement in positive and negative symptoms after treatment
Lane et al [43]	Ser/Gly	risperidone	123 (Han Chinese)	$P<0.001$	6 weeks	PANSS	Gly9Gly genotype better performance on negative symptoms than Ser9Ser or Ser9Gly Individuals with Ser allele show better performance
Xuan et al [44]	SNP	risperidone	145 (Han Chinese)	NS	8 weeks, P	BPRS	No link
DAT							
Szekeres et al [41]	VNTR	olanzapine (29) quetiapine (16) risperidone (25) clozapine (5)	75 (Caucasians)	NS	12 weeks	GAF	No link
Joober et al [36]	VNTR	AP	106 (Caucasians) 89 controls	NS	R	BPRS	No link
Zhang et al [47]	VNTR 5 SNP	risperidone	130 (Chinese)	NS	8 weeks; P	PANSS	No link
Serotonin variants							
5HT2A							
Arranz et al [51]	T102C	clozapine	149 (Caucasians)	$P=0.001$	12 week; R	GAS	C102/C102 genotype more frequent in non responders
Nothen et al [53]	T102C	clozapine	146 (Germans)	NS	4 weeks; R	Categorical assessment	No link
Masellis et al [54]	T102C	clozapine	126 (Caucasians and Afro American)	NS	6 months trial	BPRS	No link
Malhotra et al [52]	T102C	clozapine	70 (Americans)	NS	10 weeks	BPRS	No link
Lin et al [55]	T102C	clozapine	97 (Chinese)	NS	8 weeks	BPRS	No link
Masellis et al [56]	T102C	clozapine	144 America-Caucasians 41 other ethnicities	NS	6 months trial	BPRS CGI	No link
Arranz et al [57]	T102C	Meta-analyses	733 (Caucasians)	$P<0.001$			Meta analyses shows that C/C individuals show worse response to clozapine
Nimgaonkar et al [58]	T102C	APC; clozapine	174 (Caucasians Afro Americans)	NS	R	Clinical rating	Difference (significant excess of individuals homozygous for allele C in non responders) not significant after multivariate analysis
Jonson et al [60]	T102C	APC	118 (Swedish)	NS	R	Clinical rating	No Link
Joober et al [59]	T102C	APC	102 (Caucasians)	NS $P=0.054$	R	BPRS GAS	102C/102C more frequent in non responders men

Lane et al [61]	T102C	risperidone	100 (Han Chinese)	$P<0.05$	6 weeks	PANSS	C102/C102 genotype associated with better response
Arranz et al [63]	-1438-G/A	clozapine	274 (Caucasians)	$P<0.001$	R	GAS	G/G genotype associated with worse response
Ellingrod et al [64]	-1438-G/A	olanzapine	41 (Americans)	$P=0.054$	6 weeks; P	SANS	The A/A genotype group had a 45% reduction in SANS compared with 19% in the other group
Herken et al [65]	-1438-G/A	risperidone	63 (Turkey)	$P=0.037$	8 weeks; P	BPRS SANS/ SAPS	Homozygous for A/A genotype was found to give better response to risperidone treatment than G/A and G/G genotypes with respect to SANS and BPRS ; No difference for SAPS
Hamdani et al [66]	-1438-G/A	amisulpride, clozapine olanzapine, risperidone	116 (French Caucasians)	$P=0.02$	1 Month; R	May and Dencker scale SANS SAPS	A/A patients show higher negative symptoms scores after treatment No Link for response
Benmessaoud et al [67]	-1438-G/A	APC (mainly Haloperidol)	100 (Algerians)	$P=0.02$	4 weeks	May Dencker	G allele associated with good response
Arranz et al [63]	His452Tyr -	clozapine	274 (Caucasians)	$P<0.05$	R	GAS	Frequency of allele Tyr452 higher in non-responders
Arranz et al [69]	His452Tyr -	clozapine	153 (Caucasians)	$P=0.02$	R	GAS	Tyr/Tyr associated with poorer response
Malhotra et al [52]	His452Tyr	clozapine	70 (Americans)	<i>NS</i>	10 weeks	BPRS	No link
Arranz et al [57]	His452Tyr	Meta-analyses clozapine	676 (Caucasians)	$P=0.008$			Tyr associated with non response
Masellis et al [56]	His452Tyr	clozapine	144 America-Caucasians 41 other ethnicities	$P=0.01$	6 months trial	BPRS CGI	Tyr associated with poor response
5HT2C							
Sodhi et al [73]	Cys23Ser	clozapine	162 (Caucasians)	$P=0.005$	3 months; R	GAS	Ser associated with good response
Rietschel et al [74]	Cys23Ser	clozapine	152	<i>NS</i>	4 weeks	SADS	No link;
Masellis et al [56]	Cys23Ser	clozapine	144 America-Caucasians 41 other ethnicities	<i>NS</i>	6 months trial	BPRS CGI	No Link
Arranz et al [76]	VNTR	clozapine	200 (Caucasians)	$P=0.04$	3 months; R	GAS	Short allele associated with response
Malhotra et al [77]	Cys23Ser	clozapine (not resistant)	66 (Americans)	<i>NS</i>	R; double blind trial	BPRS	No link
Veenstra-Vanderweele et al [78]	Cys23Ser	clozapine	509 Meta-analyses	$P<0.05$			Link between 23ser allele and response to clozapine
Schumacher et al [79]	Cys23Ser; Various polymorphism	clozapine	163 (Germans Caucasians)	<i>NS</i>	4 weeks	GAS	No link
Mata-Pastor et al [81]	Cys23Ser combined	olanzapine	51 (Spanish Caucasians)	<i>NS</i>	3 months	PANSS GAS	330-GT/-244-CT showed a tendency towards the association to olanzapine response
Reynolds et al [82]	C759T	risperidone, chlorpromazine	117 (Chinese Han)	$P<0.05$	10 weeks	PANSS	C/- associated with global response
5HT1A							
Reynolds et al [83]	-1019C/G	APC; APIIG	63 (Caucasians) first psychotic episode	$P<0.05$	3 months; P	PANSS	G allele associated with poor improvement in negative symptoms
5HT3A							
Gutierrez et al [84]	C178T	clozapine	266 (Caucasians)	<i>NS</i>	R	GAS	No link
5HT3B							
Gutierrez et al [84]	CA Repeat	clozapine	266 (Caucasians)	<i>NS</i>	R	GAS	No link

5HT5A							
Birkett et al [85]	-19-G/C A12T	clozapine	269 (Caucasians)	NS	R	GAF	No link
5HT6							
Yu et al [87]	267-T/C	clozapine	99 (Chinese)	P=0.04	P	BPRS	T/T associated with better response
Masselis et al [88]	267-T/C	clozapine	173 (Americans)	NS	6 months trial; R	BPPRS; CGI	No link
Lane et al [89]	267-T/C	risperidone	123 (Han Chinese)	P<0.01	6 week	PANSS	T/T genotype associated with improvement in scores on positive symptoms and the PANSS general
5HTT							
Arranz et al [76]	HTTRLP	clozapine	200 (Caucasians)	P=0.04	3 months; R	GAS	Short allele associated with poorer response
Tsai et al [96]	HTTRLP	clozapine	90 (Chinese)	NS	8 weeks; P	BPRS	No link
Wang et al [94]	HTTRLP	risperidone	129 (Chinese)	P=0.025	8 weeks; P	BPRS	The HTTRLP L allele showed a greater improvement on the overall BPRS
Dolzan et al [93]	HTTRLP	risperidone haloperidol	56 (Slovenians)	P=0.022	4 Weeks; P	BPRS CGI	the 5-HTTLPR S allele was associated with a lower improvement in BPRS scores
Arranz et al [76]	HTTRLP/ VNTR12	clozapine	266 (Caucasians)	NS	R	GAS	No link; Individuals LPR S allele and VNTR12 repeat allele show poorer response, not significant.
Kaiser et al [97]	HTTRLP/ VNTR12	clozapine; APC	684 (Caucasians)	NS	5 Weeks, P	CGI; PANSS	No link
Adrenergic variants							
Alpha1A Alpha2A							
Bolonna et al [102]	Arg492Cys -1291-C/G -261-G/A	clozapine	289 (Caucasians)	NS	3 months	GAS	No link
Tsai et al [101]	-1291-C/G	clozapine	97 (Chinese)	NS	8 weeks, P	BPRS	No link
Norepineprhrine transporter							
Meary et al [105]	G1287A T-182C	risperidone (32) olanzapine (43)	75 (French Caucasians)	P=0.026* P=0.019* *	6 Weeks, P	PANSS	Improvement in PANSS positive subscore greater * in A1287 allele homozygous, smaller** for C-182 homozygous
Histamine variants							
Schumacher et al [79]	-1018-G/A; Various polymorphism	clozapine	163 (Germans Caucasians)	P=0.016	4 weeks	GAS	Association between -1018A allele and response
Mancama et al [106]	-1018-G/A	clozapine	158 (Caucasians)	NS	3 months; R	GAS	No link
Others variants							
Jooper et al [107]	MTHFR 677C/T	APC	105 (Canadians)	P=0.003	R	BPRS GAS	T allele C677T overrepresented in responders
Illi et al [109]	COMT Val108met	APC	94 (Caucasians)	P=0.09	R	Clinical rating	Association between Met allele and non responsee
Illi et al [110]	COMT Val108met	APC APIIG, clozapine	180 (Caucasians)	NS	R	Clinical rating	No link
Antilla et al [113]	BDNF G196A	APC	94 (Caucasians)	NS	R	Clinical rating	No link
Hong et al [112]	BDNF G196A (Val66Met)	clozapine	93 (Han Chinese)	NS	8 weeks	BPRS	No link
Krebs et al [114]	BDNF (172-176bp) Repeat polymorphism	APC	88 (French Caucasians)	P=0.04	R	Clinical rating	Responders had an excess of long allele (172-176bp)

Muller et al [115]	SNAP-25	clozapine, haloperidol, olanzapine, risperidone	59 (Caucasians, Afro Americans)	$P=0.01$ $P=0.03$	14 weeks	PANSS	<i>MnII</i> polymorphism associated with changes in PANSS scores <i>Tail</i> polymorphism associated with changes in PANSS scores
Mata et al [116]	IL-1RN VNTR	clozapine	154 (Caucasians), first episode	$P=0.006$	6 weeks	BPRS, SANS, SAPS	IL-1RN genotype predictor of negative symptoms improvement
Bishop et al [117]	GNB3 C825T	olanzapine	42 (Americans)	NS	6 weeks, P	BPRS, SANS	No link
Muller et al [118]	GNB3 C825T	clozapine, haloperidol, olanzapine, risperidone	145 (Caucasians, Afro Americans)	$P=0.03$	6 weeks, Two samples,	PANSS, BPRS	The C/C genotype associated with relative clinical improvement
Hong et al [119]	Glutamate GRIN2B APOE Epsilon4	clozapine	93 (Han Chinese)	NS	8 weeks	BPRS	No link

AP: antipsychotics (conventional); APIIG: antipsychotics second generation; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; CGI: Clinical Global Impression Scale; GAF: Global Assessment of Functioning; GAS: Global Assessment Scale; P: prospective study; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; R: retrospective study; SADS: The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia; SANS: Scale for Assessment of Negative Symptoms; SAPS: Scale for Assessment of Positive Symptoms; VNTR: Variable Number of Tandem Repeats; SNP: Single Nucleotide Polymorphism; WCST: Wisconsin Card Sorting Test

Article 2

Pharmacogenetic Study of Atypical Antipsychotic Drug Response: Involvement of the Norepinephrine Transporter Gene

A. Méary,^{1,2,3*} G. Brousse,⁴ S. Jamain,³ A. Schmitt,⁴ A. Szöke,^{2,3} F. Schürhoff,^{2,3} G. Gavaudan,⁵ C. Lancon,⁵ I. Macquin-Mavier,¹ M. Leboyer,^{2,3} and P.M. Llorca⁴

¹AP-HP, Groupe Chenevier-Mondor, Service de Pharmacologie Clinique, Créteil, France

²AP-HP, Groupe Chenevier-Mondor, Pôle de Psychiatrie, Créteil, France

³INSERM, Unité 841, IMRB, Département de Génétique, Equipe 15, Université Paris XII, Créteil, France

⁴Service de Psychiatrie Adulte, Hôpital Gabriel Montpied, Clermont Ferrand, France

⁵Service de Psychiatrie Adulte, Hôpital Sainte Marguerite, Marseille, France

The identification of genetic factors underlying individual differences in antipsychotic drug response is of major interest. We investigated the involvement of two norepinephrine transporter gene polymorphisms in response to antipsychotics, comparing patients with strong and weak response to olanzapine and risperidone. We prospectively assessed short-term drug response in 75 Caucasian schizophrenic patients treated with these drugs, using the Positive and Negative Syndrome Scale. We then assessed the association between two *SLC6A2* gene polymorphisms and drug response in this sample. No significant difference in genotype distribution was found between responders and non-responders, for the G1287A or T-182C polymorphism. The improvement in PANSS positive subscore was significantly greater in patients homozygous for the A1287 allele than in other patients, and significantly smaller in patients homozygous for the C-182 allele than in other patients. Our results suggest that these polymorphisms are specifically involved in the variation of positive symptoms in schizophrenic patients. © 2007 Wiley-Liss, Inc.

KEY WORDS: psychiatry; schizophrenia; treatment; genetics; positive symptoms

Please cite this article as follows: Méary A, Brousse G, Jamain S, Schmitt A, Szöke A, Schürhoff F, Gavaudan G, Lancon C, Macquin-Mavier I, Leboyer M, Llorca PM. 2008. Pharmacogenetic Study of Atypical Antipsychotic Drug Response: Involvement of the Norepinephrine Transporter Gene. *Am J Med Genet Part B* 147B:491–494.

INTRODUCTION

Despite the availability of a wide range of different drugs, about 40–50% of schizophrenic patients display insufficient responses to antipsychotic treatment [Lacro et al., 2002]. The

identification of genetic factors underlying individual differences in response to antipsychotic agents is thus a highly promising area of research in molecular medicine [Kirchheiner et al., 2004].

Efforts to identify these factors have been based on association studies focusing on genes encoding enzymes involved in drug metabolism or on genes encoding proteins involved in the dopaminergic and serotonergic systems targeted by antipsychotic agents [Malhotra et al., 2004]. One major study [Arranz et al., 2000] showed that a combination of six polymorphisms was predictive of the response to clozapine, but this result has never been replicated. In addition, most of the studies performed to date do not conform to the only guidelines yet published for pharmacogenetic studies of antipsychotics [Rietschel et al., 1999], because they included ethnically heterogeneous patients, in whom drug response was assessed retrospectively. Most of the association studies carried out on antipsychotic drug response have focused on clozapine, an atypical antipsychotic agent with a unique efficacy in otherwise non-responding patients. However, a few such studies have assessed the genetic correlates of response to more commonly prescribed antipsychotic agents [Lane et al., 2002, 2005; Yamanouchi et al., 2003; Zalsman et al., 2003; Bishop et al., 2005; de Leon et al., 2005]. None of these previous studies investigated the involvement of norepinephrine system genes in drug response in schizophrenia despite increasing evidence that this neurotransmitter plays a role in schizophrenia. Neurobiological, psychopharmacological and biochemical findings indicate that noradrenergic dysfunction plays an important role in the pathogenesis of schizophrenia. In particular, hyper- and hypoactivity of the central norepinephrine system seem to be involved in the pathogenesis of positive and negative symptoms [Yamamoto and Hornykiewicz, 2004]. Furthermore, the norepinephrine transporter (NET) seems to be inhibited by antipsychotic drugs such as olanzapine, risperidone and clozapine, which seem to decrease the V_{max} and binding activity of this transporter [Yoshimura et al., 2000]. NET has already been implicated in antidepressant response prediction [Yoshida et al., 2004]. Yoshida et al. studied the response to milnacipran, a dual serotonin/norepinephrine reuptake inhibitor. They suggested that two polymorphisms of the gene encoding *NET* partly determined the response to this antidepressant. The gene encoding *NET* (*SLC6A2*) therefore appears to be a good candidate gene for exploring individual differences in antipsychotic drug response, as antipsychotic drugs also inhibit norepinephrine reuptake.

We therefore carried out an association study, examining possible association between the two *SLC6A2* gene polymorphisms explored by Yoshida et al. [2004] and atypical neuroleptic responses in a prospectively assessed sample of Caucasian schizophrenic patients treated with the two first-line atypical antipsychotics most frequently prescribed in

*Correspondence to: A. Méary, Pôle de Psychiatrie, Hôpital Albert Chenevier, 40, rue de Mesly, 94000 Créteil, France. E-mail: meary@creteil.inserm.fr

Received 25 May 2007; Accepted 29 August 2007

DOI 10.1002/ajmg.b.30635

France: olanzapine and risperidone. The G1287A (rs5569) polymorphism of the NET gene is the only known high-frequency exonic polymorphism [Stober et al., 1996]. The T-182C (rs2242446) polymorphism is located in the promoter region [Zill et al., 2002] and may therefore affect expression of the NET gene.

MATERIALS AND METHODS

We recruited consecutive patients meeting DSM-IV criteria [American Psychiatric Association, 1994] for schizophrenia admitted to three university-affiliated psychiatry departments for an acute episode. These patients were treated with olanzapine or risperidone, in line with normal clinical practice. Patients were interviewed by trained psychiatrists with a French version of the Diagnostic Interview for Genetic Studies [DIGS; Nurnberger et al., 1994; Preisig et al., 1999] to confirm the diagnosis of schizophrenia and to assess possible comorbidity.

All of the grandparents of all of the patients studied were Caucasians from Western Europe. Written informed consent was obtained from all participating subjects. The Research Ethics Board of the Salpêtrière Hospital (France) reviewed and approved the study.

The Positive and Negative Syndrome Scale [PANSS; Kay et al., 1987] was used for psychopathological assessments and evaluations of the response to antipsychotic treatment. All patients were assessed by a trained psychiatrist, using the PANSS, on the first day of treatment and then again after 6 weeks of antipsychotic treatment. Responders were defined as patients with both a 20% improvement from baseline in total PANSS score and a total Brief Psychiatric Rating Scale score below 35, as classically defined. Improvements following antipsychotic treatment were also quantified as a percentage change in PANSS total score and subscores. Clinical assessments were made before genotype analysis, which was carried out blind to clinical data.

DNA Analysis

Genomic DNA was isolated from peripheral lymphocytes according to standard procedures. The two polymorphisms were genotyped by direct sequence analysis after polymerase chain reaction (PCR) amplification. The following primers were used to amplify the T-182C variant-containing fragment (600 bp) 5'-ACCTGAGCTGGGGAGGGGGTC (T-182C_Forward) and 5'-GAAGCCGACTACGGACAGCAG (T-182C_Reverse). The G1287A-containing fragment (241 bp) was amplified with primers 5'-TCCAGGGAGACCCTAATTC (G1287A_Forward) and 5'-TTGACTTTATTGAAATGCGGC (G1287A_Reverse). Both PCR were performed in a final volume of 20 μ l containing 40 ng of genomic DNA, 2 μ l Tris-HCl (pH 8.3), 1.5 mM MgCl₂, 0.2 mM dNTP and 0.25 U of *Taq* polymerase (Invitrogen, Carlsbad, CA). For the T-182C polymorphism, the amplification reaction consisted of 35 cycles of denaturation at 95°C for 30 s, annealing at 68°C for 30 sec and elongation at 72°C for 45 sec. The optimal annealing temperature for the G1287A polymorphism was 57°C. Cycle sequencing reactions (Applied Biosystems, Foster City, CA) were carried out according to the manufacturer's protocol. Briefly, 5 ng of purified PCR product was added to a 10 μ l mixture containing 1.5 μ l of BigDye[®] Terminator V3.1 Ready Reaction Mix (Applied Biosystems) and 10 pmol of forward primer. Sequencing reactions involved 25 cycles of denaturation at 96°C for 30 sec, annealing at 55°C for 30 sec and elongation at 60°C for 4 min followed by purification on Sephadex G50 columns (Amersham, Buckinghamshire, UK) and analysis with a ABI Prism[®] 3100 genetic analyzer (Applied Biosystems), according to the manufacturer's standard protocol.

Statistical Analysis

Groups of subjects were compared using Chi² or Fisher's exact tests for categorical data, and Mann-Whitney tests for continuous data. For contingency tables with a small number of subjects, exact probability was estimated on 10,000 simulations using the Monte Carlo method [CLUMP software; Sham and Curtis, 1995]. Haplotype frequencies were estimated and compared using the WHAP program [Purcell et al., 2007]. Hardy-Weinberg equilibrium was assessed using the Sasieni software package [Sasieni, 1997]. All statistical analyses were carried out with SPSS version 14.0 for Windows.

RESULTS

A sample of 75 schizophrenic patients was prospectively included in this study (51 men, 24 women, age at interview: 32.8 \pm 10.4 years). This sample size has a power of 65% to detect a genetic effect with an odds ratio of 2.5 for polymorphisms with a minimum allele frequency of 25% or above. Thirty-two patients received risperidone and 43 received olanzapine, in line with normal clinical practice. The patients generally had severe schizophrenia, with a mean total PANSS score of 103 \pm 23, and mean subscores of 27.35 \pm 7 (positive subscore), 27.48 \pm 8 (negative subscore), and 48.17 \pm 13 (general subscore). The majority of the patients were non-responders, as 51 (68%) did not respond to 6 weeks of treatment with risperidone or olanzapine (Table I). Genotype distributions in this cohort were consistent with Hardy-Weinberg equilibrium for both the G1287A and T-182C polymorphisms ($P = 0.76$ for G1287A and $P = 0.14$ for T-182C). Allelic distribution in this cohort were consistent with CEPH population's allelic distribution in the International HapMap project for the G1287A (31% vs. 40% for the A allele) and the T-182C (24% vs. 26% for the C allele) polymorphisms [TIHMC, 2003].

No significant difference in genotype or allele distribution was found between responders and non-responders, as defined above, for the G1287A ($P = 0.24$ for genotype and $P = 0.10$ for allele) or the T-182C ($P = 0.64$ for genotype and $P = 0.34$ for allele) polymorphism (Table II).

No association was found between these genotypes and PANSS total score, general subscore or negative subscore. By contrast, the improvement in PANSS positive subscore was significantly greater in patients homozygous for the A1287 allele than in heterozygous individuals and subjects homozygous for the G1287 allele ($P = 0.026$, Table III). Moreover, the group of patients heterozygous for the T-182C polymorphism or homozygous for the T-182 allele displayed a significantly greater improvement in positive symptoms than patients homozygous for the C-182 allele ($P = 0.019$, Table III). These marginal associations were not significant anymore when using the Bonferroni correction for multiple testing.

The two polymorphisms were in moderate linkage disequilibrium as estimated with the HaploView 3.32 software ($D' = 0.59$ [0.16–0.82]), we therefore performed an haplotype analysis. No association was found for any haplotype either

TABLE I. Clinical Description of the Total Sample (N = 75) of Schizophrenic Patients Treated With Atypical Antipsychotic Drugs

Sex ratio (m/f)	51/24
Age at inclusion	32.8 \pm 10.4 years
Treatment (olanzapine/risperidone)	43/32
Total PANSS score	103 \pm 23
Positive PANSS score	27.35 \pm 7
Negative PANSS score	27.48 \pm 8
General PANSS score	48.17 \pm 13
Responder/non-responder	24/51

TABLE II. T-182C and G1287A Polymorphisms of the Norepinephrine Transporter Gene (*SLC6A2*) Genotype and Allelic Frequencies

	Genotype frequencies, n (%)			<i>P</i>	Allelic frequencies, n (%)		
	T/T	T/C	C/C		T	C	<i>P</i>
T-182C							
Responders (n = 24)	13 (54.2)	10 (41.6)	1 (4.2)	0.64	36 (75)	12 (25)	0.34
Non-responders (n = 49)	22 (44.9)	22 (44.9)	5 (10.2)		66 (67.3)	32 (32.7)	
	Genotype frequencies, n (%)			<i>P</i>	Allelic frequencies, n (%)		
	G/G	G/A	A/A		G	A	<i>P</i>
G1287A							
Responders (n = 24)	11 (45.8)	10 (41.6)	3 (12.6)	0.24	32 (66.6)	16 (33.4)	0.10
Non-responders (n = 51)	34 (66.7)	13 (25.5)	4 (7.8)		81 (79.4)	21 (20.6)	

with drug response ($P=0.16$), PANSS total score ($P=1$), positive subscore ($P=1$), negative subscore ($P=0.58$), and general subscore ($P=0.63$).

DISCUSSION

This study of a sample of 75 prospectively followed schizophrenic patients provides evidence for an association between two NET polymorphisms and variations in symptoms under atypical antipsychotic drug treatment in patients with schizophrenia. This marginal association was found to be specific to the positive subscore of the PANSS. These two polymorphisms are in moderate linkage disequilibrium in this Caucasian population contrary to a previous study in Asian population [Chang et al., 2007]. Nevertheless the haplotype analysis did not provide additional information on the association.

These findings were obtained in a homogeneous sample of Caucasian schizophrenic patients from Western Europe in whom drug responses were studied prospectively. This sample of consecutive schizophrenic inpatients recruited at three university-affiliated hospitals presents more severe symptoms than reported in most published clinical trials, which may account for the lower proportion of responders than reported in classical short term (6–12 weeks) response clinical trials [Freedman, 2003]. The duration of the trial (6 weeks) may also account for this lower proportion. It could be argued that this cohort is more representative of the global schizophrenic population than the samples studied in clinical trials, strengthening the conclusions drawn from the results.

The main limitations of this study are its small sample size and a lack of control over coprescribed drugs as we specified only that no other antipsychotic drug should be prescribed. Replication studies in larger controlled populations are therefore required.

Svensson [2003] suggested that the specificity of the clinical effects of the so-called “second-generation” antipsychotic drugs may be related to their effects on serotonergic transmission

(mediated by 5HT_{2A} receptors) and noradrenergic transmission (mediated by $\alpha 1$ and $\alpha 2$ adreno-receptors). Olanzapine and risperidone are antagonists of both the $\alpha 1$ and $\alpha 2$ adreno-receptors. Blockade of the $\alpha 1$ adreno-receptors may help to decrease the responsiveness of the meso-limbic dopaminergic system to various challenges. Thus, $\alpha 1$ adreno-receptors blockade may therefore exert its antipsychotic effects primarily by controlling positive symptoms. We suggest that the link between these NET polymorphisms (and the functionality of the transporter) and the effect of second-generation antipsychotic drugs on positive symptoms may be related to this pharmacological specificity.

Our results suggest that these polymorphisms are specifically involved in the variation of positive symptoms in schizophrenic patients. The T-182C polymorphism is located upstream from the transcription start site, probably in the promoter region of the *SLC6A2* gene. Improvements in the positive symptoms of schizophrenic patients with a T-182 allele suggested that this variant may modify the level of transcription of the NET gene, increasing the efficacy of treatment. Further investigations of the level of transcription of *SLC6A2* as a function of genotype are required in patients with and without olanzapine or risperidone, and in unaffected controls with and without treatment. Patients homozygous for the A1287 allele also displayed a significant improvement in positive symptoms. This polymorphism is synonymous, suggesting that it is probably not the variant directly influencing the drug response, but is instead probably in linkage disequilibrium with the causal variant. The G1287A polymorphism is located in exon 9 of the gene. This exon encodes an uncharacterized domain of the protein located between two transmembrane domains. It would therefore seem likely that this exon, or another neighboring exon, affects the affinity of neurotransmitter binding or transport. Further explorations of the coding sequence of this gene and, more specifically, of the region flanking exon 9, are therefore required in responders. These results may help, in the future, to better understand drug response, particularly during paranoid episodes.

TABLE III. Variation (Δ) in PANSS Total Score and Subscores (General, Positive, Negative) Associated With the T-182C and G1287A Polymorphisms of the Norepinephrine Transporter Gene (*SLC6A2*) in a Sample of 75 Schizophrenic Patients Treated With Atypical Antipsychotic Drugs

	T-182C				G1287A			
	C/C (N = 6)	C/T (N = 32) + T/T (N = 35)	<i>P</i>	<i>P</i> *	A/A (N = 7)	A/G (N = 23) + G/G (N = 45)	<i>P</i>	<i>P</i> *
PANSS ($\Delta\%$)	14.00 \pm 10	26.37 \pm 17	0.088	0.7	33.88 \pm 17	24.41 \pm 17	0.18	1
PANSS positive ($\Delta\%$)	14.46 \pm 9	34.55 \pm 22	0.019	0.15	50.03 \pm 14	30.94 \pm 22	0.026	0.2
PANSS negative ($\Delta\%$)	16.71 \pm 13	20.47 \pm 19	0.55	1	28.55 \pm 22	19.26 \pm 18	0.21	1
PANSS general ($\Delta\%$)	12.37 \pm 11	23.16 \pm 20	0.16	1	24.36 \pm 27	22.08 \pm 19	0.84	1

**P* values after Bonferroni correction for multiple testing.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the staff of the "Banque de cellules—Service de Biochimie génétique et moléculaire" of Cochin Hospital (Paris) for generating and maintaining the lymphoblastoid cell lines. We also thank M.J. Pereira-Gomes and E. Abadie for technical assistance.

REFERENCES

- American Psychiatric Association. 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington DC: American Psychiatric Association.
- Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M, Lesch KP, Meyer JF, Sham P, Collier DA, Murray RM, Kerwin RW. 2000. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 355:1615–1616.
- Bishop JR, Ellingrod VL, Moline J, Miller D. 2005. Association between the polymorphic GRM3 gene and negative symptom improvement during olanzapine treatment. *Schizophr Res* 77:253–260.
- Chang CC, Lu RB, Chen CL, Chu CM, Chang HA, Huang CC, Huang YL, Huang SY. 2007. Lack of association between the norepinephrine transporter gene and major depression in a Han Chinese population. *J Psychiatry Neurosci* 32:121–128.
- de Leon J, Susce MT, Pan RM, Fairchild M, Koch WH, Wedlund PJ. 2005. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry* 66:15–27.
- Freedman R. 2003. Schizophrenia. *N Engl J Med* 2003. 349:1738–1749.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261–276.
- Kirchheiner J, Niekchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmoller J. 2004. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: The contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 9:442–473.
- Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. 2002. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: A comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 63:892–909.
- Lane HY, Chang YC, Chiu CC, Chen ML, Hsieh MH, Chang WH. 2002. Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT(2A) receptor gene. *Am J Psychiatry* 159:1593–1595.
- Lane HY, Lee CC, Liu YC, Chang WH. 2005. Pharmacogenetic studies of response to risperidone and other newer atypical antipsychotics. *Pharmacogenomics* 6:139–149.
- Malhotra AK, Murphy GM Jr, Kennedy JL. 2004. Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am J Psychiatry* 161:780–796.
- Nurnberger JJ, Blehar M, Kaufmann C, York-Cooler C, Simpson S, Harkavy-Friedman J, Severe J, Malaspina D, Reich T. 1994. Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Arch Gen Psychiatry* 51:849–859; discussion 863–844.
- Preisig M, Fenton BT, Matthey ML, Berney A, Ferrero F. 1999. Diagnostic interview for genetic studies (DIGS): Inter-rater and test-retest reliability of the French version. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249:174–179.
- Purcell S, Daly MJ, Sham PC. 2007. WHAP: Haplotype-based association analysis. *Bioinformatics* 23:255–256.
- Rietschel M, Kennedy JL, Macciardi F, Meltzer HY. 1999. Application of pharmacogenetics to psychotic disorders: The first consensus conference. The Consensus Group for Outcome Measures in Psychoses for Pharmacological Studies. *Schizophr Res* 37:191–196.
- Sasieni PD. 1997. From genotypes to genes: Doubling the sample size. *Biometrics* 53:1253–1261.
- Sham PC, Curtis D. 1995. Monte Carlo tests for associations between disease and alleles at highly polymorphic loci. *Ann Human Genet* 59:97–105.
- Stober G, Nothen MM, Porzgen P, Bruss M, Bonisch H, Knapp M, Beckmann H, Propping P. 1996. Systematic search for variation in the human norepinephrine transporter gene: Identification of five naturally occurring missense mutations and study of association with major psychiatric disorders. *Am J Med Genet* 67:523–532.
- Svensson TH. 2003. Alpha-adrenoceptor modulation hypothesis of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27:1145–1158.
- The International HapMap Consortium. 2003. The International HapMap Project. *Nature* 426:789–796.
- Yamamoto K, Hornykiewicz O. 2004. Proposal for a noradrenaline hypothesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28:913–922.
- Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Ikeda M, Ozaki N. 2003. Effect of DRD2, 5-HT2A, and COMT genes on antipsychotic response to risperidone. *Pharmacogenomics* 3:356–361.
- Yoshida K, Takahashi H, Higuchi H, Kamata M, Ito K, Sato K, Naito S, Shimizu T, Itoh K, Inoue K, Suzuki T, Nemeroff CB. 2004. Prediction of antidepressant response to milnacipran by norepinephrine transporter gene polymorphisms. *Am J Psychiatry* 161:1575–1580.
- Yoshimura R, Yanagihara N, Hara K, Terao T, Nakamura J, Ueno S, Toyohira Y, Uezono Y, Kaneko S, Kawamura M, Abe K, Izumi F. 2000. Inhibitory effects of clozapine and other antipsychotic drugs on noradrenaline transporter in cultured bovine adrenal medullary cells. *Psychopharmacology (Berl)* 149:17–23.
- Zalsman G, Frisch A, Lev-Ran S, Martin A, Michaelovsky E, Bensason D, Gothelf D, Nahshoni E, Tyano S, Weizman A. 2003. DRD4 exon III polymorphism and response to risperidone in Israeli adolescents with schizophrenia: A pilot pharmacogenetic study. *Eur Neuropsychopharmacol* 13:183–185.
- Zill P, Engel R, Baghai TC, Juckel G, Frodl T, Muller-Siecheneder F, Zwanzger P, Schule C, Minov C, Behrens S, Rupprecht R, Hegerl U, Moller HJ, Bondy B. 2002. Identification of a naturally occurring polymorphism in the promoter region of the norepinephrine transporter and analysis in major depression. *Neuropsychopharmacology* 26:489–493.

Article 3



Contents lists available at ScienceDirect

Psychiatry Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychres



Clinical predictors of response to olanzapine or risperidone during acute episode of schizophrenia

Georges Brousse^{a,b,g,*}, Alexandre Meary^{c,d,e,g}, Olivier Blanc^{a,b,g}, Christophe Lançon^{f,g},
Pierre Michel Llorca^{a,b,g}, Marion Leboyer^{c,d,e,g}

^a Univ Clermont 1, IFR médecine, EA 3845, Clermont-Ferrand, F63001 France

^b CHU Clermont Ferrand, Service de psychiatrie B, Clermont-Ferrand, F63001, France

^c INSERM, Unité 841; IMRB, Department of Genetics, Psychiatry Genetic, Créteil, F-94000, France

^d Université Paris 12, Faculté de Médecine, IFR 10, Créteil, F-94000, France

^e AP-HP, Groupe Henri Mondor-Albert Chenevier, Pôle de psychiatrie, Créteil, F-94000, France

^f SHU de Psychiatrie Adulte, CHU Sainte-Marguerite, 270, boulevard de Sainte-Marguerite, 13274 Marseille cedex 09, France

^g Fondation Fondamental, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 May 2008

Received in revised form 20 February 2009

Accepted 4 March 2009

Available online xxxx

Keywords:

Positive and Negative Syndrome Scale

Clinical Global Impressions Scale

Brief Psychiatric Rating Scale

Treatment response

Antipsychotics

Age of onset

ABSTRACT

The study attempted to identify clinical variables which could predict the response to a second-generation antipsychotic treatment during acute episodes among schizophrenic patients. Socio-demographic, premorbid and clinical variables were studied in a population of 95 patients diagnosed with schizophrenia (DSMIV), during an acute treated phase, in a multicentre prospective study. Patients were assigned to Olanzapine or Risperidone treatment in an open design. Clinical evaluations were performed at D0, D42 and D180. Good response to treatment was defined as a PANSS reduction greater than 20% and a BPRS score lower than 35. Univariate analysis revealed earlier age at onset of schizophrenia and earlier age at first prescription of antipsychotic among non-responders compared to good responders at D42. Non responders also had a clinical profile at the onset of antipsychotic treatment characterized by more severe forms of the acute episode as shown by higher scores at the positive, general and overall PANSS scale and on CGI-S and BPRS scores. With a multivariate logistic regression model, age at the onset and overall duration of illness remained the only clinical criteria identified as predictors of response to antipsychotic treatment at D42. Clinical variables do not clearly appear to be good predictors of treatment efficacy.

© 2009 Published by Elsevier Ireland Ltd.

1. Introduction

Today, second-generation antipsychotic drugs are the first-line treatment for schizophrenic patients. They have helped to reduce an important therapeutic difficulty met with first generation neuroleptics, i.e. the appearance of neurological side effects, which is the cause of frequent spontaneous interruption of psychotropic drug (Leslie and Rosenheck, 2002). Besides this improved tolerance, several studies have revealed that antipsychotics, particularly olanzapine and risperidone, are as efficient as neuroleptics, if not more so, against positive and negative symptoms (Chouinard et al., 1993; Beasley et al., 1996; Tollefson et al., 1997; Beasley et al., 1999; Leucht et al., 1999; Purdon et al., 2000). However, the percentage of non-response or partial response to treatment during acute phases remains high (Freedman, 2005; Gardner et al., 2005; Lieberman et al., 2005). Only 60–70% of patients show a

clinically significant decrease in psychotic symptomatology during a first episode of the illness, and barely 50% during relapses (Lieberman et al., 1996) with no possible prediction of non-response risk as a function of the selected treatment. Evolution of schizophrenia is marked by frequency of relapses (Kane, 1996). In clinical practice, the choice of antipsychotic is often made empirically, because of the limited amount of data available on the predictors of a response to antipsychotic treatment.

There have been descriptions of predictive factors of poor response to treatment, mainly among patients treated with conventional neuroleptics; notable among these are positive family history of mental disorder (Mc Glashan, 1986), gender (female having a better rate of response) (Navarro et al., 1996; Goldstein, 1998), early age at onset of schizophrenia, number of relapses (Van Kamen et al., 1996; Lieberman, 1999), duration of untreated psychosis (DUP) (Loebel et al., 1992; Mc Glashan, 1999; Marshall et al., 2005; Perkins et al., 2005) and psychiatric comorbid conditions (Sim et al., 2006). Regarding clinical criteria, severity of symptomatology seems to predict poor response to treatment during acute phases (Robinson et al., 1999). Pronounced negative symptomatology (Scottish Schizophrenia Research Group, 1987; Lieberman et al., 1996; Umbricht et al., 2002) and/or cognitive deterioration (Scottish Schizophrenia Research Group, 1987; Robinson

* Corresponding author. CHU Clermont Ferrand, Service de Psychiatrie B, 58 rue Montalembert, 63000 Clermont Ferrand, France. Tel.: +33 4 73 754 785; fax: +33 4 73 754 781.

E-mail address: gbrousse@chu-clermontferrand.fr (G. Brousse).

et al., 1999) have been associated to lack of response. For positive symptoms, the data are contradictory. In recent studies, positive symptoms in hallucinatory patients were associated to a poorer response to treatment during acute phases (Bartko et al., 1990; Szymanski et al., 1996; Van Kamen et al., 1996; Robinson et al., 1999), whereas previous studies associated them with a favourable response (Moeller et al., 1985; Breier et al., 1987). These discrepancies reveal the difficulty of conducting methodologically reliable observational studies under naturalistic condition (Robinson et al., 1996; Kasper and Kufferle, 1998; Hofer et al., 2000).

Concerning predictive factors of response to second generation of antipsychotic, there has had also relevant literature (Lane et al., 2002; Perkins et al., 2004; Haro et al., 2006). Lane et al. (2002) was one of the first team searching for predictors of response to risperidone in a 6-week prospective study and did not found any significant impact of gender, age, age at illness onset, duration of illness, number or prior hospitalizations on the response value. As regards clinical criteria, predictive value of clinical presentation at the admission on the response to second generation of antipsychotic remains controversial (Hatta et al., 2003; Crespo-Facorro et al., 2007). Authors then attempted to identify what degree of nonresponse shortly after initiation of antipsychotic drug treatment could predict nonresponse at 4 weeks and showed that patients with no improvement of symptoms during the first 2 weeks of treatment are unlikely to respond at week 4 and may benefit from a change of treatment (Leucht et al., 2007). Furthermore, the first 2 weeks' improvement in positive symptoms can predict the fourth week's treatment response to antipsychotics (Chang et al., 2006; Lin et al., 2007). Thus, little is known, about clinical predictors associated with favourable or unfavourable response to treatment for second-generation antipsychotics and there are no criteria for guiding the choice of prescription, before initiation of treatment, in practical reality. We thus conducted a multi-center prospective and observational study aiming at improving the identification of socio-demographic, premorbid and clinical variables that could predict response to second-generation antipsychotic treatments (olanzapine or risperidone) during acute phases of schizophrenia.

2. Methods

2.1. Design of the study

During a two-year period, we systematically included schizophrenic patients hospitalized for an acute episode in one of the three sites of this open, uncontrolled, multicentre prospective study. The study was submitted to and approved by an ethics committee (CCPRB Auvergne). Each patient if included signed an informed consent to participate to the study. Olanzapine or risperidone was assigned non-randomly, and started without any wash-out period, with daily dosages ranging, respectively, between 5 and 20 mg and 2 and 8 mg. The daily dosages could be adjusted by the psychiatrist throughout the study and could exceed recommended started dose range. Monotherapies were favoured, and co-prescriptions were as limited as possible. The study lasted over the first 6 months of treatment. Our study was part of a pharmacogenetic study published elsewhere (Meary et al., 2007).

2.2. Population

Patients were Caucasian in origin, aged 18 years and above, diagnosed with schizophrenia under DSM-IV criteria (American Psychiatric Association, 1994), with a total BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale, Overall and Gorham, 1962) score above 45 and a PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale, Kay et al., 1987) score over 70 during the intake visit. They were not treated with olanzapine or risperidone, and showed a clinical condition which justified the prescription of either of these treatments. The patients started the study as inpatients and stayed in hospital until D42 as inpatients or in psychiatric day hospital care. Treatment dispensation was performed by nurses in order to control adherence. Patients showing known resistance to neuroleptic treatments, under the criteria defined by Kane et al. (2001), were not included.

2.3. Assessments

2.3.1. Assessment of illness: diagnostic and history

Clinical assessments were carried out during the intake visit (D0), at D42 and at D180. Patients were interviewed during the second week of the treatment, using the

French version of the Diagnosis Interview for Genetic Studies (DIGS) (Preisig et al., 1999), in order to confirm the diagnosis of schizophrenia and to specify age at onset, family history, as well as possible comorbidities, notably the ingestion of toxic substances in the month prior to the intake. During this interview, duration of untreated psychosis, defined as the time between the first appearance of psychotic symptoms and the implementation of an adequate specific treatment (Marshall et al., 2005), was measured as precisely as possible, based on the interview and on data in the medical record.

2.3.2. Assessment of response to treatment

The initial clinical assessment on D0 and the assessment of the treatment's clinical efficiency 42 days after introduction of the treatment were based on the PANSS and CGI (Clinical Global Impressions Scale Improvement and severity) (Guy, 1976) scales. The definition of response to treatment was based on a relative improvement criterion (reduction on the PANSS scale greater than 20%) and on a threshold improvement score (BPRS < 35). To discuss the stability of predictive criteria as a function of the definition of response, we chose to study the predictability of the response to treatment with a different definition of response (CGI response). This new definition was based on a reduction of CGI-5 (a two-point reduction from baseline to D42 for initial scores between 4 and 6, a one-point reduction from baseline to D42 for initial scores between 1 and 3 (Haro et al., 2003; Haro et al., 2005)).

The 5-factor PANSS analysis was used as a potential response predictor. It gathers the information of this scale into 5 factors, each of which consists of associations of relevant items resulting from a factorial analysis (Lançon et al., 1999; Lançon et al., 2000). The five factors considered in this study were the *Negative Factor* (N1, N2, N3, N4, N6, G7, G13, G15, G16), the *Positive Factor* (P1, P3, P5, P6, G1, G9, G12), the *Excitation Factor* (P4, P7, N7, G4, G8, G14), the *Cognitive Factor* (F2, N5, G10, G11, G5), and the *Anxiety/Depression Factor* (G2, G3, G6) (Lançon et al., 1999). Each observer (AM, GB, C.) had previously been trained in the use of the PANSS with standardised video tools and achieved an inter-rater reliability of 0.82.

2.3.3. Assessment of side effects of treatment

Side effects were evaluated through the Simpson and Angus Extrapyramidal Symptom Scale (Simpson and Angus, 1970), Barnes' Akathisia Scale (Barnes, 2003), and the Abnormal Involuntary Movement Scale (Guy, 1976), and the record of Body Mass Index at D0 and D42. The associated therapies introduced over the term of the study were the subject of a compilation.

2.4. Statistical analyses

Numerical data were expressed as frequency and percentage (%). Measured data were expressed as mean (SD). The association of the selected variables with treatment was assessed by comparing responders and non responders with regard to the baseline values of the selected variables using unpaired *t*-test for continuous and χ^2 for categorical data, respectively. To protect against chance findings based on multiple comparisons, we applied the Bonferroni correction on *t* tests. Statistical correlation analysis was conducted by means of parametric methods (Pearson). Logistic regression was used to examine a multivariate prediction model that included all potentially useful variables for discriminating the two groups. All hypotheses were tested by using a two-sided significance level of 0.05. Statistic and data processing were carried out with the SAS statistic software package.

3. Results

3.1. Sample description

Ninety five Caucasian patients, meeting DSM-IV criteria for schizophrenia were included. The mean age of our population was 33.59 years, SD = 11.45; The mean age at onset of the illness was 22.99 years, SD = 6.20; Mean duration of untreated psychosis was 2.56 years, SD = 4.82; The mean number of hospitalisation was 3.27, SD = 2.31; 69 patients were men (73%); 56 were treated with olanzapine (mean daily dosage at D42 = 19.41 mg, SD 9.31), 39 with risperidone (mean daily dosage at D42 = 6.42 mg, SD = 4.82). 36 patients were treated for a first episode. No patient dropped out at D42 (Table 1). Thirty eight patients received co-treatment. Thirty patients received benzodiazepines (clonazepam and alprazolam), twenty one received an antidepressant therapy (venlafaxine, escitalopram) and seven received mood stabilizer (valproate). There was no difference between responders and non-responders in term of co-prescription ($P = 0.31$). The mean score on the total PANSS was 105.92, SD = 24, the mean on the CGI-5 was = 5.31, the mean score for BPRS was 60.35, SD = 13.71 during intake. None of the patients included showed any resistance to the treatment, even in cases of relapses.

Please cite this article as: Brousse, G., et al., Clinical predictors of response to olanzapine or risperidone during acute episode of schizophrenia, Psychiatry Research (2009), doi:10.1016/j.psychres.2009.03.003

Table 1

Comparison of socio-demographic, premorbid and clinical characteristics at intake between responder (PANSS 20%, BPRS <35) and non-responder schizophrenic patients at D42

	Total (N=95)	Non-responders D42 (N=67)	Responders D42 (N=28)	Test statistic	df	P
	Mean (SD/%)	Mean (DS/%)	Mean (DS/%)			
Gender (% of men)		47 (70.1%)	22 (78.6%)	$\chi^2=0.70$	68	0.400
Age (years)	33.59 (11.45)	32.77 (11.93)	35.52 (10.16)	$t=1.07$	93	0.289
Age at onset of illness	22.99 (6.20)	21.60 (4.39)	25.82 (8.20)	$t=3.10$	84	0.003*
Age at first hospitalization	25.64 (8.67)	24.48 (8.15)	27.96 (9.35)	$t=1.76$	83	0.083
Age at first prescription	25.10 (7.82)	23.98 (6.97)	27.67 (9.12)	$t=2.08$	88	0.040*
Number of hospitalisations	3.27 (2.31)	3.37 (2.50)	3.07 (1.88)	$t=0.56$	84	0.580
DUP (duration of untreated psychosis)	2.56 (4.82)	2.85 (5.66)	1.96 (2.20)	$t=0.15$	79	0.882
BMI D0	24.48 (4.38)	24.88 (4.71)	23.23 (2.98)	$t=1.39$	64	0.169
History, suicide attempts	0.6 (1.970)	0.53 (1.14)	0.84 (2.98)	$t=0.94$	71	0.330
History, family psychiatric disorders	13 (15.70%)	9 (16.10%)	4 (14.80%)	$\chi^2=0.02^{**}$	82	1
History, depression	32 (43.24%)	21 (43.80%)	11 (42.30%)	$\chi^2=0.01$	73	0.905
History, alcoholic dependence	12 (16.20%)	8 (16.70%)	4 (15.40%)	$\chi^2=0.02^{**}$	73	1
History, cannabis dependence	18 (45%)	14 (42.40%)	4 (57.10%)	$\chi^2=0.51^{**}$	39	0.680
History, addictions	17 (23%)	15 (31.30%)	5 (19.20%)	$\chi^2=2.59$	73	0.270
PANSS positive	28.13 (7.30)	29.21 (7.27)	25.54 (6.81)	$t=2.29$	94	0.024*
PANSS negative	27.95 (8.83)	29.09 (8.86)	25.21 (8.27)	$t=1.98$	94	0.050
PANSS general	49.84 (12.92)	52.01 (12.52)	44.64 (12.59)	$t=2.61$	94	0.011*
PANSS total	105.92 (23.97)	110.31 (23.50)	95.39 (22.07)	$t=2.87$	94	0.005*
BPRS	60.35 (13.71)	63.10 (13.04)	53.75 (13.24)	$t=3.17$	94	0.002*
CGI	5.31 (0.78)	5.42 (0.786)	5.04 (0.693)	$t=2.24$	93	0.026*
Fact a negative	30.93 (11.14)	32.31 (11.64)	27.61 (9.20)	$t=1.90$	94	0.062s
Fact b positive	28.89 (6.58)	30.06 (6.42)	26.10 (6.18)	$t=2.76$	94	0.007*
Fact c excitation	19.18 (7.43)	20.49 (7.31)	16.04 (6.84)	$t=2.76$	94	0.007*
Fact d cognitive	16.73 (3.99)	17.15 (3.77)	15.71 (4.38)	$t=1.61$	94	0.110
Fact e depression	11.32 (3.99)	11.72 (4.18)	10.36 (3.67)	$t=1.52$	94	0.131

* $P < 0.05$ (Unpaired t -test for continuous and χ^2 for categorical data, ** test Fisher exact).

3.2. Comparative analysis of responders and non-responders at D0 (PANSS/BPRS response)

Definition of response to treatment was based on a relative improvement criterion (reduction on the PANSS scale greater than 20% and on a threshold improvement score (BPRS <35) at D42 (Table 1).

With this definition, there were 28 (29.5%) responders and 67 non-responders.

The mean age at inclusion in each group were not significantly different (mean = 32.77 years, SD = 11.93 vs. 35.52, SD = 10.16, $P = 0.29$). Both age at onset of schizophrenia (mean = 21.60, SD = 4.39 vs. 25.82, SD = 8.20 years, $P = 0.003$) and age at the time of the first prescription of neuroleptics (mean = 23.98, SD = 6.97 vs. 27.67, SD = 9.12 years, $P = 0.04$) were significantly lower for non-responders than for responders. Duration of untreated psychosis remained higher for non-responders than for responders (mean = 2.85, SD = 5.66 vs. 1.96, SD = 2.20 years), even though this difference is not significant ($P = 0.443$). There was no significant difference between responders and non-responders at D42 in terms of number of previous hospitalisations.

There were no significant differences between responders and non-responders in terms of psychiatric comorbid disorders or family psychiatric history.

The comparative analysis of clinical variables assessed at D0 revealed significant differences between responders and non-responders. The mean scores obtained on the positive, general and overall PANSS scales were significantly higher at D0 for non-responders than for responders (respectively mean score for positive PANSS = 29.21, SD = 7.27 vs. 25.54, SD = 6.81, $P = 0.02$; mean score for general PANSS = 52.01, SD = 12.52 vs. 44.64, SD = 12.59, $P = 0.01$; mean score for overall PANSS = 110.31, SD = 23.50 vs. 95.39, SD = 22.07, $P = 0.005$). Likewise for CGI-S and BPRS scores (respectively mean score for CGI-S = 5.42, SD = 0.79 vs. 5.04, SD = 0.69, $P = 0.03$; mean score for BPRS = 63.10, SD = 13.04 vs. 53.75, SD = 13.24, $P = 0.002$). The comparative analysis of criteria resulting from the factorial analysis at D0 reveals a significant difference between non-responders and responders on the positive and excitation factors, which were higher in the first group (respectively mean score for positive factor = 30.06, SD = 6.42 vs. 26.11, SD = 6.18, $P = 0.007$; mean

score for excitation factor = 20.49, SD = 7.31 vs. 16.04, SD = 6.84, $P = 0.007$).

No significant difference in Body Mass Index was observed between responders and non-responders (mean score for Body Mass index = 23.23, SD = 2.98 vs. 24.88, SD = 4.71 kg/m²) on D0. The D0 neurological clinical exam revealed no significant difference between responders and non-responders. Thus, on D0, average scores on the AIMS, Barnes, and Simpson and Angus scales were, respectively: mean score for AIMS scale = 1.38, SD = 2.46, mean score for Barnes scale = 0.80, SD = 1.76 and mean score for Simpson and Angus scale = 2.80, SD = 3.93 for non-responders, and mean score for AIMS scale = 1.46, SD = 3.27, mean score for Barnes scale = 1.04, SD = 2.14 and mean score for Simpson and Angus scale = 1.88, SD = 3.04 for responders.

3.3. Comparative analysis of responders and non-responders at D0 (CGI response)

Definition of response to treatment was based on a reduction of CGI-S (a two-point reduction from baseline to D42 for initial scores between 4 and 6, a one-point reduction from baseline to D42 for initial scores between 1 and 3) (Table 2).

Using the CGI scores as the criteria for response, allow the identification of 60 non-responders and 35 responders at D42. The mean scores obtained on the negative, general and total PANSS scales are significantly higher at D0 for non-responders than for responders (respectively mean score for negative PANSS = 29.85, SD = 8.50 vs. 24.69, SD = 8.53, $P = 0.005$; mean score for general PANSS = 53.38, SD = 13.07 vs. 43.77, SD = 10.26, $P = 0.0003$; mean score for total PANSS = 112.05, SD = 23.43 vs. 95.40, SD = 21.40, $P = 0.0008$). The same applies to mean score for BPRS = 63.85, SD = 13.25 vs. 54.34, SD = 12.51, $P = 0.0009$). The comparative analysis of the criteria resulting from the factorial analysis on D0 reveals a significant difference between non-responders and responders regarding mean scores on negative, excitation and cognitive factors (mean score for negative factor = 33.43, SD = 11.37 vs. 26.63, SD = 9.44, $P = 0.0036$; mean scores for excitation factor = 20.87, SD = 7.41 vs. 16.29, SD = 6.59, $P = 0.0032$; mean scores for cognitive factor = 17.73, SD = 3.78 vs. 15.00, SD = 3.79, $P = 0.001$).

Please cite this article as: Brousse, G., et al., Clinical predictors of response to olanzapine or risperidone during acute episode of schizophrenia, Psychiatry Research (2009), doi:10.1016/j.psychres.2009.03.003

Table 2
Comparison of socio-demographic, premorbid and clinical characteristics at intake between responder (CGI-5) and non-responder schizophrenic patients at D42

Variable	N=95	Total N=95	Non-responders D42 N=60	Responders D42 N=35	Test statistic	df	P
		Mean (SD/%)	Mean (DS/%)	Mean (DS/%)			
Gender (Men)			41 (68.3%)	28 (80.0%)	$\chi^2 = 1.51$	68	0.243
Age		33.59 (11.45)	33.20 (11.93)	34.24 (10.73)	$t = -0.42$	93	0.672
Age at onset of illness		22.99 (6.20)	22.48 (5.83)	23.77 (6.75)	$t = -0.94$	84	0.349
Age at first hospitalisation		25.64 (8.67)	25.40 (9.27)	26.03 (7.71)	$t = -0.32$	83	0.749
Age at first prescription		25.10 (7.82)	24.36 (7.93)	26.36 (7.57)	$t = -1.17$	88	0.244
Number of hospitalisations		3.27 (2.31)	3.26 (2.30)	3.28 (2.36)	$t = -0.03$	84	0.973
DUP		2.56 (4.82)	2.54 (3.53)	2.67 (4.19)	$t = -1.18$	79	0.242
BMI D0		24.48 (4.38)	24.89 (4.31)	23.48 (4.39)	$t = 1.23$	64	0.223
History, suicide attempts		0.6 (1.97)	0.57 (1.17)	0.73 (2.74)	$t = 0.04$	71	0.841
History, family psychiatric disorders		13 (15.7%)	10 (20%)	3 (9.1%)	$\chi^2 = 1.79$	82	0.228
History, depression		32 (43.24%)	22 (51.2%)	10 (32.3%)	$\chi^2 = 0.81$	73	0.320
History, alcoholic dependence		12 (16.2%)	8 (18.6%)	4 (12.9%)	$\chi^2 = 0.43$	73	0.750
History, cannabis dependence		18 (45%)	14 (42.4%)	4 (57.1%)	$\chi^2 = 0.51^{**}$	39	0.680
History, addictions		20 (27.03%)	11 (25.6%)	9 (27.0%)	$\chi^2 = 0.11$	73	0.795
PANSS positive		28.13 (7.30)	28.82 (7.24)	26.94 (7.34)	$t = 1.21$	94	
PANSS negative		27.95 (8.83)	29.85 (8.50)	24.69 (8.53)	$t = 2.85$	94	0.005*
PANSS general		49.84 (12.92)	53.38 (13.07)	43.77 (10.26)	$t = 3.73$	94	0.0003*
PANSS total		105.92 (23.97)	112.05 (23.43)	95.40 (21.33)	$t = 3.45$	94	0.0008*
BPRS		60.35 (13.71)	63.85 (13.25)	54.34 (12.51)	$t = 3.44$	94	0.0009*
CGI		5.31 (0.78)	5.35 (0.732)	5.23 (0.843)	$t = 0.74$	93	0.463
Fact a negative		30.93 (11.14)	33.43 (11.37)	26.63 (9.44)	$t = 2.99$	94	0.003*
Fact b positive		28.89 (6.58)	29.55 (6.26)	27.77 (7.02)	$t = 1.28$	94	0.205
Fact c excitation		19.18 (7.43)	20.87 (7.41)	16.29 (6.59)	$t = 3.02$	94	0.003*
Fact d cognitive		16.73 (3.99)	17.73 (3.78)	15 (3.79)	$t = 3.40$	94	0.001*
Fact e depression		11.32 (3.99)	11.85 (4.40)	10.4 (3.00)	$t = 1.73$	94	0.080

* $P < 0.05$ (Unpaired t-test for continuous and χ^2 for categorical data, ** test Fisher exact).

3.4. Treatment side effects: comparative analysis of responders and non-responders at D42

No significant difference in body mass index (BMI) was observed between responders and non-responders at D42 (mean = 25.32 SD = 2.33 vs. 24.37 SD = 3.03). Likewise, the difference in weight variations between responders and non-responders was not significant by D42 (mean = 0.94 SD = 1.15 vs. 0.22 SD = 0.97). Finally, there was no significant difference between responders and non-responders regarding neurological tolerance to the treatment by D42.

3.5. Response predictability

We performed a logistic regression analysis, selecting 10 relevant variables, adjusted throughout the treatment (Table 3). These were the variables for which the univariate analysis revealed a significant difference ($P < 0.05$) between responders and non-responders (age at onset of illness; D0 score for total, positive, negative and general PANSS; D0 BPRS score), as well as variables widely documented as strongly associated to the response (gender (Navarro et al., 1996;

Goldstein, 1998), duration of untreated psychosis (Marshall et al., 2005; Perkins et al., 2005), course of the illness (Lieberman, 1999), and addictive comorbidity (Sim et al., 2006)). Definition of response to treatment was based on an improvement criterion (reduction on the PANSS scale greater than 20%) and on a threshold improvement score (BPRS < 35) at D42. We used a Backward stepwise regression which appears to be the preferred method of exploratory analyses, where the analysis begins with a full or saturated model and variables are eliminated from the model in an iterative process.

Because of the colinearity of variables "age of first prescription" and "age of onset of illness", we chose to exclude the variable "age of first prescription". All other variables show low level of colinearity. Likewise, in this model, factor scores resulting from the factorial analysis were not considered because of a very strong correlation which was found to exist between these scores and those resulting from the dimensional scores of the PANSS and the strong correlations between the variations of these scores between D0 and D42 and the PANSS variation.

The logistical regression was performed using the data resulting from the 95 patients who participated in the study. Of these 10 variables, only age at onset of the illness and overall duration of the illness, are individually significant predictors of response/non-response to the treatment at D42 ($P < 0.05$). The model's statistical results yield a satisfactory, but not optimal, response predictability ($\chi^2 = 22.705$; $df = 11$; $P < 0.05$; Nagelkerke $R^2 = 0.281$).

3.6. Informative data: response at D180 (PANSS response)

Data to D180 could not be subjected to statistical treatment between responders and non-responders because only twenty-four patients were always present in the study and twenty-three were still responders. Nevertheless the predictive factors of the response are stable when considering the response at D180. At D0 the mean scores obtained on the negative, general and overall PANSS scales were significantly lower for responders at D180 than for patients lost to follow-up (respectively mean score for negative PANSS = 21.67, SD = 6.05 vs. 30.07, SD = 8.63, $P = 0.001$; mean score for general PANSS = 40.33, SD = 8.09 vs. 53.06, SD = 12.70, $P = 0.001$; mean score for overall PANSS = 88.50, SD = 13.62 vs. 111.80, SD = 23.90, $P = 0.001$). Likewise for BPRS scores (mean = 51.13, SD = 8.60 vs. 63.47, SD = 13.76 V, $P = 0.001$).

Table 3
Logistic regression analysis (backward) of selected variable (adjusted throughout the treatment) distinguishing responders (PANSS 20%, BPRS < 35) from non responders at D42

Parameter	df	Parameter estimate	Standard error	Wald χ^2	Pr > χ^2
Intercept	1	2.0330	3.6156	0.3162	0.5739
PANSS positive D0	1	-0.2053	0.1056	3.7798	0.0519
PANSS negative D0	1	-0.0186	0.0571	0.1059	0.7449
PANSS general D0	1	-0.0888	0.0813	1.1949	0.2743
PANSS total D0	1	-0.4980	0.5787	0.7405	0.3895
BPRS D0	1	0.1930	0.1134	2.8956	0.0888
Gender	1	-0.4834	0.4667	1.0728	0.3003
Age at onset of illness	1	-13.7145	5.9665	5.2834	0.0215*
Overall duration of illness	1	-13.8198	6.0214	5.2676	0.0217*
Addictive comorbidity	1	-0.0208	0.3830	0.0030	0.9567
DUP	1	0.1680	0.4641	0.1310	0.7174
Olanzapine Risperidone	1	0.7712	0.3608	4.5695	0.0325

Intercept and covariates: AIC = 103.259; SC = 137.199; $-2 \log = 73.259$; R^2 (Nagelkerke) = 0.281; Max rescaled $R^2 = 0.378$. * $P < 0.05$; $\chi^2 = 22.705$; $df = 11$.

Please cite this article as: Brousse, G., et al., Clinical predictors of response to olanzapine or risperidone during acute episode of schizophrenia, Psychiatry Research (2009), doi:10.1016/j.psychres.2009.03.003

4. Discussion

Our prospective study on new generation antipsychotics revealed that clinical variables were associated with the response to treatment. For 10 variables considered pertinent in light of published studies and the univariate analysis, only the age at onset of the illness and the overall duration of the illness, appear to be individual predictors of response/non-response to treatment at D42. Contradictory to the common finding in typical antipsychotics (Navarro et al., 1996; Goldstein, 1998) but consistent with previous findings with the second generation of antipsychotics (Lane et al., 2002; Crespo-Facorro et al., 2007) we did not find gender difference between responders and non responders. Furthermore age, number of prior hospitalization did not impact the response in accordance to others results (Lane et al., 2002). As regards age of onset, our study confirms previous results obtained on patients treated with classical neuroleptics (Van Kamen et al., 1996;) and second generation antipsychotics (Crespo-Facorro et al., 2007) but contradict with others studies (Lane et al., 2002). Crespo-Facorro et al. (2007) demonstrated in a recent study including 172 patients during first episode of non affective psychosis that response to antipsychotic treatment depends on age of onset illustrating the impact of the morbid progression of schizophrenia during childhood and adolescence on treatment response. Recent studies suggest that clinical progression in schizophrenia is associated with progressive loss of brain grey matter and ventricular enlargement (Lieberman et al., 2001; Ho et al., 2003). This neurodegenerative change, which are mediated in part by genetic predispositions (Cannon, 1998), might lead to a decrease in the response to second-generation antipsychotic treatments during episodes, similarly to what has previously been demonstrated for conventional neuroleptics (Lieberman, 1999). The active phases of the illness might prove particularly detrimental and play a major role in the process of "neural sensitisation" (Loebel et al., 1992; Szymanski et al., 1996; Lieberman, 1999), conditioning response to treatment. The analysis through logistical regression has partially confirmed these hypotheses as the longest and precociously affected patients are the least favourable responders. Moreover, for Lieberman (1999) all non treated active phases of the illness appear to be detrimental and the accumulated time of active phases without treatment would be more deleterious than the total number of relapses which do not seem to differ between responders and non-responders in our study. The longer these active phases last, whether first episodes or relapse phases, the more detrimental they are. Finally, early treatment of the illness during each progressive thrust would not only condition the acute drug response but also the long-term evolution of the illness. In this sense, two reviewed recently concluded that the duration of the course of schizophrenia prior to treatment might modify its prognosis indicating a link between prolonged DUP which represents the first active phase of the illness and poorer response (Perkins et al., 2005; Marshall et al., 2005). Several authors have demonstrated that a shorter DUP was predictive of a better response (Loebel et al., 1992; Drake et al., 2000; Perkins et al., 2004), which we could not demonstrate in any significant way following the findings of other studies (Ho et al., 2000; Craig et al., 2000; Verdoux et al., 2001). The fact that our study showed no clear association between DUP and poor response to the treatment might be explained in either of two ways: on one hand, an exact retrospective assessment of DUP is often difficult; on the other hand, patients with short DUP may be recruited less frequently in studies including patients who have undergone several episodes (Mc Glashan, 1999). However significant association between DUP and premorbid functioning and earlier age of onset was reported (Verdoux et al., 1998) and the association between DUP and poor outcome may be a spurious finding due to the fact that the factors delaying treatment seeking are also independently predicting poor outcome. It is reasonable to think that the impact of DUP becomes less relevant when other mediating factors are taken into account (age at onset of illness) as in the Logistic Regression analysis.

Our population mainly consisted of highly symptomatic patients, 390 since the average scores on the total PANSS scale (mean = 105.92, SD 391 24), and on the CGI-S (mean = 5.31, SD 0.78) during intake, were higher 392 than the average score (mean score for PANSS = 94, SD 19 and mean 393 score for CGI-S = 4.8, SD 0.9) found in six recent studies analysing the 394 response to a neuroleptic treatment during the acute phases of the 395 illness (Leucht et al., 2005a). The BPRS score in our study (mean = 60.35, 396 SD 13.71) is rather high compared to the score on this scale found in 397 other studies (Leucht et al., 2005b). The observation of symptomatic 398 increase compared to studies including mainly first-episode patients 399 could be explained by intake of chronic patients, possibly more severely 400 affected by the morbid progression of the pathology over time. Thus, in 401 this study with acute, chronic and severely affected patients, we 402 confirmed influence of the overall duration of pathology in the response 403 to antipsychotic treatment, already observed in other studies. (Van 404 Kamen et al., 1996; Lieberman et al., 2001; Crespo-Facorro et al., 2007). 405 All patients were hospitalized at D42 (inpatients (86) and day hospital 406 care (9) if discharge) and none of them dropped out reflecting good drug 407 adherence during this period. 408

The univariate analysis of clinical criteria for predicting response to 409 treatment during acute phases showed that the most symptomatic 410 patients measured by PANSS and CGI will be the worst responder while 411 in the multivariate analysis we did not found this effect. Stern et al. 412 (1993) surveyed 7 publications published between 1985 and 1993, and 413 found relation between the intensity of the illness prior to treatment and 414 good response to conventional neuroleptic treatments. More recently, 415 other studies linked this initial intensity to an unfavourable prognosis 416 (Mc Evoy et al., 1991; Robinson et al., 1999; Hatta et al., 2003). These 417 discrepancies are probably explained by the heterogeneity of popula- 418 tions included and the different definitions of response over time. In our 419 study, clinical criteria predicting response to treatment differ depending 420 on the definition of response (PANSS or CGI) and do not resist to logistic 421 regression analysis. Van Kamen et al. (1996) had already emphasised the 422 variability of response-predictability criteria as a function of the chosen 423 definition of response in a cohort of 35 patients suffering from 424 schizophrenia in its acute phase and treated with haloperidol. These 425 discrepancies finally depend on the difficulty to assess precisely clinical 426 criteria and on the evolution of measuring tools used during acute 427 phases (Leucht et al., 2006; Emsley et al., 2003). These results show at 428 last that clinical criteria are not so sufficient for predicting drug 429 response, and that we need to search for new valid predictors. 430

Our study had methodological limits. First, previous unknown 431 medications and the difficulty to assess premorbid variables in chronic 432 patients might bias the result and jeopardize their generalization. 433 Secondly the limited size of our sample (and the predominance of 434 male patients) might explain lack of agreement with published results 435 concerning gender or comorbid psychiatric pathologies and response 436 (Navarro et al., 1996; Goldstein, 1998). Thirdly, we included first- and 437 multi-episode patients. This lack of homogeneity might have limited 438 the extraction of data and the understanding of the criteria thus 439 obtained. Fourthly, the uncontrolled dispensation of treatments 440 makes it difficult to compare efficiencies between both treatments 441 received, or to compare the response prediction. In the fifth place, 442 influence of the co-treatment on the response is unclear even though 443 there was no difference between responders and non responders in 444 term of co-prescription. 445

Finally, the search for clinical criteria capable of predicting the drug 446 response might be pursued, particularly regarding second-generation 447 antipsychotics, but other leads must also be followed. One should 448 consider the contributions of new assessment scales, which fine tune 449 the dimensional analysis of the pathology, but also of new funda- 450 mental tools like pharmacogenetics, which may finally allow defining 451 and reconciling the evolutive, clinical and biological aspects of 452 schizophrenia. Molecular genetics approaches provide a novel method 453 to define the heterogeneity of psychotropic drug response. Initial 454 research into the pharmacogenetics of psychotropic drug suggests 455

Please cite this article as: Brousse, G., et al., Clinical predictors of response to olanzapine or risperidone during acute episode of schizophrenia, *Psychiatry Research* (2009), doi:10.1016/j.psychres.2009.03.003

that specific genes may influence drug efficacy on schizophrenia (Malhotra et al., 2004; Arranz and De Leon, 2007). These significant results compared to the limited success of the efforts produced to identify clinical variables predictors of drug response incite us to carry on with pharmacogenetics approaches.

Acknowledgement

This project was supported by INSERM (*Action Thématique Concertée*). This study was promoted by the University Hospital of Clermont-Ferrand and financed by a grant from "Programme Hospitalier de Recherche Clinique".

References

- American Psychiatric Association, 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edn) (DSM-IV). Washington, DC.
- Arranz, M.J., De Leon, J., 2007. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Molecular Psychiatry* 12, 707–747.
- Barnes, T.R., 2003. The Barnes Akathisia Rating Scale—revisited. *Journal of Psychopharmacology* 17 (4), 365–370. Dec.
- Bartko, G., Frecka, E., Horvath, S., Zador, G., Arato, M., 1990. Predicting neuroleptic response from a combination of multilevel variables in acute schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 82, 408–412.
- Beasley Jr, C.M., Tollefson, G., Tran, P., Satterlee, W., Sanger, T., Hamilton, S., 1996. Olanzapine versus placebo and haloperidol. Acute phase result of the North American double blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 14, 111–123.
- Beasley Jr, C.M., Dellva, M.A., Tamura, R.N., Morgenstern, H., Glazer, W.M., Ferguson, K., Tollefson, G.D., 1999. Randomised double blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long term treatment with olanzapine or haloperidol. *British Journal of Psychiatry* 174, 23–30.
- Breier, A., Wolkowitz, O.M., Doran, A.R., 1987. Neuroleptic responsivity of negative and positive symptoms in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 144, 1549–1555.
- Cannon, T., 1998. Neurodevelopmental influences in the genesis and epigenesis of schizophrenia: an overview. *Applied and Preventive Psychology* 7, 47–62.
- Chang, Y.C., Lane, H.Y., Yang, K.H., Huang, C.L., 2006. Optimizing early prediction for antipsychotic response in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 26 (6), 554–559.
- Chouinard, G., Jones, B., Remington, G., Bloom, D., Addington, D., MacEwan, G.W., Labelle, A., Beauclair, L., Arnott, W., 1993. Canadian multicenter placebo controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 13, 25–40.
- Craig, T.J., Bromet, E.J., Fennig, S., Tanenberg-Karant, M., Lavelle, J., Galambos, N., 2000. Is there an association between duration of untreated psychosis and 24 month clinical outcome in first admission series? *American Journal of Psychiatry* 157, 60–66.
- Crespo-Jacorro, B., Pelayo-Jeran, J.M., Perez-Jglesias, R., Ramirez-Bonilla, M.L., Martinez-Garcia, O., Pardo-Garcia, G., Vazquez-Barquero, J.L., 2007. Predictors of acute treatment response in patients with a first episode of non affective psychosis: sociodemographics, premorbid and clinical variables. *Journal of Psychiatric Research* 41, 659–666. Oct.
- Drake, R.J., Haley, C.J., Akhtar, S., Lewis, S.W., 2000. Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 177, 511–515.
- Emsley, R., Rabinowitz, J., Torremam, M., 2003. The RIS-JNT early psychosis Global Working Group. The factor structure of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in recent onset psychosis. *Schizophrenia Research* 61, 47–57.
- Freedman, R., 2005. The choice of antipsychotic drugs for schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 12, 1286–1288.
- Gardner, D.M., Baldessarini, R.J., Waraich, P., 2005. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *Canadian Medical Association Journal* 172, 1703–1711.
- Goldstein, J., 1998. Gender difference in the course of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 145, 684–689.
- Guy, W., 1976. ECDEU Assessment manual for psychopharmacology. National Institute of Mental Health, Rockville MD.
- Haro, J.M., Edgell, E.T., Jones, P.B., Alonso, J., Gavart, S., Gregor, K.J., Wright, P., Knapp, M., on behalf of the SOHO study Group, 2003. The European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study: rationale, methods and recruitment. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 107, 222–232.
- Haro, J.M., Edgell, E.T., Novick, D., Alonso, J., Kennedy, L., Jones, P.B., Ratcliffe, M., Breier, A., 2005. Effectiveness of antipsychotic treatment for schizophrenia: 6 months results of the Pan European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 111, 220–231.
- Haro, J.M., Novick, D., Suarez, D., Alonso, J., Lepine, J.P., Ratcliffe, M., SOHO study group, 2006. Remission and relapse in the outpatient care of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 26 (6), 571–578.
- Hatta, K., Nakamura, H., Matsuzaki, I., 2003. Acute-phase treatment in general hospitals: clinical psychopharmacologic evaluation in first-episode schizophrenia patients. *General Hospital Psychiatry* 25, 39–43.
- Ho, B.C., Andreasen, N.C., Flaum, M., Nopoulos, P., Miller, D., 2000. Untreated initial psychosis: its relation to quality of life and symptom remission in first episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 157, 808–815.
- Ho, B.C., Andreasen, N.C., Nopoulos, P., Arndt, S., Magnotta, V., Flaum, M., 2003. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 60, 585–594.
- Hofer, A., Hummer, M., Huber, R., Kurz, M., Wakh, T., Fleischhacker, W.W., 2000. Selection bias in clinical trials with antipsychotics. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 20, 699–702.
- Kane, J.M., 1996. Schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 334, 34–41.
- Kane, J.M., Marder, S.R., Schooler, N.R., Wirshing, W.C., Umbricht, D., Baker, R.W., Wirshing, D.A., Safferman, A., Ganguli, R., McMeniman, M., Borenstein, M., 2001. Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia: a 6-month randomized and double-blind comparison. *Archives of General Psychiatry* 58, 965–972.
- Kasper, S., Kuffler, B., 1998. Comments on "double blind comparison of olanzapine versus risperidone in treatment of schizophrenia and other psychotic disorders". *Journal of Clinical Psychopharmacology* 18, 174–179 (letter).
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 13, 261–276.
- Lançon, C., Llorca, P.M., Auquier, P., 1999. Validity and reliability of the French version of the Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS). *Acta Psychiatrica Scandinavica* 100, 237–243.
- Lançon, C., Auquier, P., Nayt, G., Reine, G., 2000. Stability of the five-factor structure of the Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS). *Schizophrenia Research* 42, 231–239.
- Lane, H.Y., Chang, Y.C., Chiu, C.C., Chen, T.T., Lee, S.E., Chang, W.H., 2002. Influences of patient-related variables on risperidone efficacy for acutely exacerbated schizophrenia: analyses with rigorous statistics. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 22, 353–358.
- Leslie, D.L., Rosenbeck, R.A., 2002. From conventional to atypical antipsychotics and back: dynamic processes in the diffusion of the next medications. *American Journal of Psychiatry* 159, 1534–1540.
- Leucht, S., Pitschel, W., Walz, G., Abraham, D., Kissling, W., 1999. Efficacy and extrapyramidal side effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta analysis of randomised controlled trials. *Schizophrenia Research* 35, 51–68.
- Leucht, S., Kane, J.M., Kissling, W., Hamann, J., Etschel, E., Engel, R.R., 2005a. What does PANSS mean? *Schizophrenia Research* 79, 231–238.
- Leucht, S., Kane, J.M., Kissling, W., Hamann, J., Etschel, E., Engel, R.R., 2005b. Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores. *British Journal Psychiatry* 187, 366–371.
- Leucht, S., Kane, J.M., Etschel, E., Kissling, W., Hamann, J., Engel, R.R., 2006. Linking the PANSS, BPRS, and CGI-S: clinical implications. *Neuropsychopharmacology* 31, 2318–2325.
- Leucht, S., Busch, R., Kissling, W., Kane, J.M., 2007. Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 68 (3), 352–360.
- Lieberman, J.A., 1999. Pathophysiologic mechanisms in the pathogenesis and clinical course of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 60, 9–12.
- Lieberman, J.A., Koren, A.R., Chakos, M., Sheitman, B., Woerner, M., Alvir, J.M.J., Bilder, R., 1996. Factors influencing treatment response and outcome of first episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 57, 5–9.
- Lieberman, J.A., Perkins, D., Belger, A., Chakos, M., Jarskog, F., Botvina, K., Gilmore, G., 2001. The early stage of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biological Psychiatry* 50, 884–897.
- Lieberman, J.A., Stroup, S.T., McEvoy, J.P., Swartz, M.S., Rosenheck, R.A., Perkins, D.O., Keefe, R.S., Davis, S.M., Davis, C.E., Lebowitz, B.D., Severe, J., Hsiao, J.K., Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators, 2005. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 353, 1209–1223.
- Lin, C.H., Chou, L.S., Lin, C.H., Hsu, C.Y., Chen, Y.S., Lane, H.Y., 2007. Early prediction of clinical response in schizophrenia patients receiving the atypical antipsychotic zotepine. *Journal of Clinical Psychiatry* 68 (10), 1522–1527.
- Loebel, A.D., Lieberman, J.A., Alvir, J.M.J., Mayerhoff, D.J., Geisler, S., Szymanski, S.R., 1992. Duration of untreated psychosis and outcome in first episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 149, 1183–1188.
- Malhotra, A.K., Murphy Jr, G.M., Kennedy, J.L., 2004. Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *American Journal of Psychiatry* 161, 780–796.
- Marshall, M., Lewis, S., Lockwood, A., Drake, R., Jones, P., Croudace, T., 2005. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first episode patients. *Archives of General Psychiatry* 62, 975–983.
- McEvoy, J.P., Schooler, N.R., Wilson, W.H., 1991. Predictors of therapeutic response to haloperidol in acute schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin* 27, 97–101.
- McGlashan, T.H., 1986. The prediction of outcome in chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 43, 167–176.
- McGlashan, T.H., 1999. Duration of untreated psychosis in first episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biological Psychiatry* 46, 899–907.
- Meary, A., Brousse, G., Jamin, S., Schmitt, A., Szöke, A., Schürhoff, F., Gavaudan, G., Lançon, C., Macquin-Mavier, I., Leboyer, M., Llorca, P.M., 2007. Pharmacogenetic study of atypical antipsychotic drug response: involvement of the norepinephrine transporter gene. *American Journal of Medical Genetics: Part B* Dec 17.
- Moeller, H.J., Scharl, W., von Zerssen, D., 1985. Can the result of neuroleptic treatment be predicted? An empirical investigation on schizophrenia patients. *Pharmacopsychiatry* 18, 52–53.
- Navarro, F., Van Os, J., Jones, P., Murray, R., 1996. Explaining sex difference in course and outcome in the functional psychoses. *Schizophrenia Research* 21, 161–170.
- Overall, J.E., Gorham, D.R., 1962. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports* 10, 790–812.
- Perkins, D.O., Lieberman, J.A., Gu, H., Tohen, M., McEvoy, J., Green, A.I., Zipursky, R.B., Strakowski, S.M., Sharma, T., Kahn, R.S., Gur, R., Tollefson, G., 2004. Predictors of

Please cite this article as: Brousse, G., et al., Clinical predictors of response to olanzapine or risperidone during acute episode of schizophrenia, *Psychiatry Research* (2009), doi:10.1016/j.psychres.2009.03.003

- antipsychotic treatment response in patients with first-episode schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders. *British Journal of Psychiatry* 185, 18–24.
- Perkins, D.O., Gu, H., Boteva, K., Lieberman, J.A., 2005. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first episode schizophrenia: a critical review and meta analysis. *American Journal of Psychiatry* 162, 1785–1804.
- Preisig, M., Fenton, B.T., Matthey, M.L., Berney, A., Ferrero, F., 1999. Diagnostic interview for genetic studies (DIGS): inter-rater and test-retest reliability of the French version. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 249, 174–179.
- Purdon, S.E., Jones, B.D., Stip, E., Labelle, A., Addington, D., David, S.R., Breier, A., Tollefson, G.D., 2000. Neuropsychological changes in early phase schizophrenia during 12 month of treatment with olanzapine, risperidone or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 57, 249–258.
- Robinson, D.G., Woerner, M.G., Pollack, S., Lerner, G., 1996. Subject selection biases in clinical trials: data from multicenter schizophrenia treatment study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 16, 170–176.
- Robinson, D.G., Woerner, M.G., Alvir, J.M., Getzler, S., Koren, A., Sheitman, B., Chakos, M., Mayerhoff, D., Bilder, R., Goldman, R., Liberman, J.A., 1999. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry* 156, 544–549.
- Scottish Schizophrenia Research Group, 1987. The Scottish first episode schizophrenia study. II. Treatment: pimozide versus flunitoxil. *British Journal of Psychiatry* 150, 334–338.
- Sim, K., Chua, T.H., Chan, Y.H., Mahendran, R., Chong, S.A., 2006. Psychiatric comorbidity in first episode schizophrenia: a 2 year, longitudinal outcome study. *Journal of Psychiatry Research* 40, 656–663.
- Simpson, G.M., Angus, J.W.S., 1970. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica (Suppl)* 212, 11–19.
- Stern, R.G., Kahn, R.S., Davidson, M., 1993. Predictors of response to neuroleptic treatment in schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America* 16, 313–338.
- Szymanski, S.R., Cannon, T.D., Gallacher, F., Erwin, R.J., Gur, R.E., 1996. Course of treatment response in first episode and chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 153, 519–525.
- Tollefson, G.D., Beasley, C.M., Tran, P.V., Street, J.S., Krueger, J.A., Tamura, R.N., Graffeo, K.A., Thieme, M.E., 2000. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *American Journal of Psychiatry* 154, 457–465.
- Umbricht, D.S., Wirshing, W.C., Wirshing, D.A., McMeniman, M., Schooler, N.R., Marder, S.R., Kane, J.M., 2002. Clinical predictors of response to clozapine treatment in ambulatory patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 63, 420–424.
- Van Kamen, D.P., Kelley, M.E., Yao, J.K., Gilberton, M.W., Gurkhis, J.A., Inosaka, T., Saito, H., Peters, J.L., Sato, M., 1996. Predicting haloperidol treatment response in chronic schizophrenia. *Psychiatry Research* 64, 47–58.
- Verdoux, H., Bergey, C., Assens, F., Abalan, F., Gonzales, B., Paulliac, P., Fournet, O., Liraud, F., Beaussier, J.P., Gaussares, C., Etcheagaray, B., Van Os, J., 1998. Prediction of duration of untreated psychosis before first admission. *European Psychiatry* 13, 346–352.
- Verdoux, H., Liraud, F., Bergey, C., Assens, F., Abalan, F., Van Os, J., 2001. Is the association between duration of untreated psychosis and outcome confounded? A two year follow-up study of first admitted patients. *Schizophrenia Research* 49, 231–241.

IX. BIBLIOGRAPHIE

- 1 Aghajanian G.K., Marek G.J. 1999. Serotonin and hallucinogens. *Neuropsychopharmacology*. 21(2 Suppl):16S-23S.
- 2 Aitchison K.J., Munro J., Wright P., Smith S., Makoff A.J., Sachse C., Sham P.C., Murray R.M., Collier D.A., Kerwin R.W. 1999. Failure to respond to treatment with typical antipsychotics is not associated with CYP2D6 ultrarapid hydroxylation. *Br J Clin Pharmacol* 48: 388-394.
- 3 American Psychiatric Association, 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4 th edn) (DSM-IV). Washington, DC. American Psychiatric Association. 1997. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 154(4). Suppl.
- 4 American Psychiatric Association. 2004. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 161(2). Suppl.
- 5 Andreasen N.C. 1983. The scale for the assessment of negative symptoms (SANS). Iowa:university of Iowa.
- 6 Andreasen N.C. 1984. The scale for the assessment of positive symptoms (SANS). Iowa:university of Iowa.
- 7 Andreasen N.C., Carpenter W.T., Kane J.M., Lasser R.A., Marder S.R., Weindenger D.R. 2005. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 62:441-449.
- 8 Anttila S., Illi A., Kampman O., Mattila K.M., Lehtimäki T., Leinonen E. 2004. Interaction between NOTCH4 and catechol-O-methyltransferase genotypes in schizophrenia patients with poor response to typical neuroleptics. *Pharmacogenetics* 14(5):303-7.
- 9 Anttila S., Illi A., Kampman O., Mattila K.M., Lehtimäki T., Leinonen E. 2005. Lack of association between two polymorphisms of brain-derived neurotrophic factor and response to typical neuroleptics. *J Neural Transm* 112(7):885-90.
- 10 Arranz M., Collier D., Sodhi M., Ball D., Roberts G., Price J., et al. 1995. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT_{2A} receptor gene. *Lancet* 346(8970):281-2.
- 11 Arranz M.J., Collier D.A., Munro J., Sham P., Kirov G., Sodhi M., et al. 1996. Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT_{2A} receptor and clinical response to clozapine. *Neurosci. Lett* 217(2-3):177-8.
- 12 Arranz M.J., Li T., Munro J., Liu X., Murray R., Collier D.A., et al., 1998a. Lack of association between a polymorphism in the promoter region of the dopamine-2 receptor gene and clozapine response. *Pharmacogenetics* 8(6):481-4.
- 13 Arranz M.J., Munro J., Sham P., Kirov G., Murray R.M., Collier D.A., et al. 1998b. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT_{2A} receptors and clozapine response. *Schizophr. Res.* 32(2):93-9.
- 14 Arranz M.J., Munro J., Owen M.J., Spurlock G., Sham P.C., Zhao J., et al. 1998c. Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT_{2A} receptor gene and response to clozapine. *Mol. Psychiatry* 3(1):61-6.
- 15 Arranz M.J., Bolonna A.A., Munro J., Curtis C.J., Collier D.A., Kerwin R.W. 2000a. The serotonin transporter and clozapine response. *Mol. Psychiatry* 5(2):124-5.

- 16 Arranz M.J., Munro J., Birkett J., Bolonna A., Mancama D., Sodhi M., et al. 2000b. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 355(9215):1615-6.
- 17 Arranz M.J., de Leon J. 2007. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol. Psychiatry* 12(8):707-47.
- 18 Athanasiou M.C., Malhotra A.K., Xu C., Stephens J.C. 2002. Discovery and utilization of haplotypes for pharmacogenetic studies of psychotropic drug response. *Psychiatr. Genet.* 12(2):89-96.
- 19 Azorin J.M., Naudin J., Kaladjian A. 2002. Efficacité et efficience des psychotropes. *Evol Psychiatr* 67 :170-83.
- 20 Barnes T.R. 2003. The Barnes Akathisia Rating Scale--revisited. *Journal of Psychopharmacology* 17(4) 365-70.
- 21 Bartko G., Frecska E., Horvath S., Zador G., Arato M. 1990. Predicting neuroleptic response from a combination of multilevel variables in acute schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 82, 408-412.
- 22 Beasley C.M. Jr, Tollefson G., Tran P., Satterlee W., Sanger T., Hamilton S. 1996. Olanzapine versus placebo and haloperidol. Acute phase result of the North American double blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 14,111-123.
- 23 Beasley C.M. Jr Dellva, M.A. Tamura R.N. Morgenstern H., Glazer W.M., Ferguson K., Tollefson G.D. 1999. Randomised doubled blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long term treatment with olanzapine or haloperidol. *British Journal of Psychiatry* 174,23-30.
- 24 Benmessaoud D., Hamdani N., Boni C., Ramoz N., Hamon M., Kacha F., et al. 2008. Excess of transmission of the G allele of the -1438A/G polymorphism of the 5-HT2A receptor gene in patients with schizophrenia responsive to antipsychotics. *BMC. Psychiatry* 8:40.
- 25 Birkett J.T., Arranz M.J., Munro J., Osbourn S., Kerwin R.W., Collier D.A. 2000. Association analysis of the 5-HT5A gene in depression, psychosis and antipsychotic response. *Neuroreport* 11(9):2017-20.
- 26 Bishop J.R., Ellingrod V.L., Moline J., Miller D. 2006. Pilot study of the G-protein beta3 subunit gene (C825T) polymorphism and clinical response to olanzapine or olanzapine-related weight gain in persons with schizophrenia. *Med. Sci. Monit* 12(2):BR47-50.
- 27 Bleuler E. 1911. *Dementia praecox ou le groupe des schizophrénies* (traduction française). 1993. E.P.E.L. G.R.E.C. Ed. Paris.
- 28 Bleuler M. 1972. *The schizophrenic disorders: long term patient and family studies*. London, Yale University Press, 1978.
- 29 Bolonna A.A., Arranz M.J., Munro J., Osborne S., Petouni M., Martinez M., et al. 2000. No influence of adrenergic receptor polymorphisms on schizophrenia and antipsychotic response. *Neurosci. Lett.* 280(1):65-8.
- 30 Bottéro A. 2001. Traitement d'un premier épisode de schizophrénie: les recommandations actuelles. *Les carnets de l'observatoire des schizophrénies*. 21-31.
- 31 Bougerol T. 2000. Évolution du concept: de la schizophrénie aux schizophrénies. *Synapse*.
- 32 Bozina N., Medved V., Rojnic Kuzman M., Sain I., Sertic J. 2006. Association study of olanzapine-induced weight gain and therapeutic response with SERT gene polymorphisms in female schizophrenic patients. *J. Psychopharmacol* 8:8.

- 33 Brazo P., Dolfus S. 1997. Hétérogénéité syndromique et diagnostique de la schizophrénie. *L'Encéphale* SPII 20-4.
- 34 Breier A., Wolkowitz O.M., Doran A.R. 1987. Neuroleptic responsivity of negative and positive symptoms in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 144, 1549-1555.
- 35 Brookes A.J. 1999. The essence of SNPs. *Gene* 234:177-186. .
- 36 Bunzel R., Blumcke I., Cichon S., Normann S., Schramm J., Propping P., Nothen M. 1998. Polymorphic imprinting of the serotonin-2A (5-HT_{2A}) receptor gene in human adult brain. *Brain Res Mol Brain Res* 59, 90-2.
- 37 Burns MJ. 2001. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. *J Toxicol Clin Toxicol* 39: 1-14
- 38 Cannon T. 1998. Neurodevelopmental influences in the genesis and epigenesis of schizophrenia: An overview. *Applied and Preventive Psychology* 7, 47-62.
- 39 Cardno A.G., Marshall E.J., Coid B., Macdonald A.M., Ribchester T.R., Davies N.J., Venturi P., Jones L.A., Lewis S.W., Sham P.C., Gottesman I.I., Farmer A.E., McGuffin P., Reveley A.M., Murray R.M. 1999. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* 56: 162-168
- 40 Carpenter T., Strauss J.S. 1991. The prediction of outcome in schizophrenia: IV. Eleven year follow up of the Washington IPSS cohort. *J Nerv Mental Dis* 179:517-525.
- 41 Chang Y.C., Lane H.Y., Yang K.H., Huang C.L., 2006. Optimizing early prediction for antipsychotic response in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 26(6):554-9.
- 42 Chang C.C., Lu R.B., Chen C.L., Chu C.M., Chang H.A., Huang C.C., Huang Y.L., Huang S.Y. 2007. Lack of association between the norepinephrine transporter gene and major depression in a Han Chinese population. *J Psychiatry Neurosci* 32: 121-128
- 43 Chouinard G., Jones B., Remington G., Bloom D., Addington D., MacEwan G.W., Labelle A., Beauclair L., Arnott W. 1993. Canadian multicenter placebo controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 13, 25-40
- 44 Chouinard G., Albright P.S. 1997. Economic and health state utility determinations for schizophrenic patients treated with risperidone or haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 17(4):298-307
- 45 Ciompi L. 1980. Three lectures on schizophrenia. *Brit. J. Psychiat* 136:413-420.
- 46 Cohen B.M., Ennulat D.J., Centorrino F., Matthyse S., Konieczna H., Chu H.M., et al. 1999. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor and response to antipsychotic drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 141(1):6-10.
- 47 Conley R, Buchanan R. 1997. Evaluation of treatment resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 23:663-674.
- 48 Copper JE, Kendell RE, Gurland BJ. 1972. *Psychiatric diagnosis in New York and London.* Oxford University Press.
- 49 Craig TJ, Bromet EJ, Fennig S, Tanenberg-Karant M, Lavelle J, Galambos N. 2000. Is there an association between duration of untreated psychosis and 24 month clinical outcome in first admission series? *American Journal of Psychiatry* 157, 60-66.
- 50 Crespo-Facorro B., Pelayo-Teran J.M., Perez-Iglesias R, Ramirez-Bonilla M.L., Martinez-Garcia O., Pardo-Garcia G., Vazquez-Barquero J.L. 2007. Predictors of acute treatment

- response in patients with a first episode of non affective psychosis: sociodemographics, premorbid and clinical variables. *Journal of psychiatric Research* 41, 659-66.
- 51 De Leon J., Armstrong S.C, Cozza K.L. 2006. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics*. 47(1):75-85.
- 52 Dolzan V., Serretti A., Mandelli L., Koprivsek J., Kastelic M., Plesnicar B.K. 2008. Acute antipsychotic efficacy and side effects in schizophrenia: association with serotonin transporter promoter genotypes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1;32(6):1562-6.
- 53 Doude van Troostwijk L.J., Koopmans R.P., Vermeulen H.D., Guchelaar H.J. 2003. CYP1A2 activity is an important determinant of clozapine dosage in schizophrenic patients. *Eur J Pharm Sci* 20: 451-457
- 54 Drake R.J., Haley C.J., Akhtar S., Lewis S.W. 2000. Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 177, 511-15.
- 55 Ebstein R.P., Macciardi F., Heresco-Levi U., Serretti A., Blaine D., Verga M., et al. 1997. Evidence for an association between the dopamine D3 receptor gene DRD3 and schizophrenia. *Hum. Hered.* 47(1):6-16.
- 56 Ellingrod V.L., Perry P.J., Lund B.C., Bever-Stille K., Fleming F., Holman T.L., et al. 2002. 5HT2A and 5HT2C receptor polymorphisms and predicting clinical response to olanzapine in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 22(6):622-4.
- 57 Ellingrod V.L., Lund B.C., Miller D., Fleming F., Perry P., Holman T.L., et al. 2003. 5-HT2A receptor promoter polymorphism, -1438G/A and negative symptom response to olanzapine in schizophrenia. *Psychopharmacol. Bull* 37(2):109-12.
- 58 Emsley, R., Rabinowitz, J., Torremam M. 2003. The RIS-INT early psychosis Global Working Group. The factor structure of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in recent onset psychosis. *Schizophrenia Research* 61, 47-57.
- 59 Emsley R. Rabinowitz J., Medori R. Early Psychosis Global Working Group. 2007. Remission in early psychosis: rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates. *Schizophrenia Research* 89: 129-139.
- 60 Endicott J., Spitzer R.L. 1978. A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 35(7):837-44.
- 61 Ey H., Bernard P., Brisset C. 1960. *Manuel de psychiatrie*. Masson, Ed. Paris. 1166p.
- 62 Ey H. 1975. Schizophrénies. *Encycl Med Chir (Paris-France) Psychiatrie* 37283 A10:1-15.
- 63 Falkai P., Wobrock T., Lieberman J., Glenthof B., Gattaz W.F., Möller H.J., W.F.S.B.P. task force on treatment guidelines for schizophrenia. 2005. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: Acute treatment of schizophrenia. 6(3): 132-191.
- 64 Fédération Française de Psychiatrie. 2003. Conférence de consensus. Schizophrénie débutantes. Diagnostic et modalités thérapeutiques. John Libbey Eurotext, Paris et FFP Ed.
- 65 Fentress H.M., Grinde E., Mazurkiewicz J.E., Backstrom J.R., Herrick-Davis K, Sanders-Bush E. 2005. Pharmacological properties of the Cys23Ser single nucleotide polymorphism in human 5-HT2C receptor isoforms. *Pharmacogenomics J.* 5(4):244-54.
- 66 Freedman R. 2003. Schizophrenia. *N Engl J Med* 349: 1738-1749
- 67 Freedman R. 2005. The choice of antipsychotic drugs for schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 12, 1286-1288.

- 68 Gardner D.M., Baldessarini R.J., Waraich.P. 2005. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *Canadian Medical Association Journal* 172, 1703-1711.
- 69 Gerlach J. 1991. New antipsychotics: classification, efficacy and adverse effects. *Schizo Bull* 17: 289-309.
- 70 Goldstein J. 1998. Gender difference in the course of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 145, 684-689.
- 71 Gottesman I.I., Shields J. 1982. *Schizophrenia, the epigenetic puzzle*. Cambridge: Cambridge University Press.
- 72 Guelfi J.D. 2001. Les outils de mesure: intérêts, limites et perspectives. *In* Olié J.P., Daléry J., Azorin J.M. *Médicaments antipsychotiques: evolution ou revolution?* Acanthe Ed. Paris. 189-200.
- 73 Gutierrez B., Arranz M.J., Huezco-Diaz P., Dempster D., Matthiasson P., Travis M., et al. 2002. Novel mutations in 5-HT3A and 5-HT3B receptor genes not associated with clozapine response. *Schizophr. Res.* 58(1):93-7.
- 74 Guy W. 1976. *ECDEU Assessment manual for psychopharmacology*. National Institute of Mental Health, Rockville MD. .
- 75 Hamann J., Langer B., Leucht S., Busch R., Kissling W. 2004. Medical decision making in antipsychotic drug choice for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161(7):1301-4
- 76 Hamdani N., Bonniere M., Ades J., Hamon M., Boni C., Gorwood P. 2005. Negative symptoms of schizophrenia could explain discrepant data on the association between the 5-HT2A receptor gene and response to antipsychotics. *Neurosci. Lett* 377(1):69-74.
- 77 Haro J.M., Edgell E.T., Jones P.B., Alonso J., Gavart S., Gregor K.J., Wright P., Knapp M. 2003. On behalf of the SOHO study Group. The European Schizophrenia Outpatient Health outcomes (SOHO) Study: rationale, methods and recruitment. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 107, 222-232.
- 78 Haro J.M., Edgell E.T., Novick D., Alonso J., Kennedy L., Jones P.B., Ratcliffe M., Breier A. 2005. Effectiveness of antipsychotic treatment for schizophrenia: 6 months results of the Pan European Schizophrenia Outpatient Health outcomes (SOHO) Study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 111, 220-231
- 79 Haro J.M., Novick D., Suarez D., Alonso J., Lepine J.P., Ratcliffe M., and the SOHO study group. 2006. Remission and relapse in the outpatient care of schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology* 26(6), 571-578.
- 80 Harrison G., Hopper K., Craig T., Laska E., Siegel C., Wanderling J., et al.. 2001. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 178:506-17.
- 81 Hatta K., Nakamura H., Matsuzaki I. 2003. Acute-phase treatment in general hospitals: clinical psychopharmacologic evaluation in first-episode schizophrenia patients. *General Hospital Psychiatry* 25, 39-43.
- 82 Hazelwood L.A., Sanders-Bush E. 2004. His452Tyr polymorphism in the human 5-HT2A receptor destabilizes the signaling conformation. *Mol. Pharmacol.* 66(5):1293-300.
- 83 Hegarty J., Baldessarini R., Tohen M., Waternaux C., Oepen G. 1994. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of outcome literature. *Am J Psychiatry.* 151: 1409-1416.

- 84 Heils A., Teufel A., Petri S., Stober G., Riederer P., Bengel D., et al. 1996. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J. Neurochem.* 66(6):2621-4.
- 85 Hendset M, Hermann M, Lunde H, Refsum H, Molden E. 2007. Impact of the CYP2D6 genotype on steady-state serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole. *Eur J Clin Pharmacol* 63: 1147-1151.
- 86 Heres S., Davis J., Maino K., Jetzinger E., Kissling W., Leucht S. 2006. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* 163(2):185-94. Review.
- 87 Herken H., Erdal M.E., Esgi K., Virit O., Aynacioglu A.S. 2003. The relationship between the response to risperidone treatment and HT2A receptor gene (T102C and 1438G/A) polymorphism in schizophrenia. *Bull. Clin. Psychopharmacol.* 13:161-6.
- 88 Ho B.C., Andreasen N.C., Flaum M., Nopoulous P., Miller, D. 2000. Untreated initial psychosis: its relation to quality of life and symptom remission in first episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 157, 808-815.
- 89 Ho B.C., Andreasen N.C., Nopoulous P., Arndt S., Magnotta V., Flaum M. 2003. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Archives of general Psychiatry* 60, 585-594.
- 90 Hofer A., Hummer M., Huber R., Kurz M., Walch T., Fleischhacker W.W. 2000. Selection bias in clinical trials with antipsychotics. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 20, 699-702.
- 91 Hong C.J., Yu Y.W., Lin C.H., Song H.L., Lai H.C., Yang K.H., et al. 2000. Association study of apolipoprotein E epsilon4 with clinical phenotype and clozapine response in schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 42(4):172-4.
- 92 Hong C.J., Yu Y.W., Lin C.H., Tsai S.J. 2003. An association study of a brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and clozapine response of schizophrenic patients. *Neurosci. Lett* 349(3):206-8.
- 93 Hranilovic D., Stefulj J., Schwab S., Borrmann-Hassenbach M., Albus M., Jernej B., et al. 2004. Serotonin transporter promoter and intron 2 polymorphisms: relationship between allelic variants and gene expression. *Biol. Psychiatry* 55(11):1090-4.
- 94 Hwang R., Shinkai T., De Luca V., Muller D.J., Ni X., Macciardi F., et al. 2005 Association study of 12 polymorphisms spanning the dopamine D(2) receptor gene and clozapine treatment response in two treatment refractory/intolerant populations. *Psychopharmacology* 14:14.
- 95 Illi A., Mattila K.M., Kampman O., Anttila S., Roivas M., Lehtimäki T., et al. 2003. Catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase A genotypes and drug response to conventional neuroleptics in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol* 23(5):429-34.
- 96 Illi A., Kampman O., Hänninen K., Anttila S., Mattila K.M., Katila H., et al. 2007. Catechol-O-methyltransferase val108/158met genotype and response to antipsychotic medication in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 22(4):211-5
- 97 Ipsen M., Zhang Y., Dragsted N., Han C., Mulvany M.J. 1997. The antipsychotic drug sertindole is a specific inhibitor of alpha1A-adrenoceptors in rat mesenteric small arteries. *Eur. J. Pharmacol* 336(1):29-35.

- 98 Jones P.B., Barnes T.R., Davies L., Dunn G., Lloyd H., Hayhurst K.P., Murray R.M., Markwick A., Lewis S.W. 2006. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 63(10):1079-87.
- 99 Jonsson E., Lannfelt L., Sokoloff P., Schwartz J.C., Sedvall G. 1993. Lack of association between schizophrenia and alleles in the dopamine D3 receptor gene. *Acta. Psychiatr. Scand.* 87(5):345-9
- 100 Jonsson E., Nothen M.M., Bunzel R., Propping P., Sedvall G. 1996. 5HT2a receptor T102C polymorphism and schizophrenia. *Lancet* 347(9018):1831.
- 101 Jonsson E.G., Nothen M.M., Grunhage F., Farde L., Nakashima Y., Propping P., et al. 1999. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol. Psychiatry* 4(3):290-6.
- 102 Joobar R., Benkelfat C., Brisebois K., Toulouse A., Turecki G., Lal S., et al. 1999. T102C polymorphism in the 5HT2A gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability. *J. Psychiatry Neurosci.* 24(2):141-6.
- 103 Joobar R., Toulouse A., Benkelfat C., Lal S., Bloom D., Labelle A., et al. 2000a. DRD3 and DAT1 genes in schizophrenia: an association study. *J. Psy. Res.* 34:285-291.
- 104 Joobar R., Benkelfat C., Lal S., Bloom D., Labelle A., Lalonde P., et al. 2000b. Association between the methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T missense mutation and schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 5(3):323-6.
- 105 Kaiser R., Konneker M., Henneken M., Dettling M., Muller-Oerlinghausen B., Roots I., et al. 2000. Dopamine D4 receptor 48-bp repeat polymorphism: no association with response to antipsychotic treatment, but association with catatonic schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 5(4):418-24.
- 106 Kaiser R., Tremblay P.B., Schmider J., Henneken M., Dettling M., Muller-Oerlinghausen B., et al. 2001. Serotonin transporter polymorphisms: no association with response to antipsychotic treatment, but associations with the schizoparanoïd and residual subtypes of schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* 6(2):179-85.
- 107 Kakihara S., Yoshimura R., Shinkai K., Matsumoto C., Goto M., Kaji K., Yamada Y., Ueda N., Ohmori O., Nakamura J. 2005. Prediction of response to risperidone treatment with respect to plasma concentrations of risperidone, catecholamine metabolites, and polymorphism of cytochrome P450 2D6. *Int Clin Psychopharmacol* 20: 71-78
- 108 Kane J.M. 1996. Schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 334, 34-41.
- 109 Kane J.M., Marder S.R., Schooler N.R., Wirshing W.C., Umbricht D., Baker R.W., Wirshing D.A., Safferman A., Ganguli R., McMeniman M., Borenstein M. 2001. Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia: a 6-month randomized and double-blind comparison. *Archive of General Psychiatry* 58, 965-72.
- 110 Kane J.M., Leucht S., Carpenter D., Docherty J. 2003. The Expert Consensus Guidelines Series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *J Clin Psy.* 64. Supp 12.
- 111 Kapur S., Seeman P. 2001. Does fast dissociation from the dopamine D(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am. J. Psychiatry* 158(3):360-9.

- 112 Kapur S., Agid O., Mizrahi R., Li M. 2006. How antipsychotics work-from receptors to reality. *Neuro Rx* 3: 10-21
- 113 Kasper S., Kufferle B. 1998. Comments on “double blind comparison of olanzapine versus risperidone in treatment of schizophrenia and other psychotic disorders”. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 18, 174-179. (Letter)
- 114 Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull* 13(2):261-76.
- 115 Kelada S.N., Costa-Mallen P., Checkoway H., Carlson C.S., Weller T.S., Swanson P.D., et al. (2005) Dopamine transporter (SLC6A3) 5' region haplotypes significantly affect transcriptional activity in vitro but are not associated with Parkinson's disease. *Pharmacogenet. Genomics* 15(9):659-68.
- 116 Kirchheiner J., Nickchen K., Bauer M., Wong M.L., Licinio J., Roots I., Brockmoller J. 2004. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 9: 442-473
- 117 Kohn Y., Ebstein R.P., Heresco-Levy U., Shapira B., Nemanov L., Gritsenko I., et al. 1997. Dopamine D4 receptor gene polymorphisms: relation to ethnicity, no association with schizophrenia and response to clozapine in Israeli subjects. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 7(1):39-43.
- 118 Krebs M.O., Guillin O., Bourdell M.C., Schwartz J.C., Olie J.P., Poirier M.F., et al. 2000. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants association with age at onset and therapeutic response in schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 5(5):558-62.
- 119 Laakso A., Pohjalainen T., Bergman J., Kajander J., Haaparanta M., Solin O., et al. 2005. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene is associated with increased activity of striatal L-amino acid decarboxylase in healthy subjects. *Pharmacogenet. Genomics* 15(6):387-91.
- 120 Lachman H.M., Papolos D.F., Saito T., Yu Y.M., Szumlanski C.L., Weinshilboum R.M. 1996. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 6(3):243-50.
- 121 Lançon C., Llorca P.M., Auquier P. 1999. Validity and reliability of the French version of the positive and negative syndrome scale (PANSS). *Acta Psychiatrica Scandinavica* 100, 237-243.
- 122 Lançon C., Roch B., Llorca P.M. 2001. Effes indésirables des neuroleptiques atypiques. *In* Médicaments antipsychotiques evolution ou revolution? Olié J.P., Daléry J., Azorin J.M. ETICOM-Acanthe, Paris Ed. 615-641.
- 123 Lançon C. Aspects historiques. *In* Les Psychoses. PM Llorca. John Libbey Eurotext, Paris, Ed. 159-174.
- 124 Lançon C., Auquier P., Nayt G., Reine G. 2000. Stability of the five-factor structure of the positive and negative syndrome scale (PANSS). *Schizophrenia Research* 42, 231-239.
- 125 Lane H.Y., Chang Y.C., Chiu C.C., Chen T.T., Lee S.E., Chang W.H. 2002a. Influences of patient-related variables on risperidone efficacy for acutely exacerbated schizophrenia: analyses with rigorous statistics. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 22:353-358.

- 126 Lane H.Y., Chang Y.C., Chiu C.C., Chen M.L., Hsieh M.H., Chang W.H. 2002b. Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT(2A) receptor gene. *Am. J. Psychiatry* 159(9):1593-5.
- 127 Lane H.Y., Lee C.C., Chang Y.C., Lu C.T., Huang C.H., Chang W.H. 2004. Effects of dopamine D2 receptor Ser311Cys polymorphism and clinical factors on risperidone efficacy for positive and negative symptoms and social function. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 7(4):461-70.
- 128 Lane H.Y., Hsu S.K., Liu Y.C., Chang Y.C., Huang C.H., Chang W.H. 2005. Dopamine D3 receptor Ser9Gly polymorphism and risperidone response. *J. Clin. Psychopharmacol* 25(1):6-11.
- 129 Lanteri-Laura G., Gros M. 1982. Historique de la schizophrénie. *Encycl Med Chir (Paris – France) Psychiatrie* 37281 C10, 9.
- 130 Lappalainen J., Zhang L., Dean M., Oz M., Ozaki N., Yu D.H., et al. 1995. Identification, expression, and pharmacology of a Cys23-Ser23 substitution in the human 5-HT2c receptor gene (HTR2C). *Genomics* 27(2):274-9.
- 131 Lehman A.F., Steinwachs D.M. and the co-investigators of the PORT project. 1998: Translating research into practice : the Schizophrenia Patient Outcome Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophrenia bulletin.*24:1-10.
- 132 Lencz T., Robinson D.G., Xu K., Ekholm J., Sevy S., Gunduz-Bruce H., et al. 2006. DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients. *Am. J. Psychiatry* 163(3):529-31.
- 133 Lenior M.E, Dingemans P.M., Schene A.H., Linszen D.H. 2005. Predictors of the early 5 Year course of schizophrenia: a path analysis. *Schiz Bull.* 31(3): 781-791.
- 134 Lesch K.P., Balling U., Gross J., Strauss K., Wolozin B.L., Murphy D.L., et al. 1994. Organization of the human serotonin transporter gene. *J. Neural. Transm. Gen. Sect.* 95(2):157-62.
- 135 Lesch K.P., Gutknecht L. 2005. Pharmacogenetics of the serotonin transporter. *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry* 29(6):1062-73.
- 136 Leslie D.L., Rosenheck R.A. 2002. From conventional to atypical antipsychotics and back: dynamic processes in the diffusion of the next medications. *American Journal of Psychiatry* 159, 1534-40.
- 137 Leucht S., Pitschel Walz G., Abraham D., Kissling W. 1999. Efficacy and extrapyramidal side effects of the new antipsychotic olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta analysis of randomised controlled trials. *Schizophrenia Research* 35, 51-68.
- 138 Leucht S., Kane J.M., Kissling W., Hamann J., Etschel E., Engel R.R. 2005a. What does PANSS mean? *Schizophrenia Research* 79, 231-238.
- 139 Leucht S., Kane J.M., Kissling W., Hamann J., Etschel E., Engel R.R. 2005b. Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores. *British Journal Psychiatry* 187, 366-371.
- 140 Leucht S., Kane J.M., Etschel E., Kissling W., Hamann J., Engel R.R. 2006. Linking the PANSS, BPRS, and CGI-S: clinical implications. *Neuropsychopharmacology* 31, 2318-25.
- 141 Leucht S., Busch R., Kissling W., Kane J.M. 2007. Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 68(3):352-60.

- 142 Leucht S., Corves C., Arbter D., Engel R.R., Li C., Davis J. 2009a. Second generation versus first generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta analysis. *Lancet* 373(3): 31-41.
- 143 Leucht S., Davis J.M., Engel R.R., Kissling W., Kane J.M. 2009b. Definitions of response and remission in schizophrenia: recommendations for their use and presentation. *Acta Psychiatr Scand* 119(suppl 438):7-14.
- 144 Leucht S., Van Os J. 2009. Treatment optimization in schizophrenia through active patient management- proceedings from two European consensus meetings. *Acta Psychiatr Scand.* 119 (Suppl 438):5-6.
- 145 Liberman R.P., Kopelowicz A., Ventura A., Gutkind D. 2002. Operational criteria factors related to recovery from schizophrenia. *International Review of Psychiatry* 14:256-272.
- 146 Liddle P.F. 1987. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the Positive-Negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 151:145-51.
- 147 Lieberman J.A., Koreen A.R., Chakos M., Sheitman B., Woerner M., Alvir J.M.J., Bilder R. 1996. Factors influencing treatment response and outcome of first episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 57, 5-9.
- 148 Lieberman J.A., Mailman R.B., Duncan G., Sikich L., Chakos M., Nichols D.E., et al. 1998. Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 44(11):1099-117.
- 149 Lieberman J.A. 1999. Pathophysiologic mechanisms in the pathogenesis and clinical course of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 60, 9-12.
- 150 Lieberman J.A., Perkins D., Belger A., Chakos M., Jarskog F., Boteva K., Gilmore G. 2001. The early stage of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biological Psychiatry* 50, 884-897.
- 151 Lieberman J.A., Stroup S.T., Mc Evoy J.P., Swartz M.S., Rosenheck R.A., Perkins D.O., Keefe R.S., Davis S.M., Davis C.E., Lebowitz B.D., Severe J., Hsiao J.K.. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. 2005. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 353, 1209-1223.
- 152 Lin C.H., Tsai S.J., Yu Y.W., Song H.L., Tu P.C., Sim C.B., et al. 1999. No evidence for association of serotonin-2A receptor variant (102T/C) with schizophrenia or clozapine response in a Chinese population. *Neuroreport.* 10(1):57-60.
- 153 Lin C.H., Chou L.S., Lin C.H., Hsu C.Y., Chen Y.S., Lane H.Y. 2007. Early prediction of clinical response in schizophrenia patients receiving the atypical antipsychotic zotepine. *Journal of Clinical Psychiatry* 68(10):1522-7.
- 154 Lindenmayer J.P., Nathan A.M. 2001. 2chelles d'évaluation des troubles psychotiques. *In* Olié JP, Daléry J, Azorin JM. Médicaments antipsychotiques: evolution ou revolution? Acanthe Ed. Paris. 201-227.
- 155 Litman R.E., Su T.P., Potter W.Z., Hong W.W., Pickar D. 1996. Idazoxan and response to typical neuroleptics in treatment-resistant schizophrenia. Comparison with the atypical neuroleptic, clozapine. *Br. J. Psychiatry* 168(5):571-9.
- 156 Llorca PM. 2001. Aspects épidémiologiques. *In* Les Psychoses. PM Llorca. John Libbey Eurotext, Paris, Ed. 76-84.

- 157 Loebel A.D., Lieberman J.A., Alvir J.M.J., Mayerhoff D.I., Geisler S., Szymanski S.R. 1992. Duration of untreated psychosis and outcome in first episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 149, 1183-1188
- 158 Maier W., Zobel A. 2008. Contribution of allelic variations to the phenotype of response to antidepressants and antipsychotics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 258 Suppl 1:12-20.
- 159 Malhotra A.K., Goldman D., Ozaki N., Rooney W., Clifton A., Buchanan R.W., et al. 1996a. Clozapine response and the 5HT_{2C} Cys23Ser polymorphism. *Neuroreport* 7(13):2100-2.
- 160 Malhotra A.K., Goldman D., Ozaki N., Breier A., Buchanan R., Pickar D. 1996b. Lack of association between polymorphisms in the 5-HT_{2A} receptor gene and the antipsychotic response to clozapine. *Am. J. Psychiatry* 153(8):1092-4.
- 161 Malhotra A.K., Goldman D., Buchanan R.W., Rooney W., Clifton A., Kosmidis M.H., et al. 1998. The dopamine D₃ receptor (DRD3) Ser9Gly polymorphism and schizophrenia: a haplotype relative risk study and association with clozapine response. *Mol. Psychiatry* 3(1):72-5.
- 162 Malhotra A.K., Murphy G.M., Kennedy J.L. 2004. Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *American Journal of Psychiatry* 161,780-96.
- 163 Malm U., May P.R., Dencker S.J. 1981. Evaluation of the quality of life of the schizophrenic outpatient: a checklist. *Schizophr Bull* 7: 477-487
- 164 Mancama D., Arranz M.J., Munro J., Osborne S., Makoff A., Collier D., et al. 2002. Investigation of promoter variants of the histamine 1 and 2 receptors in schizophrenia and clozapine response. *Neurosci. Lett.* 333(3):207-11.
- 165 Marshall M., Lewis S., Lockwood A., Drake R., Jones P., Croudace T. 2005. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first episode patients. *Archives of General Psychiatry* 62, 975-983.
- 166 Martin P. 2001. Schizophrénie: approche medico économique. *In Les Psychoses.* PM Llorca. John Libbey Eurotext, Paris, Ed. 159-174.
- 167 Masellis M., Paterson A.D., Badri F., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Cavazzoni P., et al. 1995. Genetic variation of 5-HT_{2A} receptor and response to clozapine. *Lancet* 346(8982):1108.
- 168 Masellis M., Basile V., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Sevy S., Macciardi F.M., et al. 1998. Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 19(2):123-32.
- 169 Masellis M., Basile V.S., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Sevy S., Goldman D.A., et al. 2001. Lack of association between the T->C 267 serotonin 5-HT₆ receptor gene (HTR6) polymorphism and prediction of response to clozapine in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 47(1):49-58.
- 170 Mata I., Crespo-Facorro B., Perez-Iglesias R., Carrasco-Marin E., Arranz M.J., Pelayo-Teran J.M., et al. 2006. Association between the interleukin-1 receptor antagonist gene and negative symptom improvement during antipsychotic treatment. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* (141(8):939-43.
- 171 Mata-Pastor I., Arranz-Calderon M.J., Bepere-Urmeneta M., Perez-Nievas F., Sham P., Kerwin R. 2002. Influence of serotonergic transmission on response to olanzapine. *Actas. Esp. Psiquiatr.* 30(5):265-71.

- 172 Mc Evoy, J.P., Schooler, N.R., Wilson, W.H. 1991. Predictors of therapeutic response to haloperidol in acute schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin* 27, 97-101.
- 173 Mc Glashan, T.H. 1986. The prediction of outcome in chronic schizophrenia. *Archive of General Psychiatry* 43, 167-176.
- 174 Mc Glashan T.H. 1988. A selective review of recent North American long term follow-up studies of schizophrenia. *Schizophr Bull* 14:515-542.
- 175 Mc Glashan T.H. 1999. Duration of untreated psychosis in first episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biological Psychiatry* 46, 899-907.
- 176 McEvoy J.P., Weiden P.J., Smith T.E., Carpenter D., Kahn D.A., Frances A. 1996. The Expert Consensus Guidelines Series: treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatr* 57: Suppl 12B.
- 177 McEvoy J.P., Scheifler P.L., Frances A. 1999. The Expert Consensus Guidelines Series: treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatr* 60: Suppl 11.
- 178 McGuffin P., Farmer A., Harvey I. 1991. A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. Development and reliability of the OPCRIT system. *Arch Gen Psychiatry* 48(8):764-70.
- 179 Méary A. 2008. Pharmacogénétique des antipsychotiques dans la schizophrénie. *Thérapie*. 63(3):243-246.
- 180 Meise U., Fleischhacker W.W. 1996. *Br J Psychiatry Suppl.* 29:9-16. Perspectives on treatment needs in schizophrenia.
- 181 Melkersson K.I., Scordo M.G., Gunes A., Dahl M.L. 2007. Impact of CYP1A2 and CYP2D6 polymorphisms on drug metabolism and on insulin and lipid elevations and insulin resistance in clozapine-treated patients. *J Clin Psychiatry* 68: 697-704
- 182 Meltzer H.Y., McGurk S.R. 1999. The effects of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schiz Bull* 25(2): 233-55.
- 183 Meltzer H.Y., Li Z., Kaneda Y., Ichikawa J. 2003. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 27(7):1159-1172.
- 184 Meyer J. 2007. Strategies for the long term treatment of schizophrenia: real world lessons from the CATIE trial. *J Clin Psychiatry* 68(suppl 1): 28-33.
- 185 Miller A.L., Chiles J.A., Chiles J.K., et al. 1999. The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) schizophrenia algorithms. *Journal of clinical psychiatry* 60:649-657.
- 186 Modestin J., Huber A., Satirli E., Malti T., Hell D. 2003. *Am J Psychiatr* 160: 2202-2208
- 187 Moeller H.J., Scharl W., Von Zerssen D. 1985. Can the result of neuroleptic treatment be predicted? An empirical investigation on schizophrenia patients. *Pharmacopsychiatry* 18, 52-53.
- 188 Möller H., Müller H., Borison R., Schooler N., Chouinard G. 1995. A path-analytical approach to differentiate between direct and indirect drug effects on negative symptoms in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry clin Neurosci.* 245:45-9.
- 189 Möller H.J., Boyer P., Fleurot O., Rein W. 1997. Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: a comparison with haloperidol. PROD-ASLP study Group. *Psychopharmacology (Berl)*. 132 :396-401.
- 190 Morel P. 1996. Les aventures d'une centenaire. *In la schizophrénie en question. Regards d'aujourd'Hui.* Oxylite Ed. Paris.

- 191** Mortimer A.M. 2007. Symptom rating scales and outcome in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 191(suppl. 50), S7-S14.
- 192** Müller D.J., Klempan T.A., De Luca V., Sicard T., Volavka J., Czobor P., et al. 2005a. The SNAP-25 gene may be associated with clinical response and weight gain in antipsychotic treatment of schizophrenia. *Neurosci Lett.* 6;379(2):81-9.
- 193** Müller D.J., De Luca V., Sicard T., King N., Hwang R., Volavka J., et al. 2005b. Suggestive association between the C825T polymorphism of the G-protein beta3 subunit gene (GNB3) and clinical improvement with antipsychotics in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 15(5):525-31.
- 194** Nasrallah H.A. 2007. The role of efficacy, safety and tolerability in antipsychotic effectiveness : practical implications of the CATIE schizophrenia trial. *J Clin Psychiatry* 68: 5-11.
- 195** Nasrallah H.A., Keshavan M.S., Benes F.M., Braff D.L., Green A.I., Gur R.E., Kane J.M., Perkins D.O., Weiden P.J., Weinberger D.R., Correll C.U. 2009. Proceedings and data from the schizophrenia summit: a critical appraisal to improve the management of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 70(Suppl 1). 1-48.
- 196** National Institute for Clinical Excellence. 2009. Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. NICE Clinical guidelines. www.nice.org.uk
- 197** Navarro F., Van Os J., Jones P., Murray R. 1996. Explaining sex difference in course and outcome in the functional psychoses. *Schizophrenia Research* 21, 161-170.
- 198** Nebert D.W., Jorge-Nebert L., Vesell E.S. 2003. Pharmacogenomics and "individualized drug therapy": high expectations and disappointing achievements. *Am. J. Pharmacogenomics* 3(6):361-70.
- 199** Nebert D.W., Zhang G., Vesell E.S. 2008. From human genetics and genomics to pharmacogenetics and pharmacogenomics: past lessons, future directions. *Drug Metab Rev* 40(2):187-224.
- 200** Ng C.H., Schweitzer I., Norman T., Easteal S. 2004. The emerging role of pharmacogenetics: implications for clinical psychiatry. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 38(7):483-9.
- 201** Nimgaonkar V.L., Zhang X.R., Brar J.S., Deleo M., Ganguli R. 1996. 5-HT2 receptor gene locus: association with schizophrenia or treatment response not detected. *Psy Gen.* 6:23-27.
- 202** Nothen M.M., Rietschel M., Erdmann J., Oberlander H., Moller H.J., Nöber D., et al. 1995. Genetic variation of the 5-HT2A receptor and response to clozapine. *Lancet* 346(8979):908-9.
- 203** Organisation Mondiale de la Santé. 1992. Classification Internationale des Maladies. CIM 10/ ICD 10. Dixième révision. Chapitre V (F): troubles mentaux et troubles du comportement. WHO. Masson Ed. Paris..
- 204** Overall J.E., Gorham, D.R. 1962. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports* 10, 790-812.
- 205** Parsons M.J., D'Souza U.M., Arranz M.J., Kerwin R.W., Makoff A.J. 2004. The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biol. Psychiatry.* 56(6):406-10.
- 206** Perkins D.O., Lieberman J.A., Gu H., Tohen M., McEvoy J., Green A.I., Zipursky R.B., Strakoswski S.M., Sharma T., Kahn R.S., Gur R., Tollefson G. 2004. Predictors of

- antipsychotic treatment response in patients with first-episode schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders. *British Journal of Psychiatry* 185, 18-24.
- 207 Perkins D.O., Gu H., Boteva K., Lieberman J.A. 2005. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first episode schizophrenia: a critical review and Meta analysis. *American Journal of Psychiatry* 162, 1785-1804.
- 208 Petijean F. 2003. Schizophrénies: actualités cliniques et thérapeutiques. *L'Encéphale* XXIX:9-13.
- 209 Pohjalainen T., Rinne J.O., Nagren K., Lehtikainen P., Anttila K., Syvalahti E.K., et al. 1998. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol. Psychiatry*. 3(3):256-60.
- 210 Preisig M., Fenton B.T., Matthey M.L., Berney A., Ferrero F. 1999. Diagnostic interview for genetic studies (DIGS): inter-rater and test-retest reliability of the French version. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci* 249(4):174-9
- 211 Pritchard J.K., Cox N.J. 2002. The allelic architecture of human disease genes: common disease-common variant...or not? *Hum. Mol. Genet.* 11(20):2417-23.
- 212 Purcell S., Daly M.J., Sham P.C. 2007. WHAP: haplotype-based association analysis. *Bioinformatics*. 23: 255-256.
- 213 Purdon S.E., Jones B.D., Stip E., Labelle A., Addington D., David S.R., Breier A., Tollefson G.D. 2000. Neuropsychological changes in early phase schizophrenia during 12 month of treatment with olanzapine, risperidone or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Archive of General Psychiatry* 57, 249-258.
- 214 Rao P.A., Pickar D., Gejman P.V., Ram A., Gershon E.S., Gelernter J. 1994. Allelic variation in the D4 dopamine receptor (DRD4) gene does not predict response to clozapine. *Arch. Gen. Psychiatry* 51(11):912-7.
- 215 Rey A. 2000. *Dictionnaire Historique de la langue Française*. Paris. Le Robert.
- 216 Reynolds G.P., Templeman L.A., Zhang Z.J. 2005a. The role of 5-HT2C receptor polymorphisms in the pharmacogenetics of antipsychotic drug treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry* 29(6):1021-8.
- 217 Reynolds G.P., Yao Z., Zhang X., Sun J., Zhang Z. 2005b. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D3 and 5-HT2C receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 15(2):143-51.
- 218 Reynolds G.P., Arranz B., Templeman L.A., Fertuzinhos S., San L. 2006. Effect of 5-HT1A Receptor Gene Polymorphism on Negative and Depressive Symptom Response to Antipsychotic Treatment of Drug-Naive Psychotic Patients *Am J Psychiatry* 163(10):1826-1829.
- 219 Riedel M., Schwarz M.J., Strassnig M., Spellmann I., Muller-Arends A., Weber K., Zach J., Muller N., Moller H.J. 2005. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255: 261-268
- 220 Rietschel M., Naber D., Oberlander H., Holzbach R., Fimmers R., Eggermann K., et al. 1996. Efficacy and side-effects of clozapine: testing for association with allelic variation in the dopamine D4 receptor gene. *Neuropsychopharmacology* 15(5):491-6.

- 221 Rietschel M., Naber D., Fimmers R., Moller H.J., Propping P., Nothen M.M. 1997. Efficacy and side-effects of clozapine not associated with variation in the 5-HT_{2C} receptor. *Neuroreport* 8(8):1999-2003.
- 222 Rietschel M., Kennedy J.L., Macciardi F., Meltzer H.Y. 1999. Application of pharmacogenetics to psychotic disorders: the first consensus conference. The Consensus Group for Outcome Measures in Psychoses for Pharmacological Studies. *Schizophr. Res.* 37(2):191-6.
- 223 Risch N., Merikangas K.R. 1993. Linkage studies of psychiatric disorders. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 243(3-4):143-9.
- 224 Robinson D.G., Woerner M.G., Pollack S., Lerner G. 1996. Subject selection biases in clinical trials: data from multicenter schizophrenia treatment study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 16, 170-176.
- 225 Robinson D.G., Woerner M.G., Alvir J.M., Geisler S., Koreen A., Sheitman B., Chakos M., Mayerhoff D., Bilder R., Goldman R., Liberman J.A. 1999. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry* 156, 544-549.
- 226 Rouillon F., Dansette G.Y., Le Floch C. 1994. [Therapeutic management of schizophrenic patients and its cost] *Encephale*. XX May-Jun;20(3):303-9.
- 227 Saoud M., D'Amato T. 2006. *La schizophrénie de l'adulte, des causes aux traitements.* Masson. Ed. Paris.
- 228 Sasieni P.D. 1997. From genotypes to genes: doubling the sample size. *Biometrics* 53: 1253-1261
- 229 Schafer M., Rujescu D., Giegling I., Guntermann A., Erfurth A., Bondy B., et al. 2001. Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D₂ receptor gene. *Am. J. Psychiatry* 158(5):802-4.
- 230 Scharfetter J., Chaudhry H.R., Hornik K., Fuchs K., Sieghart W., Kasper S., et al. 1999. Dopamine D₃ receptors gene polymorphism and response to clozapine in schizophrenic Pakistani patients. *Eur. Neuropsychopharmacol* 10:17-20.
- 231 Scharfetter J. 2001. Dopamine receptor polymorphisms and drug response in schizophrenia. *Pharmacogenomics* 2(3): 251-261.
- 232 Schneider K. 1959. *Clinical psychopathology.* New York: Grune and Stratton.
- 233 Schumacher J., Schulze T.G., Wienker T.F., Rietschel M., Nothen M.M. 2000. Pharmacogenetics of the clozapine response. *Lancet* 356(9228):506-7.
- 234 Schwartz J.C., Diaz J., Pilon C., Sokoloff P. 2000. Possible implications of the dopamine D₃ receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions. *Brain. Res. Rev* 31(2-3):277-87.
- 235 Scottish Schizophrenia Research group. 1987. The Scottish first episode schizophrenia study, II. Treatment: pimozide versus flunitrazepam. *British Journal of Psychiatry* 150, 334-338.
- 236 Seeman P. 2002. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry* 47: 27-38
- 237 Shaikh S., Collier D., Kerwin R.W., Pilowsky L.S., Gill M., Xu W.M., et al. 1993. Dopamine D₄ receptor subtypes and response to clozapine. *Lancet* 341(8837):116.
- 238 Shaikh S., Collier D.A., Sham P., Pilowsky L., Sharma T., Lin L.K., et al. 1995. Analysis of clozapine response and polymorphisms of the dopamine D₄ receptor gene (DRD₄) in schizophrenic patients. *Am. J. Med. Genet.* 60(6):541-5.

- 239 Shaikh S., Collier D.A., Sham P.C., Ball D., Aitchison K., Vallada H., et al. 1996. Allelic association between a Ser-9-Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Hum. Genet.* 97(6):714-9.
- 240 Sham P.C., Curtis D. 1995. Monte Carlo tests for associations between disease and alleles at highly polymorphic loci. *Ann Hum Genet* 59: 97-105
- 241 Sim K., Chua T.H., Chan Y.H., Mahendran R., Chong S.A. 2006. Psychiatric comorbidity in first episode schizophrenia: a 2 year, longitudinal outcome study. *Journal of Psychiatry Research* 40, 656-663.
- 242 Simpson G.M., Angus J.W.S. 1970. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica (Suppl)* 212, 11-19.
- 243 Sodhi M.S., Arranz M.J., Curtis D., Ball D.M., Sham P., Roberts G.W., et al. 1995. Association between clozapine response and allelic variation in the 5-HT_{2C} receptor gene. *Neuroreport.* 7(1):169-72.
- 244 Spitzer R.L., Endicott J., Robins E. 1978. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch. Gen. Psychiatry* 35(6):773-82.
- 245 Staddon S., Arranz M.J., Mancama D., Mata I., Kerwin R.W. 2002. Clinical applications of pharmacogenetics in psychiatry. *Psychopharmacology* 162:18-23.
- 246 Stern R.G., Kahn R.S., Davidson M. 1993. Predictors of response to neuroleptic treatment in schizophrenia. *Psychiatric clinics of North America* 16, 313-338.
- 247 Stober G., Nothen M.M., Porzgen P., Bruss M., Bonisch H., Knapp M., Beckmann H., Propping P. 1996. Systematic search for variation in the human norepinephrine transporter gene: identification of five naturally occurring missense mutations and study of association with major psychiatric disorders. *Am J Med Genet* 67: 523-532
- 248 Suzuki A., Mihara K., Kondo T., Tanaka O., Nagashima U., Otani K., et al. 2000. The relationship between dopamine D2 receptor polymorphism at the TaqI A locus and therapeutic response to nemonapride, a selective dopamine antagonist, in schizophrenic patients. *Pharmacogenetics* 10(4):335-41.
- 249 Suzuki A., Kondo T., Mihara K., Yasui-Furukori N., Ishida M., Furukori H., et al. 2001a. The -141C Ins/Del polymorphism in the dopamine D2 receptor gene promoter region is associated with anxiolytic and antidepressive effects during treatment with dopamine antagonists in schizophrenic patients. *Pharmacogenetics* 11(6):545-50.
- 250 Suzuki A., Kondo T., Mihara K., Yasui-Furukori N., Otani K., Furukori H., et al. 2001b. Association between TaqI A dopamine D2 receptor polymorphism and therapeutic response to bromperidol: a preliminary report. *Eur Arch Psychiatry Clin. Neurosci.* 251(2):57-9.
- 251 Svensson T.H. 2003. Alpha-adrenoceptor modulation hypothesis of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 1145-1158
- 252 Szekeres G., Keri S., Juhasz A., Rimanoczy A., Szendi I., Czimmer C., et al. 2004. Role of dopamine D3 receptor (DRD3) and dopamine transporter (DAT) polymorphism in cognitive dysfunctions and therapeutic response to atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 124(1):1-5.
- 253 Szymanski S.R., Cannon T.D., Gallacher F., Erwin R.J., Gur R.E. 1996. Course of treatment response in first episode and chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 153, 519-525.

- 254 Tandon R., Belmaker R.H., Gattaz W.F., Lopez-Ibor J.J. Jr., Okasha A., Singh B., Stein D.J., Olie J.P., Fleischhacker W.W., Moeller H.J. 2008. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 100: 20-38
- 255 The International Hap Map Consortium. 2003. The International HapMap Project. *Nature* 426: 789-796
- 256 Thornley B., Adams C. 1998. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 317:1181-1184.
- 257 Tollefson G.D., Beasley C.M., Tran P.V., Street J.S., Krueger JA, Tamura R.N., Graffeo K.A., Thieme M.E. 1997 Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *American Journal of Psychiatry* 154, 457-465.
- 258 Tollefson G., Sanger T. 1997. Negative symptoms: a path analysis approach to a double blind, placebo and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine. *Am J Psychiatry* 154: 466-74.
- 259 Tsai S.J., Hong C.J., Yu Y.W., Lin C.H., Song H.L., Lai H.C., et al. 2000. Association study of a functional serotonin transporter gene polymorphism with schizophrenia, psychopathology and clozapine response. *Schizophr. Res* 44(3):177-81.
- 260 Tsai S.J., Wang Y.C., Hong C.J. 2001. Allelic variants of the alpha1a adrenoceptor and the promoter region of the alpha2a adrenoceptor and temperament factors. *Am. J. Med. Genet.* 105(1):96-8.
- 261 Umbricht D.S., Wirshing W.C., Wirshing D.A., McMeniman M., Schooler N.R., Marder S.R., Kane J.M. 2002. Clinical predictors of response to clozapine treatment in ambulatory patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 63, 420-424.
- 262 Van Kamen D.P., Kelley M.E., Yao J.K., Gilberton M.W., Gurklis J.A., Inosaka T., Saito H., Peters J.L., Sato M. 1996. predicting haloperidol treatment response in chronic schizophrenia. *Psychiatry Research* 64, 47-58.
- 263 Van Ness S.H., Owens M.J., Kilts C.D. 2005. The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. *BMC. Genet.* 6:55.
- 264 Van Os J, Drukker M, Campo JA, Meijer J, Bak M, Delespaul P. 2006. Validation of remission criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 163:2000-2002.
- 265 Van Os J. 2007. Assessment of remission in schizophrenia with the CGI and the CGI-SCH scales. reply. *Acta Psy Scand* 115:164.
- 266 Veenstra-VanderWeele J., Anderson G.M., Cook E.H. Jr. 2000. Pharmacogenetics and the serotonin system: initial studies and future directions. *Eur. J. Pharmacol.* 410(2-3):165-181.
- 267 Verdoux H., Bergey C., Assens F., Abalan F., Gonzales B., Pauillac P., Fournet O., Liraud F., Beaussier J.P., Gaussares C., Etchegaray B., Van Os J. 1998. Prediction of duration of untreated psychosis before first admissio. *Eur. Psychiatry* 13, 346-352.
- 268 Verdoux H., Liraud F., Bergey C., Assens F., Abalan F., Van Os J. 2001. Is the association between duration of untreated psychosis and outcome confounded? A two year follow-up study of first admitted patients. *Schizophrenia Research* 49, 231-241
- 269 Vogel F. 1959. Moderne problem des human-genetik. *Ergebn Inn Med Kinderheilk.* 12:52-125.
- 270 Wang L., Yu L., Zhang A.P., Fang .C, Du J., Gu N.F., Qin S.Y., Feng G.Y., Li X.W., Xing Q.H., He L. 2007a. Serum prolactin levels, plasma risperidone levels, polymorphism of

- cytochrome P450 2D6 and clinical response in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol* 21: 837-842
- 271 Wang L., Yu L., He G., Zhang J., Zhang A.P., Du J., et al. 2007b. Response of risperidone treatment may be associated with polymorphisms of HTT gene in Chinese schizophrenia patients. *Neurosci Lett.* 27;414(1):1-4.
- 272 Wistedt B. 1981. Schizophrenia, a chronic disease. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 291: 9-19
- 273 Wong A. H. C., Van Tol H. H. M. 2003. The dopamine D4 receptors and mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 27, 1091-1099.
- 274 Wu S., Xing Q., Gao R., Li X., Gu N., Feng G., et al. Response to chlorpromazine treatment may be associated with polymorphisms of the DRD2 gene in Chinese schizophrenic patients. *Neurosci. Lett.* (2005) 376(1):1-4. Epub 2004 Dec 2.
- 275 Wyatt R.J., Henter I., Leary M.C., Taylor E. 1995. An economic evaluation of schizophrenia 1991. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 30: 196-205
- 276 Xing Q., Qian X., Li H., Wong S., Wu S., Feng G., et al. 2006. The relationship between the therapeutic response to risperidone and the dopamine D2 receptor polymorphism in Chinese schizophrenia patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*:1-7.
- 277 Yamamoto K, Hornykiewicz O. 2004. Proposal for a noradrenaline hypothesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28: 913-922
- 278 Yamanouchi Y., Iwata N., Suzuki T., Kitajima T., Ikeda M., Ozaki N. 2003. Effect of DRD2, 5-HT2A, and COMT genes on antipsychotic response to risperidone. *Pharmacogenomics J.* 3(6):356-61.
- 279 Yoshida K., Takahashi H., Higuchi H., Kamata M., Ito K., Sato K., et al. 2004. Prediction of antidepressant response to milnacipran by norepinephrine transporter gene polymorphisms. *Am. J. Psychiatry* 161(9):1575-80.
- 280 Yoshimura R., Yanagihara N., Hara K., Terao T., Nakamura J., Ueno S., et al. 2000. Inhibitory effects of clozapine and other antipsychotic drugs on noradrenaline transporter in cultured bovine adrenal medullary cells. *Psychopharmacology (Berl)* 149(1):17-23.
- 281 Yu Y.W., Tsai S.J., Lin C.H., Hsu C.P., Yang K.H., Hong C.J. Serotonin-6 receptor variant (C267T) and clinical response to clozapine. *Neuroreport* (1999);10(6):1231-3.
- 282 Zalsman G., Frisch A., Lev-Ran S., Martin A., Michaelovsky E., Bensason D., et al. 2003. DRD4 exon III polymorphism and response to risperidone in Israeli adolescents with schizophrenia: a pilot pharmacogenetic study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 13(3):183-5.
- 283 Zhukovskaya N.L., Neumaier J.F. 2000. Clozapine downregulates 5-hydroxytryptamine6 (5-HT6) and upregulates 5-HT7 receptors in HeLa cells. *Neurosci. Lett.* 288(3):236-40.
- 284 Zill P., Engel R., Baghai T.C., Juckel G., Frodl T., Muller-Siecheneder F., Zwanzger P., Schule C., Minov C., Behrens S., Rupprecht R., Hegerl U., Moller H.J., Bondy B. 2002. Identification of a naturally occurring polymorphism in the promoter region of the norepinephrine transporter and analysis in major depression. *Neuropsychopharmacology* 26: 489-493

X. ANNEXES

ANNEXE 1 BPRS (BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE)

		Absent	Très peu	Peu	Moyen	Assez important	Important	Extr important
1.Préoccupations somatique. Intensité des préoccupations actuelles sur la santé physique. Estimer combien sa santé physique préoccupe le patient quel que soit le bien fondé des plaintes.	1	2	3	4	5	6	7	
2.Anxiété. Inquiétude, crainte ou préoccupations exagérées concernant le présent ou l'avenir. Ne considérer que ce que le malade rapporte lui même de ses expériences subjectives. Ne pas déduire l'anxiété de signes physiques ou de système de défenses névrotiques.	1	2	3	4	5	6	7	
3.Retrait affectif. Manque de contact avec l'interlocuteur, inadaptation à la situation d'entretien. A quel degré le patient donne-t-il l'impression de ne pouvoir établir un contact affectif au cours de l'entretien ?	1	2	3	4	5	6	7	
4.Désorganisation conceptuelle. Degré de confusion, d'incohérence, de désorganisation des processus idéiques. Estimer les troubles au niveau de la production verbale. Ne pas se baser sur l'impression que le malade peut avoir du niveau de son fonctionnement mental.	1	2	3	4	5	6	7	
5.Sentiments de culpabilité. Préoccupations exagérées ou remords à propos d'une conduite passée. Faire l'estimation d'après les expériences subjectives de culpabilité, celles que le malade décrit et dans un contexte affectif approprié. Ne pas déduire l'existence de sentiments de culpabilité d'une symptomatologie dépressive, anxieuse ou de défenses névrotiques.	1	2	3	4	5	6	7	
6.Tension. Manifestations physiques et motrice de la tension, « névrosité », et fiébrilité. Faire l'estimation seulement d'après les signes somatiques et le comportement moteur. Ne pas se baser sur les sentiments de tension que le malade dit ressentir.	1	2	3	4	5	6	7	
7.Maniérisme et attitude. Comportement moteur inhabituel, du type de ceux qui font remarquer un malade mental dans un groupe de gens « normaux ». Estimer seulement la bizarrerie des mouvements. Ne pas tenir compte ici d'une simple hyperactivité motrice.	1	2	3	4	5	6	7	
8.Mégalomanie. Surestimation de soi même, conviction d'être extraordinairement doué et puissant. Faire l'estimation seulement d'après ce que le malade déclare, soit de son propre statut, soit de sa position par rapport aux autres. Ne pas le déduire de son comportement au cours de l'entretien.	1	2	3	4	5	6	7	

9.Tendances dépressives . Découragement, tristesse. Estimer seulement l'importance du découragement. Ne pas le déduire d'un ralentissement global ou de plaintes hypochondriaques.

1 2 3 4 5 6 7

10.Hostilité. Animosité, mépris, agressivité, dédain pour les autres en dehors de la situation d'examen. Faire l'estimation seulement d'après ce que dit le malade de ses sentiments ou de son comportement envers les autres. Ne pas déduire l'hostilité des défenses névrotiques, de l'anxiété ou de plaintes somatiques. L'attitude envers l'interlocuteur sera notée dans la rubrique « non coopération ».

1 2 3 4 5 6 7

11.Méfiance. Croyance (déliirante ou autre) que des gens ont, ou ont eu dans le passé, des intentions ou mauvaises, ou de rejet envers le malade. Ne faire porter l'estimation que sur les soupçons que le malade, d'après ses dires, entretient actuellement, que ces soupçons concernent des circonstances présentes ou passées.

1 2 3 4 5 6 7

12.Comportement hallucinatoire. Perceptions sans objet. Ne faire porter l'estimation que sur les expériences survenues au cours de la semaine écoulée, signalées comme telles par le malade, et décrites comme étant nettement différentes de la pensée et de l'imagination normales.

1 2 3 4 5 6 7

13.Ralentissement moteur. Baisse de la sthénie apparaissant dans la lenteur du mouvement et du débit du discours, dans une réduction de tonus, dans la rareté du geste. Faire l'estimation seulement d'après l'observation du comportement du malade. Ne pas tenir compte du point de l'idée que le sujet a de sa propre sthénie

1 2 3 4 5 6 7

14.Non-coopération. Signes manifestes de résistance, d'inimitié, de ressentiment et de manque d'empressement à coopérer avec l'interlocuteur. Faire l'estimation seulement d'après l'attitude et les réponses du malade par rapport à l'interlocuteur et pendant l'entretien. Ne pas tenir compte du mécontentement ou du refus de coopérer se manifestant en dehors de l'entretien.

1 2 3 4 5 6 7

15.Pensées inhabituelles. Idées insolites, singulières, étranges ou bizarres. Estimer l'étrangeté. Ne pas tenir compte de la désorganisation du cours de la pensée.

1 2 3 4 5 6 7

16.Emoussement affectif. Réduction du tonus émotionnel, impression d'un manque de sensibilité ou de participation affective.

1 2 3 4 5 6 7

17.Excitation. Elévation de la tonalité émotionnelle, agitation, réactions plus vives. Tenir compte d'une précipitation excessive dans le débit des paroles et de l'élévation du ton.

1 2 3 4 5 6 7

18.Désorientation. Confusion entre personnes, lieux et successions d'événements. Tenir compte des impressions d'irréalité, de peur diffuse, et des difficultés de

1 2 3 4 5 6 7

ANNEXE 2 POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE

(PANSS)

Entourer la cotation appropriée à chaque dimension, à la suite de l'entretien clinique spécifique. Se reporter au manuel de cotation pour la définition des items, la description des différents degrés et la procédure de cotation.

	Absent	Très peu	Peu	Moyen	Assez important	Important	Extr important
ECHELLE POSITIVE							
P1 Idées délirantes	1	2	3	4	5	6	7
P2 Désorganisation conceptuelle	1	2	3	4	5	6	7
P3 Activité hallucinatoire	1	2	3	4	5	6	7
P4 Excitation	1	2	3	4	5	6	7
P5 Idées de grandeur	1	2	3	4	5	6	7
P6 Méfiance/Persécution	1	2	3	4	5	6	7
P7 Hostilité	1	2	3	4	5	6	7
ECHELLE NEGATIVE							
N1 Emoussement de l'expression des émotions	1	2	3	4	5	6	7
N2 Retrait affectif	1	2	3	4	5	6	7
N3 Mauvais contact	1	2	3	4	5	6	7
N4 Repli social passif/Apathique	1	2	3	4	5	6	7
N5 Difficultés d'abstraction	1	2	3	4	5	6	7
N6 Absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation	1	2	3	4	5	6	7
N7 Pensée stéréotypée	1	2	3	4	5	6	7
ECHELLE PSYCHOPATHOLOGIQUE GENERALE							
G1 Préoccupations somatiques	1	2	3	4	5	6	7
G2 Anxiété	1	2	3	4	5	6	7
G3 Sentiments de culpabilité	1	2	3	4	5	6	7
G4 Tension	1	2	3	4	5	6	7
G5 Maniérisme et troubles de la posture	1	2	3	4	5	6	7
G6 Dépression	1	2	3	4	5	6	7
G7 Ralentissement psychomoteur.	1	2	3	4	5	6	7
G8 Manque de coopération	1	2	3	4	5	6	7
G9 Contenu inhabituel de la pensée.	1	2	3	4	5	6	7
G10 Désorientation.	1	2	3	4	5	6	7
G11 Manque d'attention.	1	2	3	4	5	6	7
G12 Manque de jugement et de prise de conscience de la maladie.	1	2	3	4	5	6	7
G13 Trouble de la volition.	1	2	3	4	5	6	7
G14 Mauvais contrôle pulsionnel	1	2	3	4	5	6	7
G15 Préoccupation excessive de soi (tendances autistiques).	1	2	3	4	5	6	7
G16 Evitement social actif	1	2	3	4	5	6	7

ANNEXE 3

CLINICAL GLOBAL

IMPRESSION (CGI)

1 Gravité de la maladie (CGI Gravité/Severity)

En fonction de votre expérience clinique totale avec ce type de patient, quel est le niveau de gravité des troubles mentaux actuels du patient ?

- 0. non évalué
- 1. normal, pas du tout malade
- 2. à la limite
- 3. légèrement malade
- 4. modérément malade
- 5. manifestement malade
- 6. gravement malade
- 7. parmi les patients les plus malades

2 Amélioration globale

(CGI évolution/Improvement)

Evaluer l'amélioration totale qu'elle soit ou non, selon votre opinion, due entièrement au traitement médicamenteux. Comparé à son état au début du traitement, de quelle façon le patient a-t-il changé ?

- 0. non évalué
- 1. très fortement amélioré
- 2. fortement amélioré
- 3. légèrement amélioré
- 4. pas de changement
- 5. légèrement aggravé
- 6. fortement aggravé
- 7. très fortement aggravé

3 Index thérapeutique

Evaluer cet item uniquement en fonction de l'effet du médicament. Choisissez les termes qui décrivent le mieux les degrés d'efficacité thérapeutique et d'effets secondaires et entourez le nombre qui se trouve à l'intersection.

Effet thérapeutique	Effets secondaires			
	Aucun	N'interfèrent pas significativement avec le fonctionnement du patient	Interfèrent significativement avec le fonctionnement du patient	Dépassent l'effet thérapeutique
Important – amélioration marquée : disparition complète ou presque complète de tous les symptômes	01	02	03	04
Modéré - amélioration nette : disparition partielle des symptômes	05	06	07	08
Minime – très légère amélioration qui ne modifie pas le fonctionnement du patient	09	10	11	12
Nul ou aggravation	13	14	15	16