



HAL
open science

PHARMACOGENETIQUE DE LA SCHIZOPHRENIE

Nora Hamdani

► **To cite this version:**

Nora Hamdani. PHARMACOGENETIQUE DE LA SCHIZOPHRENIE. Sciences cognitives. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2007. Français. NNT : 2007PA066219 . tel-00808991

HAL Id: tel-00808991

<https://theses.hal.science/tel-00808991>

Submitted on 8 Apr 2013

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.

**THESE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

*ECOLE DOCTORALE CERVEAU-COGNITION
COMPORTEMENT*

Présentée par

Nora HAMDANI

**PHARMACOGENETIQUE DE LA
SCHIZOPHRENIE**

Thèse dirigée par le Professeur Philip GORWOOD

Soutenue le 18 Octobre 2007

Jury :

Monsieur le Professeur Jean Adès
Monsieur le Professeur Jean-François Allilaire
Monsieur le Professeur Pierre-Michel Llorca
Monsieur le Professeur Franck Schürhoff

A Monsieur le Professeur Philip Gorwood qui me fait l'honneur de diriger ce travail. Le Professeur Gorwood m'a dispensé un enseignement d'une qualité exceptionnelle durant mon internat, mon clinicat et ces années de recherche. Ce travail est l'aboutissement de nombreuses années d'enseignement clinique et de rigueur scientifique dispensés par un enseignant d'une grande valeur.

Je te remercie de l'aide précieuse que tu as apporté à ce travail, de ta grande disponibilité.

Reçois ma gratitude et mon plus profond respect

A Monsieur le Professeur Jean Adès, qui me fait l'honneur de présider ce travail.

Je tiens à vous remercier pour la qualité de votre enseignement clinique, vos qualités de chef de service, votre accueil chaleureux et la richesse de votre enseignement.

Recevez ma gratitude et mon plus profond respect.

.

A Monsieur le Professeur Jean-François Allilaire qui a accepté de participer à ce jury. Permettez-moi de vous remercier pour votre disponibilité et votre gentillesse.

A Monsieur le Professeur Pierre-Michel Llorca qui me fait l'honneur de participer à ce jury. Je tiens à vous remercier pour votre grande disponibilité, votre accueil chaleureux et la pertinence de vos remarques.

A Monsieur le Professeur Franck Schürhoff qui me fait l'honneur de participer à ce jury. Je vous remercie pour votre accueil chaleureux et votre disponibilité.

A monsieur Michel Hamon pour la qualité et la richesse de son enseignement. Ce travail a pu se concrétiser grâce à votre lecture si pertinente. J'ai pu apprécier vos qualités de directeur d'unité durant mon année de DEA et de poste accueil INSERM. Je tiens à vous remercier pour votre accueil chaleureux et votre grande disponibilité. Avec ma gratitude et mon plus profond respect.

Je tiens par ailleurs à remercier toute votre équipe pour leur disponibilité et leur accueil chaleureux, en particulier, Madame Laurence Lanfumey.

A Madame Claudette Boni qui a encadré, dirigé et enrichi ce travail de biologie moléculaire. Je souhaite te remercier pour ta gentillesse, ta finesse et la qualité de ton travail.

Reçois, ici, ma gratitude et mon plus profond respect.

A Monsieur Nicolas Ramoz pour ses conseils pertinents, sa grande disponibilité et sa gentillesse ainsi qu'à toute l'équipe de l'unité U675.

A la Fédération de Psychiatrie de l'hôpital René Dubos (Pontoise) qui m'a accueillie chaleureusement pendant toute la durée du recrutement clinique. Recevez ma gratitude et mon plus profond respect.

A la Société Franco-Algérienne de Psychiatrie qui a permis des échanges fructueux de recherche entre les deux pays. Je remercie vivement le président de cette association, le Docteur Mohamed Taleb, pour son dynamisme et sa gentillesse.

A tous les patients et leurs familles

A mes parents pour leur affection et leur soutien. Avec toute ma reconnaissance.

A toute ma famille.

RESUME

Depuis la découverte, fruit du hasard des neuroleptiques pour traiter la schizophrénie, de nombreuses molécules ont été développées pour une meilleure tolérance et une meilleure efficacité. Toutefois, bien avant la prescription de ces molécules, à l'essence même de la pathologie, le concept de résistance a été évoqué. La variabilité interindividuelle de réponse aux antipsychotiques des sujets schizophrènes a pu être ainsi conceptualisée grâce à des échelles spécifiques d'évaluation. Il apparaît que ces sujets non répondeurs se caractérisent par une symptomatologie clinique plus bruyante qui n'est pas toujours évaluée de manière spécifique par ce type d'échelles. Les psychotropes empruntent des voies bien définies et il est reconnu que les effets physiologiques et biochimiques de ces substances sont soumis à certaines influences. Ainsi, le type d'alimentation, l'alcool et le tabac sont autant de facteurs extrinsèques influant la réponse aux traitements tandis que l'âge, le sexe, le poids ou d'autres facteurs physiopathologiques (incluant les facteurs héréditaires) sont d'importants facteurs intrinsèques. L'hypothèse d'un sous bassement génétique de la schizophrénie est étayé par plusieurs travaux comme les études épidémiologiques, de liaison génétique et des gènes candidats. Toutefois, l'hétérogénéité phénotypique de la maladie amène à des résultats variables. De fait, le cloisonnement phénotypique à la non réponse aux antipsychotiques chez les patients schizophrènes, pourrait être contributif à ce type d'approche.

La pharmacogénétique se base sur les connaissances pharmacologiques des antipsychotiques et des gènes candidats des récepteurs cibles de ces molécules.

Se basant sur l'hypothèse sérotoninergique de la schizophrénie et le tropisme préférentiel des antipsychotiques atypiques pour le récepteur sérotoninergique

5-HT_{2A}, les premières études dans ce domaine ont testé la qualité de la réponse à la clozapine avec les polymorphismes T102C -1438A/G de la région promotrice et du gène du récepteur 5-HT_{2A}. On peut toutefois noter l'inconsistance des résultats. L'hétérogénéité phénotypique de la maladie pourrait, au travers de symptômes cliniques, souligner ces différences. Par exemple, les symptômes négatifs dont la constance au cours de la maladie et l'association avec une moins bonne réponse thérapeutique sont reconnus. Notre hypothèse était que la disparité des résultats des études pharmacogénétiques testant le gène du récepteur 5-HT_{2A} était liée à l'interférence des symptômes négatifs eux-mêmes sous influence génétique. Nous avons donc choisi de tester le polymorphisme -1438A/G de la région promotrice du gène codant pour le récepteur 5-HT_{2A} et la réponse aux antipsychotiques, évaluant de manière parallèle les variables cliniques pouvant aggraver la réponse aux traitements. Dans ce premier travail, nous avons constaté que les sujets mauvais répondeurs se définissent surtout par la gravité des symptômes négatifs. Nous ne

retrouvons pas d'association positive entre le polymorphisme génétique -1438A/G et la réponse aux antipsychotiques atypiques. Toutefois, l'allèle A et le génotype AA semblent être significativement associés à l'intensité des symptômes négatifs intervenant ainsi comme potentiel facteur confusionnant dans les études pharmacogénétiques testant le récepteur 5-HT_{2A}.

Les théories dopaminergiques et sérotoninergiques dans la schizophrénie ont été enrichies d'autres hypothèses pharmacologiques comme l'implication des systèmes adrénérgiques, histaminiques, muscariniques ou cannabinoïdes. Plusieurs arguments permettaient d'envisager le gène du récepteur CB₁ comme potentiellement impliqué dans la réponse médicamenteuse chez les patients schizophrènes. La plupart des études épidémiologiques montrent que les patients schizophrènes consomment jusqu'à deux fois plus de cannabis que dans la population générale. Les études post mortem réalisées chez les patients schizophrènes montrent une augmentation de la densité de ces récepteurs au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral et cela de manière indépendante à la consommation récente de cannabis. La localisation cérébrale des récepteurs CB₁, leur rôle interactif avec d'autres neurotransmetteurs en particulier la dopamine ou le glutamate ont permis d'envisager l'*hypothèse endocannabinoïde* de la schizophrénie. Le gène du récepteur CB₁ est localisé sur la région chromosomique 6q14-15, une région potentiellement impliquée dans la schizophrénie.

Dans un second travail, nous avons analysé le polymorphisme 1359G/A du récepteur CB₁ (étant donné sa caractéristique de tag-SNP) dans la réponse aux antipsychotiques. Parallèlement, nous avons choisi de tester trois autres polymorphismes couvrant environ 14kb du gène du CB₁. Nous trouvons une association significative entre l'allèle G et la mauvaise réponse aux antipsychotiques mais pas d'association avec la maladie.

Les travaux de recherche en pharmacogénétique semblent pertinents dans la prédiction de la qualité de la réponse aux traitements chez les patients schizophrènes. Dans la mesure où les mécanismes d'actions des antipsychotiques sont connus, il semble aisé de tester les gènes des récepteurs cibles dans la prédiction de la réponse médicamenteuse. Ce type d'approche pourrait être contributive comme outil complémentaire au psychiatre afin d'améliorer le confort des patients à travers une meilleure compliance.

Mots clés : pharmacogénétique, schizophrénie, gène du récepteur 5-HT_{2A}, CNR1

ABSTRACT

Since the serendipitous discovery of typical antipsychotics in the treatment of schizophrenia, several molecules have been developed for their tolerance and a specific action. However, before any prescription of these molecules, in the spirit of the disorder, the concept of resistance to the treatment was evoked. Indeed, there is an inter-individual variation of response to antipsychotics in schizophrenic subjects that was described by specific scales of evaluation. It appears that clinical factors seem to contribute to the non response of treatment and they are not appreciated so well. Psychotics follow specific pathways and it is known that physiological and biochemical effects depend on factors. Thus, smoking habits, alcohol and diet have been described as factors influencing variability in drug response. While age, gender and genetic factors seem to contribute to the quality of therapeutic response. Evidence from family, twin and adoption studies clearly demonstrate the involvement of genetic factors in schizophrenia. Both linkage and association studies support this hypothesis. Although the results of such studies remain inconsistent regarding the heterogeneity of the disease. Refinement of the phenotype using the pharmacogenetic approach could thus be useful in the genetic studies of schizophrenia. Pharmacogenetic research claims to assess a possible interaction between the therapeutic targets of antipsychotics and their specific mutations in candidate genes. High affinity of atypical antipsychotics for 5-HT_{2A} receptors may explain their specific efficacy/tolerability profile compared to conventional antipsychotics. A number of reports have associated a silent 5-HT_{2A} polymorphism (T102) with response to clozapine or risperidone. This polymorphism is in complete linkage disequilibrium with a -1438A/G polymorphism, located within the promoter region of the gene, with conflicting results. Phenotypical heterogeneity of schizophrenia might explain such discrepancies. For example, negative symptoms are known to reflect severity of illness and to restrain therapeutic response.

On this basis, we re-assessed the possible influence of the -1438A/G polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene on the clinical efficacy of atypical antipsychotics with focus on several relevant dimensions. The A allele and the AA genotype of the -1438A/G polymorphism of the gene coding for the 5-HT_{2A} receptor were not associated with therapeutic response to atypical antipsychotics in our sample. Furthermore, the AA genotype appeared to be associated with the SANS score, raising the possibility that negative symptoms in schizophrenia constitute a confounding factor between the 5-HT_{2A} gene and atypical antipsychotic response.

Traditionally, dopaminergic and serotonergic systems have been used as targets for antipsychotic therapy. Although, most available antipsychotics have a multitarget profile

without any clear mechanism of action. Recently, atypical antipsychotics have been found to display a wide range of affinities for several neurotransmitters. Neurobiological research suggest a significant role of the endocannabinoid system in schizophrenia vulnerability and also in the quality of response to antipsychotics. Epidemiology studies show that patients consume twice more of cannabis than the general population. An increase of the density of receptors is observed in the dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenic post mortem samples. The *CNR1* gene, that encodes the CB₁ receptor, is located on chromosome 6q14–15, which has been considered as a susceptibility locus for schizophrenia.

Recent progress in pharmacogenetics, evaluating the individual risk for antipsychotic refractoriness, has focused notably on the dopaminergic and serotonergic systems. However, so far, these studies led to discrepant data. This led us to assess the possible influence of the 1359G/A polymorphism as a haplotype tagging SNP of the *CNR1* gene, in comparison with three other SNPs covering 14kb across this gene, on the risk of schizophrenia and/or therapeutic response to atypical antipsychotics. We found no difference in 1359G/A polymorphism between patients and control subjects, and no relationships were noted between this polymorphism and any clinical parameter considered as potential intermediate factor. However, the G allele frequency was significantly higher among non-responsive vs responsive patients, with a dose effect of the G allele. In contrast, no association was found for three other genetic polymorphisms of the *CNR1* gene.

Pharmacogenetics may in future lead to individualized pharmacotherapy based on the specific genetic, environmental and demographic characteristics of each patient. Pharmacogenetics could thus increase the patient comfort in terms of both higher initial response rates and reduced propensity to developing debilitating side-effects.

Keywords: pharmacogenetics, schizophrenia, 5-HT_{2A} receptor gene, CNR1

UNITÉ DE PRÉPARATION DE LA THÈSE

Unité INSERM U675

« Analyse phénotypique, développementale et génétique des comportements
addictifs »

Directeur : Philip GORWOOD

IFR02, Faculté de Médecine Xavier BICHAT

16, rue Henri Huchard, BP 416

75870 Paris Cedex 18

Tel : 01 44 85 63 47 - Fax : 01 44 85 63 48

TABLE DES MATIERES

I- INTRODUCTION	14
I-A- Un phénotype : la résistance aux antipsychotiques	15
<i>Une définition selon Kane et collaborateurs (1988)</i>	16
<i>La classification selon la FDA</i>	16
<i>La classification selon May et Dencker, 1988</i>	17
<i>Les syndromes schizophréniques de Crow (1980)</i>	18
<i>Résistance primaire et secondaire</i>	19
I-B- Les variables cliniques, biologiques et anatomiques associées à la résistance aux antipsychotiques	20
I-B-1 Symptômes positifs et réponse aux antipsychotiques	20
I-B-2 Symptômes extra-pyramidaux, symptômes négatifs et résistance aux antipsychotiques	21
I-B-3 Consommation de toxiques et réponse aux antipsychotiques	21
I-B-4 Age de début et sexe et réponse aux antipsychotiques	21
I-B-5 Origine ethnique et réponse aux antipsychotiques.....	22
I-B-6 Fonctionnement social pré-morbide et réponse aux antipsychotiques.....	22
I-B-7 Antécédent familiaux et réponse aux antipsychotiques.....	23
I-B-8 Antécédents de complications obstétricales et résistance aux antipsychotiques	23
I-B-9 Clignement des yeux et réponse aux antipsychotiques.....	23
I-B-10 Anomalies biologiques et réponse aux traitements	23
I-B-11 Anomalies anatomiques et réponse aux antipsychotiques	24
I-C- La pharmacogénétique : un outil complémentaire ?	24
I-D- La schizophrénie : une hypothèse génétique	25

I-E	La schizophrénie : un carrefour neurobiologique	28
I-E-1.	L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie	28
I-E-2	L'hypothèse sérotoninergique de la schizophrénie	31
I-E-3	Pharmacologie des antipsychotiques.....	35
I-E-4	Le cas de l'amisulpride	35
I-E-5	Les antipsychotiques atypiques (deuxième génération)	35
I-E-6	Interaction des antipsychotiques avec le système glutaminergique.....	38
I-E-7	Expression génique et antipsychotiques.....	38
I-E-8	Agonistes partiels dopaminergiques	38
I-E-9	D'autres théories, de futures stratégies	39
	I-E-9/a Récepteurs dopaminergiques D4	39
	I-E-9/b Antagonistes et antagonistes partiels des récepteurs D ₃	39
	I-E-9/c Agents glutaminergiques	40
	I-E-9/d Antagonistes des récepteurs AMPA/kainate	41
	I-E-9/e Agents noradrénergiques	41
	I-E-9/f L'enzyme COMT.....	41
	I-E-9/g Agents cholinergiques	42
	I-E-9/h Agonistes des récepteurs muscariniques.....	42
	I-E-9/ i Récepteurs au cannabis.....	43
	I-E-9/j Les agonistes des neurotensines	43
	I-E-9/k Inhibiteurs de la MAOB	43
	I-E-9/l Neurostéroïdes	44
	I-E-9/m Facteurs neurotrophiques.....	44
I-F	Pharmacogénétique de la schizophrénie	45
I-F-1	Epidémiologie génétique et pharmacogénétique	45
I-F-2	Pharmacogénétique et voies de dégradation métabolique	47
I-F-3	Pharmacodynamie	50
	I-F-3/a Polymorphismes génétiques et récepteur D4.....	50
	I-F-3/b Polymorphismes et récepteur D2.....	50
	I-F-3/c Polymorphismes et récepteur D3.....	50
	I-F-3/d Polymorphisme du DAT et pharmacogénétique.....	51
	I-F-3/e Polymorphismes du gène du récepteur 5-HT _{2A}	54
	I-F-3/f Polymorphismes des gènes du récepteur 5-HT _{2C} , 5-HT ₆ et 5-HTT.....	61
	I-F-3/g Système glutaminergique	63
	I-F-3/h Récepteurs histaminiques H1 et H2	63

I-F-3/i Récepteurs muscariniques	63
I-F-3/j Gènes de régulation neuro-développementale	63
I-F-3/k Récepteurs au cannabis et pharmacogénétique	66
I-G Tolérance médicamenteuse et pharmacogénétique	77
I-G-1 Effets secondaires extra-pyramidaux et pharmacogénétique	77
I-G-2 Prise de poids et pharmacogénétique	83
I-G-3 Syndrome malin des neuroleptiques et pharmacogénétique	85
I-G-4 Agranulocytose et pharmacogénétique	85
Nos hypothèses	88
II- ARTICLES	90
“NEGATIVE SYMPTOMS OF SCHIZOPHRENIA COULD EXPLAIN DISCREPANT DATA ON THE ASSOCIATION BETWEEN THE 5-HT _{2A} RECEPTOR GENE AND RESPONSE TO ANTIPSYCHOTICS”	91
“THE CNR1 GENE AS A PHARMACOGENETIC FACTOR FOR ANTIPSYCHOTICS RATHER THAN A SUSCEPTIBILITY GENE FOR SCHIZOPHRENIA”	98
III- DISCUSSION	107
BIBLIOGRAPHIE	114

I- INTRODUCTION

La schizophrénie est une pathologie chronique, fréquente, invalidante qui nécessite une prise en charge thérapeutique au long cours, que ce soit sur le plan chimiothérapeutique ou médico-social. Cette prise en charge représente un coût élevé. Trois quarts des patients schizophrènes bénéficient de soins, ce qui représente environ 1.2 milliards d'euros, soit 2% des dépenses de santé en France (Rouillon et coll., 1994).

Les antipsychotiques constituent l'essentiel des prescriptions du psychiatre (58% selon Rouillon et coll., 1994). Le coût attribuable aux neuroleptiques représenterait 5.6% du coût total chez ces patients schizophrènes selon le même auteur, cela sans tenir compte des coûts indirects (traitements adjuvants, arrêts de travail, consultations en centre spécialisé, ré hospitalisations). Le choix d'une molécule selon le prescripteur, le rapport efficacité/tolérance étant essentiel dans le choix thérapeutique. Néanmoins, il semble que les réponses thérapeutiques varient considérablement d'un patient à l'autre, expliquant qu'on ne puisse fixer des modalités de prescription similaires pour tous les patients. En effet, chez certains patients schizophrènes, on observe une évolution rapidement favorable sous antipsychotiques contrairement à d'autres sujets pour lesquels plusieurs stratégies thérapeutiques s'avèrent inefficaces.

On s'accorde à faire remonter à 1952 la découverte des neuroleptiques. Il s'agit bien là d'une découverte, fruit du hasard, dans le contexte particulier d'effervescence de l'après-guerre. Plus qu'une découverte, on peut parler d'une véritable révolution, révolution scientifique, certes, mais également sociale, culturelle et médicale (Goy-Gay-Crosier et Michelet, 1999). 1952, c'est l'année durant laquelle Pierre Deniker et Jean Delay, respectivement chef de clinique des "internés hommes" et chef du service des maladies mentales de l'hôpital Sainte-Anne à Paris, publient un certain nombre de travaux sur l'effet de la chlorpromazine sur les patients agités. C'est également l'année où la réserpine est isolée (Goy-Gay-Crosier et Michelet, 1999).

En 1954, cette molécule commence à être utilisée en psychiatrie. Constatant des points communs thérapeutiques entre elles, Deniker et Delay proposent, en 1955, de les réunir dans un groupe commun et consacrent le terme de neuroleptiques à cette nouvelle famille d'agents pharmacologiques. La découverte de la chlorpromazine s'inscrit, historiquement, dans un double contexte : celui de la psychiatrie d'une part et celui de la pharmacologie et plus particulièrement de la psychopharmacologie d'autre part (Goy-Gay-Crosier et Michelet, 1999). On distingue usuellement, à la suite de Deniker, trois périodes historiques dans cette discipline. La première, qui s'étend des temps les plus anciens au 18^{ème} siècle et dite archaïque, est marquée par l'utilisation de substances psychotropes, dont la principale est l'alcool, sans que les principes actifs soient identifiés. A partir du 19^{ème} siècle, on entre dans la période classique où l'on voit l'isolement de certains principes actifs et l'apparition de premières synthèses (Goy-Gay-Crosier et Michelet, 1999).

Cette période est également caractérisée par ce que l'on a appelé les méthodes de choc, à savoir l'inoculation du paludisme ou de la tuberculose ainsi que le traitement par l'arsenic ou l'insuline. La période moderne débute avec la

découverte de la chlorpromazine qui ouvre la voie à l'ensemble des psychotropes que l'on connaît aujourd'hui (Goy-Gay-Crosier et Michelet, 1999). La chlorpromazine est un produit synthétisé par les laboratoires de la firme pharmaceutique de Rhône-Poulenc en 1950. A cette époque, Henri Laborit, chirurgien militaire, s'intéresse au choc opératoire, qu'il traite dans un premier temps par l'hibernation artificielle, sur la base d'une hypothèse neurohormonale. Pour ce faire, en cherchant des médicaments à associer à la réfrigération, il introduit la chlorpromazine. Il remarque rapidement que ce produit a des effets psychiques particuliers comme un désintéressement et une diminution de l'anxiété (Goy-Gay-Crosier et Michelet, 1999).

En 1952, Pierre Deniker, ayant eu connaissance de ces effets, se propose de les essayer sur ses patients agités et les résultats sont sans précédent. La chlorpromazine est issue, quant à elle, de la recherche de médicaments contre l'allergie. Avant donc que le mode d'action de ce produit, commercialisé sous le nom de Largactil®, soit connu, c'est un ensemble de retournements conceptuels et de hasards de l'histoire qui a conduit à sa découverte et à son utilisation en psychiatrie (Goy-Gay-Crosier et Michelet, 1999).

Il faut attendre 1963 pour que soit démontré que la chlorpromazine et ses dérivés empêchent la fixation d'une amine, la dopamine, dans certaines zones cérébrales. La démonstration des mécanismes d'action est à l'origine de l'hypothèse d'un dysfonctionnement de la transmission dopaminergique dans les psychoses.

Au cours des années suivantes, de nouvelles molécules prometteuses avec à la clé de moindres effets secondaires ont été proposées. Toutefois, l'efficacité de ces molécules n'est pas systématique et la question de la résistance aux antipsychotiques a été posée de manière formelle bien avant l'avènement des neuroleptiques. La définition de la résistance aux antipsychotiques a suscité de nombreux débats. L'élaboration d'échelles symptomatiques a pu être ainsi proposée méritant une définition plus précise du concept de résistance.

I-A- Un phénotype : la résistance aux antipsychotiques

Une méta-analyse montre qu'environ 40% des patients schizophrènes traités ont une évolution favorable sur un an (Hegarty et coll., 1994). Une autre étude montre que 40 à 50% des patients présentent une mauvaise évolution et qu'environ 30 à 40% des patients présentent des symptômes positifs de 2 à 8 ans après leur premier épisode (Harrow et coll., 1997).

Dans les années 1970, la résistance aux traitements était définie par une hospitalisation fréquente ou chronique des patients schizophrènes (Holden et coll., 1968 ; Small et coll., 1975 ; Lingjaerde et coll., 1979).

Cette définition a été abandonnée car certains patients non hospitalisés présentaient des symptômes psychotiques et les patients hospitalisés ne représentaient pas forcément une population particulièrement détériorée (Mc Glashan, 1988).

Actuellement, l'hospitalisation chronique des patients schizophrènes n'est plus considérée comme un témoin direct de la résistance aux traitements (Brenner et coll., 1990).

La persistance de symptômes positifs malgré l'administration d'antipsychotiques à doses efficaces a aussi été utilisée (Schultz et coll., 1995). Mais cette approche

sous estime l'importance des autres symptômes schizophréniques. En effet, les antipsychotiques conventionnels agissent préférentiellement sur la dimension positive des symptômes, les antipsychotiques atypiques agissent également sur les symptômes négatifs et cognitifs (Peuskens, 1999).

Une définition selon Kane et collaborateurs (1988)

L'efficacité des nouveaux antipsychotiques atypiques comme la clozapine (parfois dangereux et aux indications limitées) nécessitait une définition spécifique de la résistance aux antipsychotiques. Kane et ses collaborateurs ont été les premiers à proposer une définition précise de la résistance aux traitements (Kane et coll., 1988) (voir ci-dessous).

Définition de la résistance aux antipsychotiques selon Kane et collaborateurs (1988).

Absence de fonctionnement social de bonne qualité depuis au moins cinq ans,

Scores totaux obtenus à l'échelle de BPRS \geq 45,

Scores \geq 4 à au moins deux sous items à l'échelle BPRS : désorganisation, méfiance, pensées inhabituelles et hallucinations,

Scores obtenus à la CGI \geq 4,

Echec d'au moins trois antipsychotiques conventionnels appartenant à au moins deux classes différentes instaurés pendant au moins six semaines durant les cinq dernières années à la dose équivalente journalière de 1000 mg de chlorpromazine,

Absence de réduction d'au moins 20% des scores obtenus à l'échelle de BPRS,

Scores post-thérapeutiques \geq 35 à la BPRS et \geq 3 à la CGI après l'administration de l'équivalent de 60 mg d'halopéridol par jour.

Certaines critiques peuvent être objectées à cette définition proposée par Kane et collaborateurs. Le choix du critère « réduction d'au moins 20 % des scores obtenus à l'échelle de BPRS » surestime l'importance des symptômes positifs en sous-estimant l'intensité des symptômes résiduels, ou psychosociaux (Peuskens, 1999).

La classification selon la FDA

Environ 7% des patients qui ne répondent pas favorablement à deux antipsychotiques (rétrospectivement et prospectivement) répondent favorablement à une troisième molécule (Kinon et coll., 1992).

Aussi, la FDA (Food and Drug Administration, l'Agence Réglementaire américaine, citée dans Conley et Kelly, 2001) s'inspirant des définitions de Kane et collaborateurs, propose un « guideline » de prescription de la clozapine selon les critères de résistance définis comme ci-après :

-
- 1- Echec de deux molécules instaurées à la dose équivalente de 400 à 800 mg/j de chlorpromazine pendant une durée de 4 à 6 semaines,
 - 2- Persistance de la maladie pendant plus de cinq ans entravant le fonctionnement social
 - 3- Persistance de troubles psychotiques objectivés par des scores totaux obtenus à la BPRS > 45 et > 4 à au moins deux sous-items psychotiques.
-

On remarquera dans ce guideline proposé par la FDA que les doses équivalentes journalières de chlorpromazine suffisantes pour conclure à l'échec d'une molécule sont réduites à 400mg (au lieu de 1000 mg). Celles ci sont suffisantes pour bloquer 80 à 90% des récepteurs dopaminergiques (Farde et coll., 1992).

La classification selon May et Dencker, 1988

D'autres auteurs considèrent « la résistance aux antipsychotiques comme la persistance de symptômes psychotiques entraînant une incapacité à fonctionner et/ou des troubles du comportement chez des patients schizophrènes malgré des traitements pharmacologiques et psychosociaux instaurés à doses efficaces » (May et Dencker, 1988).

Cette fois, les auteurs englobent les symptômes psychotiques et la qualité du fonctionnement (en particulier social) ainsi que le comportement.

De fait, ils proposent une échelle sur 7 niveaux (l'échelle de May et Dencker) s'inspirant des échelles BPRS, CGI, et une échelle de fonctionnement social (Living Skill Survey). Cette échelle a été traduite en français en six niveaux (voir ci-après).

Niveaux de réponse selon l'échelle de May et Dencker (Brenner et coll., 1990)	
1	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Rémission totale en une semaine (quel que soit le traitement)
2	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Réponse au traitement antipsychotique en moins d'un mois. ✓ Rémission clinique permettant un retour à la situation sociale antérieure
3	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Bonne réponse au traitement antipsychotique en moins d'un mois, mais persistance de signes résiduels ✓ Rémission sociale permettant un retour à la situation antérieure, mais avec des possibilités moindres d'étudier et de travailler
4	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Amélioration lente et incomplète (pas de rémission clinique) ✓ Nécessité d'un programme de réhabilitation après un long séjour à l'hôpital ✓ Possibilité de quitter l'hôpital, mais au prix de mesures de soutien et de réhabilitation s'ils doivent vivre en société (rémission sociale partielle)
5	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pas de rémission clinique ni sociale malgré : <ol style="list-style-type: none"> 1. Des traitements antipsychotiques administrés à doses suffisantes pendant six mois (ou dont le traitement a dû être interrompu en raison d'effets II 2. Une prise en charge non médicamenteuse et des programmes de réhabilitation. ✓ La sévérité des symptômes résiduels impose le maintien à l'hôpital ou dans une autre institution.
6	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Absence totale de réponse après six mois de traitement hospitalier ✓ Maintien à l'hôpital nécessaire.

Les syndromes schizophréniques de Crow (1980)

Se basant sur des données de la littérature, Crow propose de distinguer deux syndromes schizophréniques selon la qualité de la réponse aux antipsychotiques (Crow, 1980).

Le syndrome de type I est caractérisé par l'existence de symptômes positifs, une anomalie de la transmission dopaminergique. Il est réversible et caractérisé par une bonne réponse aux antipsychotiques. Le syndrome de type I pouvant précéder le type II ou lui être associé.

Le syndrome de type II serait irréversible, caractérisé par l'existence de symptômes négatifs, non associé à une anomalie de la transmission dopaminergique. Il est associé à des anomalies cérébrales et un déficit cognitif. Le syndrome de type II ne répond pas favorablement aux antipsychotiques.

Les premières études datant des années 1960 estiment à environ 30 % la fréquence de non-réponse ou de réponse partielle chez les patients schizophrènes traités par antipsychotiques (Cole et coll., 1966).

Dans les années 1990, ce pourcentage est estimé à 50% (Levinson et coll., 1990 ; Van Putten et coll., 1990 ; Kinon et coll., 1992).

Cette accentuation des pourcentages observés pourrait être liée au surdiagnostic de schizophrénie dans les années 60 et à l'absence de critères diagnostiques (Kane, 1996).

De plus, l'étude de la prévalence de la résistance aux antipsychotiques reste difficile.

Une des approches est la quantification des sujets traités par clozapine connaissant les modalités spécifiques de prescription de cette molécule.

Ainsi, Turkelssen et Grosser, en 1990, utilisant les critères de résistance de la FDA (évoqués précédemment), estiment à 18% la fréquence des patients résistants hospitalisés nécessitant un traitement par clozapine et à 24% le pourcentage de patients ambulatoires (Turlkessen et Grosser, 1990).

Juarez-Reyes et ses collaborateurs ont estimé le pourcentage de patients schizophrènes résistants sur une cohorte de 293 sujets selon les critères suivants : absence de réponse à au moins deux neuroleptiques instaurés à la dose journalière équivalente de 600 mg de chlorpromazine pendant une durée minimale de 4 semaines ou patients présentant des dyskinésies tardives avec des scores à la GAS < 61 (Juarez-Reyes et coll., 1995).

Se basant sur ces critères, les auteurs retrouvent un pourcentage de résistance aux antipsychotiques de 42.9%. Ce score se réduisant à 12.9% lorsque les critères de Kane et collaborateurs sont appliqués.

Enfin, l'étude d'Essock et collaborateurs, appliquant les critères de résistance établis par la FDA. Les auteurs retrouvent 60% de sujets schizophrènes résistants parmi les 1300 sujets recrutés (Essock et coll., 1996).

Résistance primaire et secondaire

Pour Meltzer et collaborateurs, il existe deux types de résistance aux antipsychotiques : la résistance primaire, caractérisée par une absence de réponse aux antipsychotiques dès la première décompensation psychotique et la résistance secondaire, caractérisée par une mauvaise réponse aux antipsychotiques après 5 à 10 ans d'évolution (Meltzer et coll., 1998).

Ces deux formes de résistance se distingueraient par des variables cliniques, démographiques, cognitives et sociales.

Pour ces auteurs, ces deux sous-groupes de patients résistants ne diffèrent pas quant au sexe, antécédents familiaux de schizophrénie, qualité de fonctionnement social pré-morbide, troubles psychopathologiques durant l'adolescence, âge de début de la maladie, durée de la période prodromique, ou troubles cognitifs.

En revanche, en termes de nombres d'hospitalisation, les résistances semblent plus fréquentes chez les patients présentant une résistance primaire. De même, l'administration des antipsychotiques durant le premier épisode psychotique semblerait être moins longue chez les patients résistants primaires. Les tentatives de suicide sembleraient être plus fréquentes chez ces patients et la compliance thérapeutique moins bonne.

En conséquence, les auteurs recommandent d'administrer précocement chez les patients résistants primaires des antipsychotiques atypiques voire un traitement par clozapine.

Selon les études épidémiologiques, la résistance aux antipsychotiques concernerait 20 à 50% des patients schizophrènes. Ces pourcentages ne représentent qu'une estimation du fait de la difficulté de définir la résistance aux antipsychotiques.

Ainsi, certains auteurs définiront la résistance aux antipsychotiques selon l'intensité des symptômes schizophréniques observés et la qualité de la réponse thérapeutique passée.

D'autres considéreront l'efficacité des antipsychotiques selon la qualité du fonctionnement social et l'amélioration clinique des symptômes.

Pour d'autres, la résistance aux antipsychotiques distinguerait deux formes de troubles schizophréniques. Enfin, certains estiment qu'elle pourrait être dichotomisée en deux formes de résistance. Les critères d'évaluation de la résistance aux antipsychotiques élaborés par Kane ou la FDA sont stricts et se réfèrent aux symptômes psychotiques (en particulier les symptômes positifs), ne prenant ainsi pas en compte la dimension négative, sociale et cognitive de la maladie. Selon les études, si on applique les critères de Kane, il y aurait très peu de patients répondeurs aux antipsychotiques. Avec l'avènement de nouvelles molécules, l'évaluation des symptômes positifs, négatifs et sociaux paraît incontournable avant de conclure à un échec. L'échelle de May et Dencker considérant à la fois l'amélioration symptomatique et sociale nous est apparue plus pertinente dans l'évaluation de la résistance aux traitements. Rapide, elle a pu ainsi évaluer la qualité de la réponse aux antipsychotiques chez tous ces sujets schizophrènes à la fois rétrospectivement et de manière prospective. Toutefois, cette échelle n'explore pas de manière fine l'intensité des symptômes présentés par ces patients et connus pour péjorer la réponse aux traitements.

I-B- Les variables cliniques, biologiques et anatomiques associées à la résistance aux antipsychotiques

I-B-1 Symptômes positifs et réponse aux antipsychotiques

De nombreuses études s'accordent à dire que l'intensité des symptômes positifs est fortement prédictive d'une moins bonne réponse aux traitements, considérant à la fois les scores initiaux (évalués par la BPRS et la CGI) mais aussi au terme de

la prise de traitement (Umbricht et coll., 2000). Ce qui semble particulièrement vrai pour les items « anergie, pensée illogique, suspicion-hostilité » (Harvey et coll., 1991). Enfin une autre équipe montre que les scores obtenus à la GAF durant l'année précédant la mise en route de la clozapine et à l'admission semblent prédire la qualité de la réponse à la clozapine. Plus les scores sont bas, plus la réponse à la clozapine est mauvaise (Honer et coll., 1995). La littérature est riche sur ce sujet.

I-B-2 Symptômes extrapyramidaux, symptômes négatifs et résistance aux antipsychotiques

Plusieurs travaux plaident en faveur d'un rôle péjoratif des symptômes négatifs dans la réponse aux antipsychotiques. D'abord l'étude de Kinon et collaborateurs (1993) montre que les sujets mauvais répondeurs arborent des symptômes négatifs et extrapyramidaux plus marqués à 1 et 4 semaines de traitement neuroleptique. D'après ces auteurs, les items à l'échelle négative « anergie », « asociabilité », « alogie », « avolition-apathie », « attention pauvre » et « anesthésie affective » sont particulièrement retrouvés dans ce sous-groupe de patients. Il en est de même pour les items « akinésie » et « akathisie ». Ces observations semblent se confirmer par des travaux ultérieurs (Umbricht et coll., 2002). L'importance de cette sous-dimension négative sera particulièrement étudiée dans un de nos articles, présenté ultérieurement.

I-B-3 Consommation de toxiques et réponse aux antipsychotiques

Les patients aux antécédents de consommation de toxiques (en particulier de cannabis) semblent répondre moins favorablement aux neuroleptiques que les patients n'en ayant jamais consommé (Bowers et coll., 1990). Chez les consommateurs, les taux d'HVA mesurés sont significativement moins importants. Ce qui amène à penser que la consommation de toxiques semble influencer la réponse aux traitements potentiellement via un effet dopaminergique, comme en témoignent les taux bas d'HVA observés chez ces patients. Nous détaillerons ce point dans un chapitre d'ouverture concernant la présentation de notre second article.

I-B-4 Age de début et sexe et réponse aux antipsychotiques

La schizophrénie est une pathologie de l'adulte jeune. Toutefois des différences d'âge de début chez les patients sensibles et résistants aux antipsychotiques sont observées. Pour définir l'âge de début, les auteurs se réfèrent soit à l'apparition des premiers symptômes schizophréniques voire aux symptômes prodromiques, soit à l'âge de la première prise de neuroleptiques ou de la première hospitalisation (Dalery et D'Amato, 1999). L'âge de début de la maladie varie en fonction du sexe, les hommes développant la maladie plus précocement. Plusieurs travaux confirment ces résultats (Noreik et Odegaard, 1967 ; Lewine, 1980 ; Loranger, 1984 ; Gureje, 1991, Beratis et coll., 1994).

Ainsi, Loranger (1984), prenant pour exemple les cas de démence précoce décrits par Bleuler, a estimé que l'âge de début de la schizophrénie était en moyenne 3,7 ans plus précoce chez les hommes. L'étude de Meltzer, en 1992, montre que les patients schizophrènes les plus jeunes répondent plus favorablement à la clozapine au terme de six mois de traitement (Meltzer et coll., 1992). L'étude longitudinale (sur 2 à 20 ans) de Kolawska et collaborateurs confirme ces résultats (Kolawska et coll., 1985). Une autre étude conclut que chez les hommes ayant un âge de début de la maladie ≤ 21 ans, le risque d'être résistant est estimé entre 30 et 40%. Pour les hommes dont l'âge de début se situe entre 22 et 24 ans, ce risque chute à 20% puis ré-augmente à 25.4% pour les âges de début compris entre 25 et 27 ans, pour chuter à nouveau 17.6% pour les âges de début ≥ 28 ans. Chez les femmes, le risque est maximal pour les âges de début ≤ 18 ans (environ 35%), il est minimal pour les âges de début ≥ 28 ans (environ 24%) (Meltzer et coll., 1997).

Certains auteurs émettent des hypothèses quant à cette différence sexuelle de réponse aux traitements comme l'effet antidopaminergique des œstrogènes (Gordon et coll., 1980).

Cette hypothèse est suggérée par le fait que les patientes schizophrènes post-ménopausées nécessitent des doses plus importantes de neuroleptiques (Seeman, 1983), que les symptômes schizophréniques sont plus souvent accentués en période prémenstruelle et dans le post-partum (Seeman, 1981). Enfin, les taux d'œstrogènes sont plus bas en période prémenstruelle, du post-partum et post ménopausique.

I-B-5 Origine ethnique et réponse aux antipsychotiques

La variation interethnique et interculturelle de la réponse aux traitements est maintenant reconnue (Lin et Poland, 1995; Poolsup et coll., 2000).

Plusieurs hypothèses ont été émises quant à ces différences : des polymorphismes génétiques entraînant des variations pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (Lin et coll., 1993), les habitudes alimentaires, la masse musculaire des patients, l'accessibilité aux soins, la consommation de toxiques, la compliance ou encore l'existence de pathologies médicales co-morbides (Ruiz, 2000).

La prescription d'antipsychotiques semble différer selon les origines des patients. Ainsi chez les sujets schizophrènes afro-américains, l'administration d'antipsychotiques est plus importante que chez les sujets américains (Chung et coll., 1995 ; Segal et coll., 1996) tandis qu'elle est moins importante chez les sujets asiatiques (Potkin et coll., 1984 ; Lin et coll., 1988). Il semblerait que les afro-américains répondent mieux aux neuroleptiques que les caucasiens (Meltzer et coll., 1997). Il est d'ailleurs recommandé d'administrer de moindres doses de neuroleptiques chez les sujets afro-américains et asiatiques.

I-B-6 Fonctionnement social pré-morbide et réponse aux antipsychotiques

Les études rétrospectives sur dossiers scolaires montrent qu'il existe une fréquence accrue de retrait social, de troubles du comportement chez les adolescents prépsychotiques par comparaison aux adultes « normaux » (Kelley et coll., 1992 ; Watt et coll., 1984).

De plus, un dysfonctionnement social semble précéder de quelques années l'émergence de symptômes positifs ou négatifs de schizophrénie (Cornblatt et coll., 1992 ; Dworkin et coll., 1994).

Wittman en 1941 puis Philips en 1953, montrèrent que les patients ayant un fonctionnement social pré-morbide de bonne qualité (apprécié en particulier par les relations affectives des patients) avaient globalement un meilleur pronostic que les autres patients.

I-B-7 Antécédent familiaux et réponse aux antipsychotiques

La prévalence du spectre schizophrénique est significativement plus importante chez les apparentés de patients résistants par rapport aux apparentés de patients sensibles (Silverman et coll., 1987 ; Keefe et coll., 1987).

I-B-8 Antécédents de complications obstétricales et résistance aux antipsychotiques

Une méta-analyse montre que les sujets présentant des complications obstétricales ont deux fois plus de risque de développer une schizophrénie (Geddes et Lawrie, 1995). On retrouve notamment un accouchement prématuré, une hypotrophie, une réanimation à la naissance (Geddes et coll., 1997) ou une diminution du périmètre crânien (Kunugi et coll., 1996), des anomalies du cordon ou une présentation anormale (Gunther-Genta et coll., 1994). Une étude révèle que chez les patients au mauvais pronostic, l'incidence de complications périnatales est significativement plus importante que chez les patients au bon pronostic (Wilcox et Nasrallah, 1987). D'après un autre travail, la durée moyenne de réponse au traitement est supérieure chez les patients aux antécédents de complications obstétricales (Alvir et coll., 1999).

I-B-9 Clignement des yeux et réponse aux antipsychotiques

Le clignement spontané des yeux est augmenté chez les sujets schizophrènes (Stevens, 1978).

Les résultats montrent que la diminution de la fréquence du clignement des yeux chez les patients schizophrènes traités par halopéridol (pendant 6 semaines) est corrélée positivement à l'amélioration des symptômes cliniques (Karson et coll., 1982), ce qui traduit un probable dysfonctionnement dopaminergique.

I-B-10 Anomalies biologiques et réponse aux traitements

Selon certains auteurs, les taux bas de cholestérol semblent réduire les fonctions des récepteurs sérotoninergiques centraux via un effet membranaire (Hawton et coll., 1993).

Partant du postulat que la sérotonine est un neurotransmetteur impliqué dans la schizophrénie et que les récepteurs sérotoninergiques sont une des cibles électives de la clozapine, Boston et collaborateurs proposent une étude originale comparant les taux de cholestérol à la réponse aux neuroleptiques conventionnels chez les

patients schizophrènes (Boston et coll., 1996). Les taux moyens de cholestérol sanguin semblent significativement moindres chez les patients résistants. Les taux plasmatiques d'acide homovanilique semblent corrélés à l'amélioration des symptômes psychotiques (Pickar et coll., 1984).

I-B-11 Anomalies anatomiques et réponse aux antipsychotiques

Les auteurs montrent que les patients présentant des ventricules latéraux de taille normale semblent répondre plus favorablement aux traitements que les patients présentant des ventricules élargis (Weinberger et coll., 1980). Dans une autre étude, on retrouve une taille plus importante du vermis et des lobes occipitaux chez les patients non répondeurs (Uematsu et Kaiya, 1988), de même qu'une augmentation de la taille du cortex (Honer et coll., 1995).

Au vu de ces études, il est apparu que certaines variables cliniques permettent de discriminer les patients sensibles des patients résistants aux antipsychotiques.

En effet, les patients schizophrènes résistants semblent débiter leur pathologie plus précocement, être de sexe masculin, caucasien et présenter un fonctionnement social pré-morbide de mauvaise qualité, des antécédents familiaux de trouble schizophrénique ou des antécédents de complications obstétricales.

Les patients résistants semblent présenter des symptômes psychotiques plus prononcés lors de leur admission, s'améliorer plus lentement et présenter des symptômes extrapyramidaux ou négatifs de façon plus fréquente.

Enfin, il est apparu que des témoins cliniques indirects de l'activité dopaminergique comme le clignement spontané des yeux sembleraient être corrélés à la réponse aux antipsychotiques, tandis que l'on retrouve des anomalies anatomiques chez ces sujets. Mais dans l'appréciation de la résistance aux traitements, d'autres facteurs entrent en ligne de compte qu'ils soient d'ordre génétique ou environnemental.

I-C- *La pharmacogénétique : un outil complémentaire ?*

Les premières constatations d'une variabilité interindividuelle de la réponse aux traitements proviennent des observations d'études pharmaceutiques concernant un nouvel antihypertenseur (la désibroquine) testé à faible dose chez les sujets sains. L'un des sujets fut victime d'un collapsus du fait d'une baisse brutale de sa pression artérielle. En fait, cette hypersensibilité à la désibroquine provenait d'un déficit enzymatique conduisant à un défaut d'hydroxylation de la substance. Cette donnée est retrouvée chez deux autres étudiants de l'école médicale de St Mary (Londres), lieu des investigations. Dès lors, une analyse plus étendue en population générale révélera qu'un sujet britannique sur dix présente ce déficit. Bien plus tard, des études montreront que ce déficit s'accompagne d'anomalies génétiques au sein des familles atteintes (Weber, 1997).

Mais bien avant, en 1914, Garrod, un chimiste présentait ses travaux à la « *British Medical Association* », il avançait que des enzymes pouvaient protéger certains individus des effets toxiques de certaines substances chimiques.

En fait, les premières études révélant le caractère héréditaire de la tolérance à certaines substances porteront sur la succinylcholine, un myorelaxant fréquemment utilisé en chirurgie et lors de séances de sismothérapies. En effet, ces études portant sur des centaines de sujets révéleront chez certains patients une paralysie prolongée des muscles respiratoires corrélée à un déficit enzymatique (Kalow, 1962). Le déficit en G6PD retrouvé chez une grande majorité d'afro-américains permettra d'expliquer les cas de dyscrasies sanguines sous primaquine, un antipaludéen. Un trait héréditaire lié au sexe est découvert par Alving et ses collaborateurs (Alving et coll. cités dans Weber, 1997). Enfin, l'observation de cas de neuropathies périphériques chez des jumeaux asiatiques et caucasiens traités par un antituberculeux (isoniazide) permettra de distinguer les acétyleurs lents des acétyleurs rapides porteurs ou non du gène mutant de la N-Acetyltransférase (Weber, 1997).

La convergence des constatations génétiques, biochimiques et pharmacologiques fait suggérer à Arno Motulsky le concept de pharmacogénétique qu'il considère comme une science expérimentale responsable d'une différence inter-individuelle dans la réponse thérapeutique aux traitements, liée à un patrimoine génétique différent. En fait le terme de « pharmacogénétique » fut proposé par Vogel en 1959.

Tandis que Werner Kalow, dans un ouvrage paru en 1962, démontre clairement l'implication des facteurs héréditaires dans la réponse à un environnement dominé par les substances chimiques chez les insectes, les micro-organismes et les vertébrés (Kalow, 1962).

Les psychotropes empruntent des voies bien définies. Cependant, il est reconnu que les effets physiologiques et biochimiques de ces substances sont soumis à certaines influences. Le type d'alimentation, les régimes spéciaux, l'alcool et le tabac sont autant de facteurs extrinsèques influant la réponse aux traitements tandis que l'âge, le sexe, le poids ou d'autres facteurs physiopathologiques (incluant les facteurs héréditaires) sont d'importants facteurs intrinsèques.

Chaque molécule absorbée par l'individu est soumise à une cascade d'événements jusqu'à sa dégradation définitive (ainsi que ses métabolites). On assiste ainsi à une augmentation progressive des taux sanguins de la substance qui atteint un pic ou à un plateau (si la substance a été administrée de façon continue).

Il semblait intéressant de considérer ces variations de réponse potentiellement soumises à une influence génétique dans la schizophrénie. En effet, de nombreux travaux considèrent qu'il existe un sous-bassement génétique de la schizophrénie même si les résultats restent inconsistants. Ces travaux constituent un point de départ intéressant à l'étude plus précise de la réponse médicamenteuse.

I-D- La schizophrénie : une hypothèse génétique

L'existence d'une agrégation familiale de la schizophrénie a été étayée par plusieurs travaux dont les pionniers remontent au début du siècle. En 1916, Rudin atteste l'existence d'une concentration familiale de la schizophrénie se basant sur l'observation de plusieurs familles (Rudin, 1916). Regroupant les études publiées,

deux auteurs montrent que le risque de développer une schizophrénie pour un apparenté au premier degré est multiplié par 10 par rapport à la population générale (Gottesman et Shileds, 1982). Le risque de récurrence apparaît inhomogène lorsque les liens de parenté sont examinés (D'Amato et Karoumi, 1999), puisqu'il est deux fois plus élevé chez les frères et sœurs (10.1%) ou les enfants (12.8%) que chez les parents (5.6%) d'un proposant schizophrène. Notons que ce risque est variable lorsque l'on considère la forme de schizophrénie touchant le proposant (D'Amato et Karoumi, 1999). Ainsi, les enfants de schizophrènes hébéphréniques ou catatoniques, ont un risque de 20.7 % et 21.6% respectivement de développer la maladie (D'Amato et Karoumi, 1999 ; Gottesman et Shields, 1982). Quant aux enfants de deux parents schizophrènes, le risque est évalué à 46% (D'Amato et Karoumi, 1999 ; Gottesman et Shields, 1982).

Cependant, les études familiales ne permettent pas de dissocier la composante génétique de l'influence environnementale. Pour séparer l'influence culturelle de l'influence génétique, les études de jumeaux fondées par Galton en 1875 permettent d'apprécier la part génétique de la maladie et consistent en la comparaison du taux de concordance de la schizophrénie (en particulier) chez les sujets monozygotes (connus pour partager 100% de leurs gènes) et dizygotes (connus pour partager la moitié de leurs gènes).

Une concordance génétique semble retrouvée dès les premières études datant de 1928 (Luxenburger, 1928) qui objectivaient un taux de concordance chez les jumeaux monozygotes à 58% vs 0%. Depuis, la tendance ne s'est pas démentie avec des taux de concordance certes variables entre les études, mais plus élevés chez les jumeaux monozygotes (D'Amato et Karoumi, 1999). Utilisant des outils spécifiques (DSM-III et III-R), on peut actuellement estimer les taux de concordance chez les jumeaux monozygotes à 47.6% et chez les jumeaux dizygotes à 9.5% (Farmer et coll., 1987). Ces études restent toutefois critiquables à plusieurs niveaux et peut-être sous-estiment la part environnementale, étant entendu que les jumeaux monozygotes partagent un environnement socioculturel plus homogène (Schiff et coll., 1981 ; D'Amato et Karoumi, 1999).

Les études de jumeaux élevés séparément constituent une situation expérimentale intéressante dans la mesure où elle permet d'isoler les facteurs socio-éducatifs potentiellement impliqués dans la schizophrénie. Même si les effectifs de ces études sont faibles, elles montrent une concordance génétique entre 58 et 75% (Gottesman et Shields, 1982 ; D'Amato et Karoumi, 1999). Toutefois, ce type d'études ne peut en aucun cas évaluer l'environnement prénatal potentiellement impliqué dans la schizophrénie et plus commun aux jumeaux monozygotes.

Une méthodologie plus récente, considérant les enfants de jumeaux discordants pour la schizophrénie permettrait de lever le voile sur l'implication de ces différents facteurs. En effet, selon Gottesman et Bertelsen (1989), les enfants de jumeaux monozygotes dont l'un est schizophrène ont un risque similaire de schizophrénie, tandis que le risque est 9 fois plus important chez les enfants nés de jumeaux dizygotes malades. Ces observations témoignent du fait que la part génétique n'est ni une cause suffisante ni une cause nécessaire au développement de la maladie.

Les études d'adoption notamment déclenchées par les travaux de Kety et Rosenthal consistent à observer les apparentés biologiques de sujets schizophrènes et de les comparer aux apparentés de sujets non schizophrènes. Le risque est 10 fois plus grand chez les apparentés biologiques de sujets schizophrènes par rapport aux autres (Kety et coll., 1975 ; 1994). Les travaux de Rosenthal sont complémentaires et montrent un risque identiquement faible de développer une schizophrénie chez les enfants adoptés, dépourvus d'apparentés biologiques atteints, qu'ils soient élevés ou non par des parents adoptifs psychotiques (Rosenthal et coll., 1968).

Au terme des études d'épidémiologie, on peut affirmer qu'il existe une composante génétique dans la schizophrénie même si elle n'est pas exclusive, ne répond pas à une transmission mendélienne simple (D'Amato et Karoumi, 1999 ; Gorwood et coll., 1991).

Grâce au développement de la biologie moléculaire, les études de liaison et d'association avec des gènes candidats sont venues renforcer ces hypothèses. Les premières études faisaient état d'une implication du chromosome 5 dans la schizophrénie (Sherrington et coll., 1988). Toutefois, l'identification des gènes responsables de la schizophrénie et du mode de transmission s'est avérée une tâche difficile du fait de la complexité du phénotype, de la présence de phénocopies et parfois de pénétrance incomplète (illustrés par les études de la descendance de jumeaux discordants) ou de l'intervention de facteurs non génétiques.

Ainsi, les études de liaison (appréciées par les *sib pair* et le calcul du *lod score*) cherchent à dépister des régions chromosomiques partagées par les sujets atteints mais non retrouvées chez les sujets sains au sein d'une même famille. Après les résultats enthousiasmants de l'équipe de Bassett (1989) impliquant le chromosome 5 dans la schizophrénie, d'autres études testant le même chromosome retrouvent des résultats mitigés (Berry et coll., 2003). Il en est de même pour le chromosome 6 où l'association de la région 6p22-24 retrouvée chez 265 familles Irlandaises ne semble pas être confirmée plus tard lorsque le phénotype est (a été) reconsidéré (Straub et coll., 1995). Notons que le chromosome 6 abrite de nombreux gènes candidats impliqués dans la schizophrénie comme le système HLA. Le chromosome 22 est particulièrement intéressant. Il réfugie parfois la micro-délétion 22q11 incriminée dans le syndrome velo-cardio-palatin, une pathologie souvent associée aux troubles schizophréniformes. D'autre part, le gène de l'enzyme de dégradation de la dopamine (COMT) se situe sur ce chromosome. Les études de liaison objectivent des résultats intéressants pour les marqueurs D22S278-9 (Murphy et coll., 2002) et D22S315 (Myles-Worsley et coll., 1999) du chromosome 22.

La région chromosomique 1q21-q22 semble liée à la schizophrénie selon une étude canadienne (Brzustowicz et coll., 2000) et a l'intérêt de réfugier le gène du DISC (Ekelund et coll., 2001). Par ailleurs, la région chromosomique 15q13-q15, hôte du récepteur nicotinique $\alpha 7$, montre un lien significatif avec l'onde P50 (Freedman et coll., 2001) et la schizophrénie (Leonard et coll., 1998).

Le chromosome 11 comprend plusieurs gènes candidats impliqués dans la schizophrénie comme les gènes des récepteurs dopaminergiques D2 et D4 mais aussi le gène de l'enzyme tryptophane hydroxylase. Une étude de liaison significative avec ce chromosome a été retrouvée (Maziade et coll., 1995). Notons

d'autres associations positives impliquant les chromosomes 4, 8, 10, 13, 18 et X (Gorwood et coll., 1992 ; Berry et coll., 2003).

Remarquons que les études d'associations testant des gènes candidats complètent ces études de liaison bien que soumises à des biais notamment ethniques. Les études familiales en TDT, plus rares, permettent de contrôler ce biais.

L'inconsistance des études génétiques, la complexité du phénotype « schizophrénie » a conduit à développer des stratégies d'identification de sous-groupes de sujets définis par une forme clinique particulière permettant de mettre en évidence un lien génétique plus pertinent.

L'approche des symptômes candidats est une approche intéressante et se définit par une caractéristique clinique, biochimique, électrophysiologique, anatomique ou autre, associée au génotype maladie et qui présente un mode de transmission génétique plus simple que celui de l'entité syndromique (Bellivier et coll., 1998). Un symptôme candidat pour l'analyse génétique d'une maladie polyfactorielle doit avoir une bonne concordance entre jumeaux monozygotes, être corrélé chez les germains atteints et augmenter le risque de la maladie au moins d'un facteur 2 chez les apparentés au premier degré (Bellivier et coll., 1998). Par exemple, l'âge de début de la maladie (Sham et coll., 1994 ; Gorwood et coll., 1995 ; Gorwood et coll., 1996 ; Dubertret et coll., 2004), l'anhédonie (Schürhoff et coll., 2002) ou encore la propension à délirer (Schürhoff et coll., 2003).

La réponse aux antipsychotiques et/ou neuroleptiques constitue un symptôme candidat de choix.

I-E La schizophrénie : un carrefour neurobiologique

I-E-1 L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie

Dès 1967, Van Rossum postulait que les symptômes schizophréniques étaient associés à une augmentation de la transmission centrale dopaminergique. Cette hypothèse est étayée à l'époque, par l'observation clinique des patients schizophrènes pour lesquels la consommation d'agonistes dopaminergiques s'accompagne d'une aggravation des symptômes psychotiques (Van Rossum, 1967 ; Randrup et Munkvad, 1967 cités dans Farde, 1997). Ces données seront confirmées plus tard grâce à des études *in vivo* et *in vitro* utilisant des techniques modernes.

Il apparaît que ce dysfonctionnement dopaminergique concerne l'activité pré-synaptique incluant la synthèse (sous le contrôle de la L-amino-decarboxylase), le relargage et la recapture de la dopamine (sous le contrôle du transporteur de la dopamine), ainsi que l'activité intra-synaptique et les récepteurs cibles.

Les données d'imagerie utilisant un radiotracer (¹⁸[F] DOPA) confirment l'existence d'une synthèse accrue de dopamine en particulier au niveau du putamen et des noyaux caudés (Reith et coll., 1994 ; Hietala et coll., 1995). Cependant, ces données ne semblent pas concerner les patients schizophrènes présentant préférentiellement des symptômes déficitaires puisqu'on ne retrouve pas chez ces derniers une moindre capture du radiotracer (Hietala et coll., 1995).

Il semble clairement établi qu'il existe une augmentation de l'activité enzymatique de la DOPA decarboxylase entraînant une augmentation intracellulaire dopaminergique et une diminution des taux extra-cellulaires au niveau des neurones dopaminergiques en phase tonique (Ku, 2004).

Une des autres hypothèses d'un dysfonctionnement dopaminergique dans la schizophrénie est le dysfonctionnement pré-synaptique lié au transporteur de la dopamine (DAT) responsable de la recapture intra-synaptique de la dopamine vers les terminaisons neuronales après sa libération. Les études *post mortem* et *in vivo* chez les sujets schizophrènes montrent une diminution de la densité du transporteur de la dopamine (grâce à des techniques auto-radiographiques), en particulier au niveau striatal, et ce par rapport aux sujets contrôles (Dean et Hussein, 2001). Cependant ces résultats sont inconsistants, d'autant que les études *in vivo* sont peu concluantes (tournure bizarre). Toutefois, chez les patients schizophrènes, on retrouve une corrélation entre les taux striataux du DAT et la durée de la maladie (Laruelle et coll., 2000).

Ces observations ont été retrouvées chez des patients schizophrènes chroniques (médiane de durée de maladie : 10 ans) notamment au niveau du putamen, des noyaux caudés (Laasko et coll., 2001). Une des hypothèses soulevées est qu'il existe une déperdition des neurones dopaminergiques après une hyperactivité dopaminergique prolongée développée au cours de la maladie (Lieberman et coll., 1990).

Au niveau synaptique, il existe une augmentation intrasynaptique dopaminergique objectivée par les tests amphétaminiques et de déplétion dopaminergique (Ku, 2004).

Il est clairement établi que chez les patients schizophrènes, il existe des anomalies de distribution des récepteurs dopaminergiques expliquant, au moins en grande partie, les symptômes cliniques de la schizophrénie. Les effets psychomimétiques des agonistes dopaminergiques comme les amphétamines, la L-DOPA ou le méthylphénidate sont venus renforcer l'hypothèse d'un dysfonctionnement dopaminergique dans la schizophrénie. L'exposition répétée aux psychostimulants entraîne même chez les sujets sains des psychoses paranoïdes et provoque chez les sujets schizophrènes une exacerbation des symptômes.

Ainsi, *la voie mésolimbique* (qui prend naissance dans le tronc cérébral au niveau du tegmentum ventral pour se projeter vers les terminaisons axonales des aires limbiques) joue un rôle important dans les symptômes productifs de la schizophrénie. C'est d'ailleurs sur cette voie qu'agissent certains psychostimulants comme les amphétamines.

Les neuroleptiques et antipsychotiques ont pour propriétés communes de bloquer cette voie via les récepteurs dopaminergiques D2 leur conférant ainsi leurs propriétés antiproductives.

Cinq types de récepteurs sont actuellement identifiés (D1 à D5) répartis en deux familles : D1- *like* (comprenant les récepteurs D1 et D5) et D2-*like* (incluant les récepteurs D2, D3 et D4) se basant sur l'homologie des séquences d'acides aminés, une classification cohérente au regard de leur couplage respectif aux protéines Gs et Gi respectivement ainsi que leurs actions opposées au niveau de l'adenylate cyclase (Guillin et Laruelle, 2005). Les récepteurs dopaminergiques

D1 sont particulièrement présents au niveau du cortex préfrontal et du striatum tandis que les récepteurs D5 sont essentiellement hippocampiques.

Les récepteurs D2 ont fait l'objet d'un intérêt particulier du fait de l'action antagonisante thérapeutique des neuroleptiques puis antipsychotiques. L'hyperdopaminergie centrale observée chez les patients schizophrènes serait associée à une augmentation du nombre de récepteurs dopaminergiques (Hietala et coll., 1994 ; Farde et Farde, 1997).

Ces données proviennent des études post-mortem (Farde et coll., 1990) et animales (Farde et coll., 1990). Cependant ces résultats, en particulier au niveau striatal, sont controversés du fait de la durée du traitement administré (conduisant à l'augmentation des récepteurs post-synaptiques) et le type de radioligand utilisé (Seeman et Kapur, 2000).

Toutefois, dans les régions extra-striatales, les études semblent plus univoques. Il semblerait, en effet, qu'il existe une corrélation négative entre la densité des récepteurs D2, au niveau du cortex cingulaire antérieur, et l'intensité des symptômes positifs (Suhara et coll., 2002).

Le rôle des récepteurs dopaminergiques D3 et D4 n'est pas très connu. Leur découverte récente (fin des années 1980-début des années 1990) explique probablement cela même si ces récepteurs ont fait l'objet d'études pharmacogénétiques.

Les récepteurs D3 sont localisés préférentiellement au niveau des ilots de Calleja, des noyaux accumbens et des tubercules olfactifs. Leur lien avec la voie mésolimbique constitue une voie de recherche importante dans le développement de nouvelles molécules. Il a été notamment suggéré que les récepteurs D3 agissent comme des autorécepteurs modulant la synthèse présynaptique de dopamine (Shafer et Levant, 1998). Néanmoins, le rôle post-synaptique des récepteurs D3 a été soulevé du fait d'une relation entre les symptômes psychotiques et la sensibilité post-synaptique à la dopamine de ces récepteurs (Joyce, 2001).

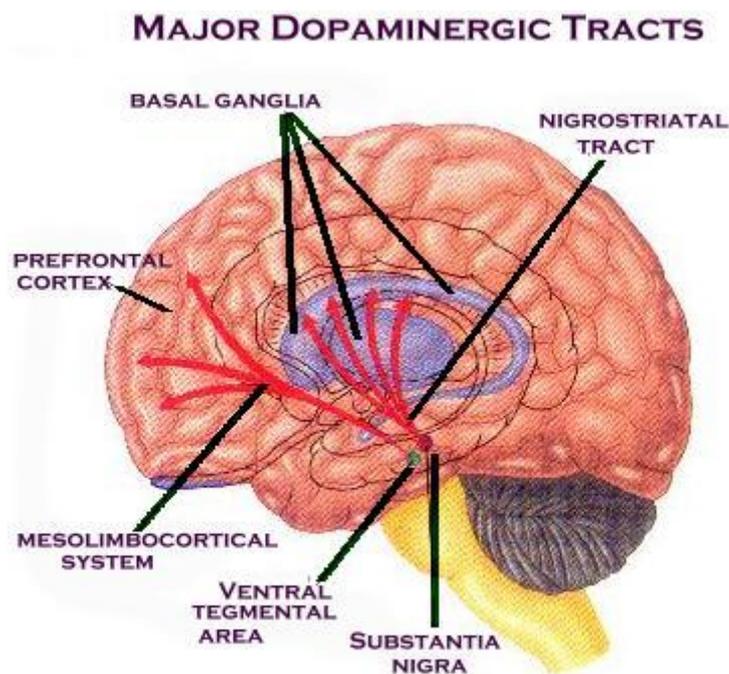
La *voie mésocorticale* est en relation étroite avec la voie mésolimbique en particulier au niveau du tronc cérébral et se projette sur le cortex limbique. Cette voie semble impliquée dans les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie liés à un déficit dopaminergique (en particulier au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral). Cette hypodopaminergie pourrait être primaire ou secondaire à l'inhibition due à un excès de sérotonine au niveau de cette voie ou au blocage par les neuroleptiques (Stahl, 2000).

Le blocage de la *voie nigrostriée* (de la substance noire du tronc cérébral vers les ganglions de la base et le striatum) par les neuroleptiques provoque des troubles parkinsoniens.

La *voie tubéro-infundibulaire* (de l'hypothalamus vers l'hypophyse) bloquée par les neuroleptiques provoque une hyper-prolactinémie responsable d'une aménorrhée et de troubles sexuels. Ces effets semblent plus spécifiques aux neuroleptiques (par rapport aux antipsychotiques). Cette différence de tolérance semblerait liée à des constantes de dissociations plus grandes des antipsychotiques atypiques (Kapur et Seeman, 2001).

Le blocage transitoire des récepteurs dopaminergiques par les antipsychotiques n'entraîne pas d'augmentation de la densité des récepteurs dopaminergiques (Kapur et Seeman, 2001).

Diagrams of Neurons, Synapses, Neuroanatomy, and Endocrinology (PSY255; Introduction to Biopsychology) Edward I. Pollak, Ph.D



I-E-2 L'hypothèse sérotoninergique de la schizophrénie

C'est bien avant la " théorie dopaminergique ", que l'implication du système sérotoninergique dans la pharmacologie de la schizophrénie fut soulevée. La découverte des effets psychomimétiques du LSD, un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques a permis d'avancer cette hypothèse (Wooley et Shaw, 1954). Le LSD est en effet un puissant psychodysléptique capable de provoquer des symptômes hallucinatoires voire des tableaux de type pharmacopsychose. Pendant un quart de siècle suivant cette constatation, les recherches concernant ce domaine furent limitées. Il faut préciser que les études biochimiques et cliniques produisaient des résultats inconsistants évoquant l'idée que le dysfonctionnement sérotoninergique était limité à un certain type de récepteurs (Roth et Meltzer, 1995).

Grâce à l'identification de sous types de récepteurs et leur impact sur de nombreux neurotransmetteurs, une « réconciliation » avec l'hypothèse sérotoninergique de la schizophrénie fut opérée. Enfin, l'amélioration notable des symptômes schizophréniques sous clozapine (un antagoniste des récepteurs

5-HT_{2A}) avec une tolérance extrapyramidale inhabituelle est venue renforcer cette hypothèse. Depuis d'autres antipsychotiques dits « atypiques » ont été développés se caractérisant par une meilleure tolérance extrapyramidale, une meilleure efficacité sur la dimension négative de la maladie et une propriété commune antagonisante dopaminergique et sérotoninergique. Il s'agit, pour les produits commercialisés en France, de la risperidone, l'olanzapine et plus récemment l'aripiprazole.

Grâce au développement de la biologie moléculaire, une quinzaine de récepteurs ont été identifiés et clonés (Hover et coll., 1994 ; Hamon, 1997).

La sérotonine est impliquée dans plusieurs fonctions parfois altérées chez les patients schizophrènes telles que la cognition, l'humeur, les comportements agressifs, l'appétit et le sommeil. L'hypothèse majeure de la schizophrénie prône l'existence d'une hyperstimulation dopaminergique et sérotoninergique sous corticale (associée aux symptômes positifs) et une hypostimulation de ces deux systèmes au niveau cortical (cortex préfrontal) responsable des symptômes négatifs.

Par ailleurs, un dysfonctionnement sérotoninergique s'accompagne d'une altération d'autres neurotransmetteurs comme le glutamate, le GABA, la noradrénaline, l'acétylcholine et enfin la dopamine (Roth et Meltzer, 1995). Le déficit de neurotransmission sérotoninergique est objectivé par des concentrations plus basses de sérotonine et de son métabolite : le 5HIAA, une moindre densité des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A} (études post-mortem), des anomalies aux tests hormonaux ainsi que des concentrations plasmatique et céphalo-rachidienne de sérotonine altérées. Il existe d'ailleurs une corrélation entre les taux d'HVA (métabolite de la dopamine) et les taux de 5HIAA chez les patients traités témoignant de leur activité biunivoque (Hsiao et coll., 1993). Le ratio dans le LCR HVA/5HIAA semble d'ailleurs prédire la qualité de la réponse à la clozapine selon une autre étude (Pickar et coll., 1984).

Les agonistes sérotoninergiques (fenfluramine, mPCP et L-tryptophane) utilisées lors des situations expérimentales confirment l'hypothèse sérotoninergique (déjà avancée par les études post-mortem) d'un déficit de réponse des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} à ces molécules (Lee et coll., 2004).

Ces récepteurs sont couplés aux protéines G (en dehors du récepteur 5-HT₃, de la même famille des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine) avec cependant une action différente sur l'activité des effecteurs (Hamon, 1997). La stimulation des récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} entraîne une inhibition de l'adénylate cyclase alors que la stimulation des récepteurs 5-HT₄, 5-HT₆ et 5-HT₇ active cette enzyme (Hamon, 1997).

Les récepteurs 5-HT_{2A}, _{2B} et _{2C} sont couplés à la phospholipase C par l'intermédiaire d'une protéine G_q (Hamon, 1997). Ces récepteurs provoquent la fermeture d'un canal potassique entraînant ainsi une excitation membranaire (Hamon, 1997).

La plupart des antipsychotiques ont des propriétés antagonistes de ces récepteurs bien que d'autres aient une affinité pour les récepteurs 5-HT₆ et 5-HT₇ comme l'olanzapine et la risperidone ainsi que la clozapine (Hamon, 1997).

Les études en PET-scan réalisées chez les patients en cours de traitement ou sans traitement montrent que les patients traités avec succès par clozapine arborent des taux d'occupation des récepteurs dopaminergiques D₂ autour de 20 à 67% (par

rapport aux neuroleptiques classiques où les taux atteignent les 80-90%) alors que les taux d'occupation des récepteurs 5-HT_{2A} atteignent les 80% (Farde et coll., 1990). Ces données suggèrent que l'antagonisme isolé des récepteurs dopaminergiques D₂ ne peut expliquer à lui seul l'efficacité de la clozapine.

La stimulation des récepteurs sérotoninergiques inhibe l'activité des neurones dopaminergiques, un effet qui peut être prévenu par les anti-5HT_{2A} (Hamon, 1997). Les antipsychotiques (par leur action anti-5HT_{2A}) pourraient faciliter dans certaines régions du cerveau (voie nigrostriée) l'activité des neurones dopaminergiques expliquant leur meilleure tolérance extrapyramidale (Hamon, 1997).

Les récepteurs sérotoninergiques impliqués dans l'efficacité et la tolérance aux antipsychotiques sont les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃, 5-HT₆ et 5-HT₇ (Meltzer et Nash, 1991). Une des hypothèses les plus soutenues est que contrairement aux neuroleptiques, les antipsychotiques ont une affinité supérieure pour les récepteurs 5-HT_{2A} que pour les récepteurs dopaminergiques D₂ (Meltzer, 1999). Cette hypothèse a permis le développement de nouvelles molécules caractérisées par une grande affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A} et une plus faible affinité pour les récepteurs D₂ (Schotte et coll., 1996).

Le rôle des récepteurs 5-HT_{2A} dans la schizophrénie, les symptômes négatifs et les symptômes extrapyramidaux est bien établi. L'effet de certains produits hallucinogènes semble d'ailleurs lié à leur action sur ces récepteurs plutôt que sur les récepteurs 5-HT_{2C} (Fiorella et coll., 1995). Une densité moindre de ces récepteurs est objectivée dans plusieurs régions corticales mais qui ne semble pas liée à l'action des antipsychotiques (Meltzer, 1996).

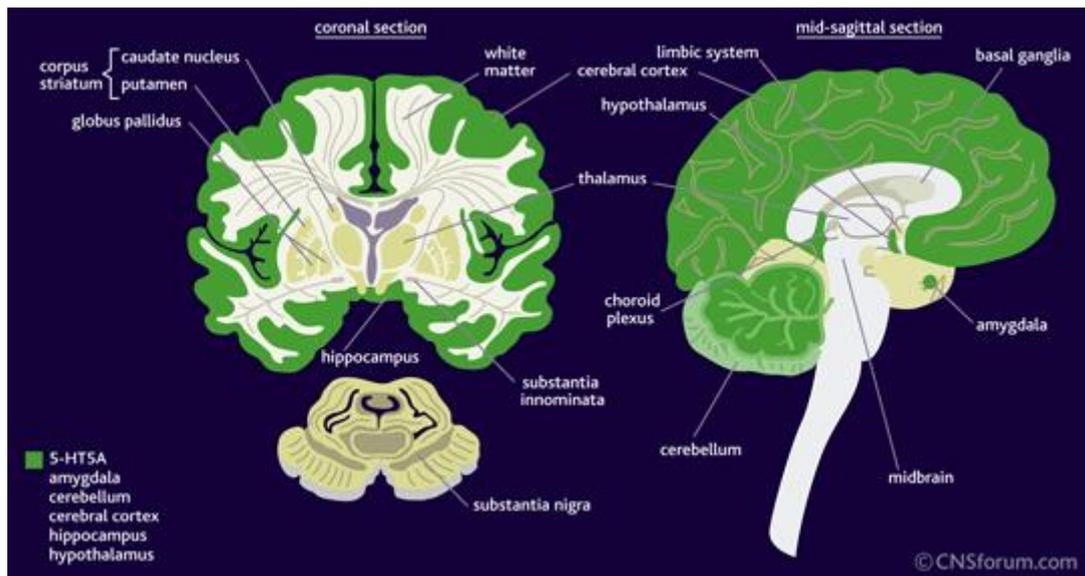
L'efficacité de la clozapine est liée en partie à sa capacité à bloquer les récepteurs 5-HT_{2A} ce que semblent montrer les études en PET-scan (Kapur et Remington, 1996). Ces résultats sont partagés par d'autres molécules comme l'olanzapine et la risperidone bien que ces dernières présentent des taux d'occupation des récepteurs D₂ plus importants (en particulier pour la risperidone) (Kapur et Remington, 1996).

Pour tester l'hypothèse de l'implication des récepteurs 5-HT_{2A} dans les effets des antipsychotiques, la ritansérine, un anti-5HT_{2A} et _{2C} a été testé chez les patients schizophrènes (Meltzer, 1999). Cependant, les résultats semblent peu convaincants avec une efficacité relative de cette molécule sur les symptômes schizophréniques (Martin et coll., 1997).

Cette absence d'effet pourrait être liée à l'effet inhibiteur des récepteurs 5-HT_{2C} sur l'antagonisme (par la ritansérine) des récepteurs 5HT_{2A} (Meltzer, 1999).

D'ailleurs, les antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT_{2A} (M100907) semblent montrer une certaine efficacité sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie selon une étude menée chez des patients schizophrènes hospitalisés (Shipley, 1998). Ces antagonistes sélectifs seuls ou associés à d'autres antagonistes sélectifs d'autres récepteurs confirment ces observations dans les modèles animaux de psychose.

Distribution des récepteurs sérotoninergiques dans le cerveau



I-E-3 Pharmacologie des antipsychotiques

L'effet commun des neuroleptiques et antipsychotiques est le blocage préférentiel des récepteurs dopaminergiques D2 avec une corrélation entre ces taux d'occupation et l'efficacité de ces molécules (Marder et coll., 1995).

Les études *in vitro* montrent que l'halopéridol se lie durablement aux récepteurs D2 avec cependant une dissociation plus lente (Kapur et Seeman, 2000). Les études *in vivo* couplant les études en PET et en SPECT-scan montrent que l'efficacité et la tolérance extrapyramidale aux antipsychotiques est corrélée à l'intensité du blocage des récepteurs dopaminergiques D2 (*pour revue*, Remington et Kapur, 1999).

Ces études montrent que l'effet anti-productif des antipsychotiques intervient lorsque les récepteurs D2 sont occupés à 65-70% alors qu'un blocage de plus de 80% provoque les symptômes extrapyramidaux (Farde et coll., 1992 ; Kapur et coll., 2000). Toutefois, les faibles doses d'halopéridol (entre 2 et 5mg) bloqueraient entre 60 et 80% les récepteurs dopaminergiques D2 (Kapur et coll., 1997) alors que les doses moyennes nécessaires en pratique clinique sont jusqu'à 20 fois plus importantes. Ces observations peuvent s'expliquer par le fait que le traitement au long cours des patients traités par neuroleptiques induit une surstimulation (*up regulation*) des récepteurs D2 à l'origine de leur hypersensibilité (Lee et coll., 1978 ; Silvestri et coll., 2000) d'où la nécessité d'augmenter les doses chez les patients traités au long cours (tableau 1).

I-E-4 Le cas de l'amisulpride

L'amisulpride (Solian®) est une benzamide substituée, un analogue de la sulpiride et un antagoniste sélectif des récepteurs dopaminergiques D2, D3 avec une faible affinité pour les récepteurs D1-like (Miyamoto et coll., 2005). Les faibles doses d'amisulpride semblent bloquer préférentiellement les autorécepteurs pré-synaptiques D2-like entraînant un relargage dopaminergique alors que les plus fortes doses bloquent les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques avec cependant peu ou pas d'effets secondaires extrapyramidaux (Perrault et coll., 1997 ; Waddington et coll., 2003). A priori, selon les études réalisées en PET-scan, l'amisulpride n'a pas d'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} (Trichard et coll., 1998). La bonne tolérance (apparentée aux antipsychotiques atypiques) de cette molécule peut être expliquée par sa rapide dissociation des récepteurs D2 similaire à la clozapine (Seeman, 2002; Miyamoto et coll., 2005) et son occupation préférentielle des régions limbiques (Bressan et coll., 2003).

I-E-5 Les antipsychotiques atypiques (deuxième génération)

La classique théorie d'un double antagonisme dopaminergique et sérotoninergique des antipsychotiques de deuxième génération avancé par Meltzer et ses collaborateurs (Meltzer et coll., 1989) prône une meilleure affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A} expliquant la meilleure tolérance extrapyramidale.

Toutefois, les études en PET-scan réalisées chez les patients traités par olanzapine, risperidone et la ziprasidone révèlent des taux d'occupation des récepteurs D2 à plus de 70% (Kapur et coll., 1998 ; Kapur et coll., 1999). Cependant, les taux d'occupation des récepteurs D2 par la clozapine et la quétiapine sont inférieurs à 70% suggérant que l'antagonisme seul des récepteurs D2 ne peut expliquer les effets thérapeutiques de ces molécules (Kapur et coll., 2000 ; Seeman et Tallerico, 1998).

En revanche, la clozapine, la risperidone, l'olanzapine et la ziprasidone occupent plus de 80% des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} aux doses thérapeutiques habituelles (Farde et coll., 1995 ; Fischman et coll., 1996). Notons toutefois que la risperidone à des taux plus importants provoque des symptômes extrapyramidaux montrant par là que le freinage antidopaminergique par les récepteurs 5-HT_{2A} ne permet pas à lui seul d'améliorer la tolérance (Lieberman et coll., 1998). Les antipsychotiques de seconde génération, en particulier la clozapine, se lient à d'autres récepteurs cibles qu'ils soient dopaminergiques (D1, D2, D3), sérotoninergiques (5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇), muscariniques ou histaminiques (Miyamoto et coll., 2005). Ainsi les propriétés anxiolytiques, antidépressives, pro-cognitives et antidéficitaires de la clozapine seraient liées à son agonisme partiel des récepteurs 5-HT_{1A} (Meltzer, 1996 ; Keltner et coll., 2002).

Les agonistes 5-HT_{1A} pourraient contrebalancer le blocage dopaminergique striatal responsable de la mauvaise tolérance extrapyramidale (Lucas et coll., 1997) et favoriser la libération de dopamine au niveau du cortex préfrontal (Ichikawa et coll., 2001). Ainsi, la clozapine, l'olanzapine, la ziprasidone mais pas l'halopéridol et la risperidone augmentent préférentiellement le relargage de la dopamine et la noradrénaline au niveau du cortex préfrontal rendant compte de leurs qualités cognitives et anti-déficitaires (Li et coll., 1998). De plus, l'activation des récepteurs 5-HT_{2A} augmente la libération de glutamate au niveau des cellules pyramidales tandis que la stimulation des récepteurs 5-HT_{1A} l'inhibe (Aghajanian et coll., 2000; Tanaka et North, 1993). Ainsi, la clozapine, de par ses propriétés pharmacologiques, permet de jouer le rôle de balance physiologique excitatrice et inhibitrice des cellules pyramidales préfrontales (Miyamoto, 2005 ; Martin-Ruiz et coll., 2001).

Tableau 1. Profil pharmacologique (affinités) des neuroleptiques et antipsychotiques (selon Miyamoto et coll., 2005)

Récepteurs	Clozapine	Risperidone	Olanzapine	Ziprasidone	Amisulpride	Aripiprazole	Halopéridol
D ₁	+	+	++	+	-	-	+
D ₂	+	+++	++	+++	++++	++++	++++
D ₃	+	++	+	++	++	++	+++
D ₄	++	-	++	++	-	+	+++
5-HT _{1A}	-	-	-	+++		++	-
5-HT _{1D}	-	+	-	+++		+	-
5-HT _{2A}	+++	++++	+++	++++	-	+++	+
5-HT _{2C}	++	++	++	++++	-	+	-
5-HT ₆	++	-	++	+		+	-
5-HT ₇	++	+++	-	++		++	-
α ₁	+++	+++	++	++	-	+	+++
α ₂	+	++	+	-	-	+	
H ₁	+++	-	+++	-	-	+	-
M ₁	++++	-	+++	-	-	-	-
DAT	++		++	++		-	-
NAT	+		++	++		-	
5-HTT				++		-	

-absente ou minime, +lente, ++modérée, +++importante

I-E-6 Interaction des antipsychotiques avec le système glutaminergique

Un hypofonctionnement du système du NMDA (N-Methyl D-Aspartate) a été suggéré dans la schizophrénie du fait d'un antagonisme compétitif (de ce système) avec des drogues psychodysléptiques mimant les symptômes schizophréniques (PCP et kétamine) (Deutsch et coll., 1989 ; Krystal et coll., 1994 ; Malhota et coll., 1996).

Certaines études précliniques montrent que les antipsychotiques de 2^{ème} génération entraînent une baisse du fonctionnement du système NMDA au niveau cellulaire mais aussi comportemental (Bakshi et Geyer, 1995 ; Duncan et coll., 2000). Ainsi, la clozapine et l'olanzapine inhibent les effets électrophysiologiques du PCP (Aranov et coll., 1997) et l'activation cérébrale par la kétamine (Duncan et coll., 2000). Ainsi, il est supposé que les antipsychotiques de deuxième génération s'opposent à l'hypofonctionnement du système NMDA (Duncan et coll., 1999). Cependant, il n'a pas été prouvé d'affinité directe des antipsychotiques pour les récepteurs glutaminergiques du système NMDA (Miyamoto et coll., 2005).

Une étude récente menée par Sur et ses collaborateurs a tenté d'éclaircir ces observations (Sur et coll., 2003). Cette équipe a montré que le métabolite actif de la clozapine semble agir comme un agoniste des récepteurs muscariniques M1 qui eux-mêmes potentialisent les récepteurs hippocampiques NMDA. De fait, le profil clinique spécifique de la clozapine pourrait être attribué, en partie, à son effet potentialisateur (via son métabolite) du NMDA (Sur et coll., 2003).

I-E-7 Expression génique et antipsychotiques

Grâce aux techniques de *microarray*, il est possible d'identifier les gènes candidats cibles pouvant être contributifs à la compréhension des mécanismes d'action des antipsychotiques.

Ainsi, l'administration aiguë de clozapine induit l'expression génique de l'ARNm de la chromagraine A et de la calcineurine A mais diminue l'expression de la synaptotagmine V au niveau du cortex frontal du rat (Kontkanen et coll., 2002). La calcineurine est une protéine impliquée dans la régulation du métabolisme du calcium intracellulaire (pour revue, Bultynck et coll., 2003). Il est donc possible que les antipsychotiques modulent la libération vésiculaire des neurotransmetteurs, leur organisation pré-synaptique et la modulation calcique au niveau cortical (Kontkanen et coll., 2002). D'ailleurs, il a été noté, dans des études post-mortem de sujets schizophrènes, des altérations de l'expression des gènes impliqués dans les fonctions pré-synaptiques du cortex préfrontal (Mirnics et coll., 2000). Ces données ne semblent pas retrouvées chez les singes après administration chronique d'halopéridol (Mirnics et coll., 2000).

I-E-8 Agonistes partiels dopaminergiques

L'aripiprazole (Abilify®), commercialisé récemment en Europe, exhibe des particularités pharmacologiques différentes des neuroleptiques et antipsychotiques de deuxième génération. C'est un agoniste partiel possédant une grande affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3 (Lawler et coll., 1999) avec des

propriétés fonctionnelles agoniste et antagoniste dopaminergique selon les régions cérébrales (Burris et coll., 2002).

En effet, l'aripiprazole agit à la fois en pré et post-synaptique évitant ainsi une hypodopaminergie dans certaines régions du cerveau limitant l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques (Carlsson et coll., 2000).

Par ailleurs, l'aripiprazole est un agonisme partiel des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} tandis qu'il bloque les récepteurs 5-HT_{2A} (Jordan et coll., 2002). La distinction pharmacologique avec les antipsychotiques de seconde génération est une plus grande affinité de l'aripiprazole pour les récepteurs D2 par rapport aux récepteurs sérotoninergiques (Lawler et coll., 1999 ; Shapiro et coll., 2003).

Par contre, l'aripiprazole a une affinité moindre pour les récepteurs α 1 adrénergiques, histaminiques H1, 5-HT₆, 5-HT₇ et pas d'affinité pour les récepteurs D1 et muscariniques (Lawler et coll., 1999 ; Shapiro et coll., 2003).

L'aripiprazole ne se conforme pas à la règle standard de l'antagonisme 5-HT_{2A}/D₂ et à la théorie d'une dissociation rapide (Miyamoto et coll., 2005). Les études en PET-scan chez les sujets sains montrent que bien que les taux d'occupation striataux des récepteurs D2-like atteignent plus de 90%, il n'existe pas de symptômes extra-pyramidaux suggérant que son activité agoniste protège le blocage intensif des récepteurs dopaminergiques à d'autres niveaux (Yokoi et coll., 2002).

I-E-9 D'autres théories, de futures stratégies

I-E-9/a Récepteurs dopaminergiques D4

Il existe plusieurs arguments suggérant que les antagonistes sélectifs des récepteurs dopaminergiques D4 pourraient être de potentiels antipsychotiques. Par exemple, plusieurs antipsychotiques, et pas seulement la clozapine, exhibent une grande affinité pour les récepteurs dopaminergiques D4 (Van Tol et coll., 1991). De plus, une augmentation de la densité de ces récepteurs a été retrouvée dans les cerveaux (post mortem) de patients schizophrènes (Lahti et coll., 1998).

L'antagoniste sélectif des récepteurs D4 (sonepiprazole) semblerait atténuer le défaut du réflexe de sursaut (PPI) induit par l'apomorphine (Mansbach et coll., 1998). Cependant, la plupart des études pharmacologiques testant cette molécule ne révèlent pas de résultats concluants (Merchant et coll., 1996 ; Danysz, 2000).

De même, le bi-antagoniste D₄/5-HT_{2A} ne semble pas être efficace selon les études menées chez les patients schizophrènes (Danysz, 2000 ; Truffinet et coll., 1999), ces études portant toutefois sur de faibles échantillons. De fait, l'antagonisme seul des récepteurs D4 par la clozapine ne semble pas expliquer son efficacité si particulière (pour revue, Miyamoto et coll., 2003).

I-E-9/b Antagonistes et antagonistes partiels des récepteurs dopaminergiques D₃

Le récepteur dopaminergique D₃ appartient à la famille des récepteurs D_{2-like} localisé dans les régions mésolimbiques et pour lequel la plupart des antipsychotiques semble avoir une grande affinité (pour revue, Schwartz et coll.,

2000). De plus, les études post-mortem des sujets schizophrènes indemnes de traitement objectivent une élévation des taux de ces récepteurs dans les régions limbiques alors que l'expression de ces récepteurs semble normale chez les patients traités par antipsychotiques (Gurevich et coll., 1997). Ces observations ont permis de s'intéresser à ce récepteur comme potentielle cible des antipsychotiques (Waddington et coll., 2003). Ainsi, l'agoniste PD 128, 907 semblerait réduire les mouvements stéréotypiques chez le rat provoqués par les antagonistes du NMDA (Witkin et coll., 1996).

Cependant, les agonistes partiels des récepteurs D3 semblent surtout bénéfiques chez les toxicomanes et les parkinsoniens (pour revue, voir Hackling et Stark, 2002). Un des agonistes partiels des récepteurs dopaminergiques D3 (SB-277011-A) semblerait augmenter les taux extracellulaires de dopamine, de noradrénaline et d'acétylcholine dans le cortex cingulaire antérieur des rats tout comme la clozapine et l'olanzapine (Lacroix et coll., 2003). Toutefois, le rôle d'un antagoniste du récepteur D3 comme éventuel antipsychotique nécessiterait des explorations complémentaires.

I-E-9/c Agents glutaminergiques

Nous avons vu précédemment qu'un hypofonctionnement du système NMDA a pu être mis en évidence chez les patients schizophrènes. De fait, il apparaît que les molécules susceptibles de stimuler ce système pourraient être bénéfiques chez ces patients (Miyamoto et coll., 2002). Toutefois les agonistes de ce type ne peuvent être en pratique exploités du fait de leurs effets excitatoires et épileptogènes (Miyamoto et coll., 2005).

La glycine (D-cycloserine et D-serine) est un co-agoniste du récepteur NMDA et semble être efficace sur les symptômes déficitaires et cognitifs (mais pas les symptômes positifs) de la schizophrénie lorsqu'elle est associée aux antipsychotiques (en dehors de la clozapine, Goff et coll., 1999 ; Heresco-Levy et coll., 1999). La D-serine semble l'agent le plus prometteur car sa perméabilité au niveau cérébral est plus grande, son agonisme NMDA plus complet, nécessitant de fait de plus faibles doses thérapeutiques (Hashimoto et Hoka, 1997).

Ainsi, dans un essai clinique mené pendant 8 semaines chez des patients schizophrènes résistants, la D-serine a permis une amélioration notable des symptômes négatifs, cognitifs mais aussi positifs (Tsai et coll., 1998).

De par leur potentielle augmentation de la transmission du NMDA, les transporteurs de la glycine (GLYT-1 et GLYT-2), un agent inhibiteur de la recapture de la glycine, semblent atténuer l'hyperactivité induite par le PCP (Javitt et coll., 1997).

Les agonistes des récepteurs métabotropiques glutaminergiques du groupe II sont localisés en pré-synaptiques et agissent comme autorécepteurs régulant la libération de glutamate (pour revue, voir Chavez-Noriega et coll., 2002). L'administration d'agonistes des récepteurs du groupe II semble avoir une action comportementale chez le rat (Moghaddam et coll., 1998).

Toutefois, chez les patients schizophrènes, ce type de molécule ne semble pas rétablir le défaut d'inhibition du défaut de réflexe de sursaut (Chavez-Noriega et coll., 2002).

I-E-9/d Antagonistes des récepteurs AMPA/kainate

Ces antagonistes de par leur action anti-NMDA amélioreraient la mémoire de travail, les processus de neurodégénération et les conduites d'évitement chez le rat (Moghaddam et coll., 1997). De fait, ils pourraient être proposés chez les patients schizophrènes comme molécule antipsychotique notamment pour l'amélioration des déficits cognitifs observés chez ces patients (Moghaddam et coll., 1997 ; Miyamoto et coll., 2005)

A contrario, les ampakines, une classe activatrice des récepteurs AMPA ont été proposées comme potentiels traitements adjuvants dans la schizophrénie en améliorant (par la stimulation de transmission glutaminergique) l'apprentissage et la mémoire chez le rat (Hampson et coll., 1998). Des résultats préliminaires montrent que l'ampakine (CX-516) améliore les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie chez les patients traités par clozapine (Goff et coll., 1999).

Toutefois, dans une étude de petite taille, en double aveugle, menée chez les patients schizophrènes résistants aux neuroleptiques classiques, la molécule CX-516 n'a pas montré ses preuves en tout cas sur la dimension négative et cognitive de la schizophrénie (Marengo et coll., 2002).

I-E-9/e Agents noradrénergiques

La noradrénaline joue un rôle important de par ses propriétés pro-cognitives en agissant notamment sur les récepteurs α_2 adrénergiques au niveau du cortex préfrontal (Friedman et coll., 1999). La clonidine, un agoniste α_2 semblerait améliorer les performances de la mémoire de travail chez les singes dépourvus de cortex préfrontal (Fields et coll., 1988) en agissant probablement au niveau post-synaptique.

Dans la schizophrénie cet agent semble, en effet, améliorer les performances cognitives des sujets (Fields et coll., 1988). Ainsi, un agoniste sélectif des récepteurs α_2 adrénergiques (guanfacine) semblerait améliorer les déficits cognitifs des sujets schizophrènes testés durant une période de 4 semaines (Friedman et coll., 2001). D'ailleurs, les sujets recevant conjointement la guanfacine et la risperidone ont pu montrer de meilleures performances aux tâches attentionnelles et de mémoire (Friedman et coll., 2001).

Notons que la clozapine et la risperidone sont deux molécules aux propriétés anti- α_2 (Miyamoto et coll., 2005). Effectivement, le blocage de ces récepteurs s'accompagne d'une amélioration de la transmission dopaminergique frontale par rapport aux régions sous corticales (Gobert et coll., 1998).

Litman et ses collaborateurs (1996) ont ainsi pu montrer que l'adjonction d'un antagoniste très sélectif des récepteurs α_2 à la fluphenazine (un neuroleptique) permet une action « *clozapine-like* » de cette molécule (Elman et coll., 1999).

I-E-9/f L'enzyme COMT

Enzyme de métabolisation de la dopamine, la COMT est responsable de l'inactivation dopaminergique au niveau du cortex préfrontal et de fait toute variété d'activation de cette enzyme peut affecter l'activité corticale préfrontale

notamment lors des tâches de mémoire de travail (Egan et coll., 2001 ; Weinberger et coll., 2001).

Les souris présentant une forme déficiente de cette enzyme améliorent leurs performances de mémoire par une augmentation dopaminergique au niveau du cortex préfrontal (Gojos et coll., 1998).

Ces données peuvent être transposées chez les patients schizophrènes à la mémoire altérée. La tolcapone, un inhibiteur réversible et sélectif de la COMT semble améliorer la mémoire de travail chez le rat tandis que lorsqu'elle est co-administrée chez les sujets parkinsoniens, elle améliore leurs performances cognitives (Gasparini et coll., 1997). Cependant, la tolcapone a été retirée du marché Européen et Canadien à cause de graves conséquences hépatiques (Watkins, 2000) nécessitant, aux Etats Unis une surveillance rapprochée (Borges, 2003).

I-E-9/g Agents cholinergiques

Les récepteurs $\alpha 7$ nicotiniques sont impliqués dans les processus cognitifs de la schizophrénie et notamment dans le filtrage inhibiteur sensoriel (pour revue, voir Rezvani et Levin, 2001).

Les études génétiques liant ces récepteurs au déficit de filtrage inhibiteur chez les patients schizophrènes et la moindre densité de ces récepteurs au niveau de certaines régions cérébrales suggèrent que les récepteurs $\alpha 7$ peuvent en constituer une cible thérapeutique (pour revue, voir Adler et coll., 1998). Il est intéressant de noter que la clozapine (contrairement à l'halopéridol) améliore ce déficit via la stimulation des récepteurs $\alpha 7$ (Simosky et coll., 2003).

Les agonistes $\alpha 7$ sont à l'étude actuellement dans le traitement de la schizophrénie (Miyamoto et coll., 2005).

Les récepteurs $\alpha 4$ - $\beta 2$ semblent être aussi impliqués dans le filtrage inhibiteur sensoriel (Schreiber et coll., 2002). Le SIB-1553A, un agoniste sélectif des récepteurs nicotiniques $\alpha 4$ - $\beta 2$ semble améliorer les performances mnésiques spatiales et non spatiales chez les rats et les singes (Bontempi et coll., 2001). Parallèlement, cet agoniste sélectif stimule la libération de noradrénaline, d'acétylcholine et de dopamine au niveau des régions frontales et hippocampiques du rat (Bontempi et coll., 2001). Ces observations suggèrent que les agonistes de ces récepteurs pourraient être bénéfiques dans le traitement des déficits cognitifs de la schizophrénie (Miyamoto et coll., 2005).

I-E-9/h Agonistes des récepteurs muscariniques

Les données anatomiques et pharmacologiques des récepteurs muscariniques suggèrent leur rôle modulateur dopaminergique et glutaminergique (pour revue, voir Bymaster, 2001).

Des études récentes montrent que les agonistes muscariniques peuvent induire une activité antipsychotique comme en témoigne le tropisme partiel des atypiques pour les récepteurs M_1 , M_2 et M_4 (Miyamoto et coll., 2005). Le métabolite actif de la clozapine semble activer préférentiellement le récepteur M_1 par rapport à la clozapine (Pietraszek et Ossowska, 1998).

Dans les modèles animaux, les agonistes muscariniques semblent améliorer les symptômes négatifs, les troubles cognitifs et de l'humeur (pour revue voir Rowley et coll., 2001). Même s'il est difficile de transposer ces résultats à l'homme, les agonistes muscariniques M1/M4 (xanomeline) semblent améliorer les symptômes cognitifs et psychotiques chez les sujets souffrant de démence d'Alzheimer (Bodick et coll., 1997).

I-E-9/ i Récepteurs au cannabis

La consommation de cannabis peut entraîner des symptômes d'allure schizophrénique comprenant les hallucinations, des troubles cognitifs et à long terme des symptômes d'allure déficitaire (Andreasson et coll., 1987). Le cannabis accroît le risque de schizophrénie selon les études de cohorte et on retrouve chez les patients schizophrènes des taux de cannabinoïdes endogènes plus élevés dans le sang et le LCR (Leweke et coll., 1999 ; De Marchi et coll., 2003).

L'ensemble de ces données a permis d'élaborer l'hypothèse endocannabinoïde de la schizophrénie (Emrich et coll., 1997). Il existe deux types de récepteurs au cannabis : CB₁ et CB₂. Ainsi, un antagoniste sélectif du récepteur CB₁ (SR141716) peut diminuer l'hyperactivité provoquée, chez les gerbilles, par des drogues stimulantes comme les amphétamines, la morphine ou le Win 55212-2 connues pour provoquer ou aggraver des symptômes schizophréniques (Poncelet et coll., 1999). De plus cet antagoniste sélectif semble altérer les protéines *fos* et l'expression de la neurotensine de manière comparable aux antipsychotiques atypiques (Alonso et coll., 1999). Les antagonistes sélectifs des récepteurs CB₁ pourraient être contributifs à la prise en charge thérapeutique des patients schizophrènes (Miyamoto et coll., 2005). Ce paragraphe sera détaillé ultérieurement.

I-E-9/j Les agonistes des neurotensines

La neurotensine est un neuropeptide régulant la fonction des neurones dopaminergiques mésolimbiques (Nemeroff, 1980). L'administration centrale de neurotensine semble provoquer les mêmes effets que les antipsychotiques (Kinkead et Nemeroff, 2002). Ainsi, l'administration d'analogues de la neurotensine semble rétablir le réflexe de sursaut sans entraîner de catalepsie chez l'animal (Shilling et coll., 2003).

I-E-9/k Inhibiteurs de la MAOB

Les symptômes déficitaires de la schizophrénie sont expliqués au moins en partie par un déficit régional en dopamine. De fait, tout activateur dopaminergique peut être bénéfique dans la prise en charge de ces symptômes. L'inhibiteur sélectif de la MAO-B (selegiline [deprenyl]) augmente l'activité dopaminergique et a montré son efficacité dans les symptômes négatifs de la schizophrénie avec une bonne tolérance du fait de sa sélectivité (pas d'inhibition de la MAO-A) (Bodkin et coll., 1996 ; Gupta et coll., 1999). De plus, les inhibiteurs sélectifs et

irréversibles de la MAO-B (selegiline et rasagiline) semblent avoir des propriétés neuroprotectives dans les études in vivo de cultures cellulaires de modèle de maladie de Parkinson (pour revue, voir Maruyama et coll., 2002).

I-E-9/l Neurostéroïdes

La dehydroépiandrostérone (DHEA) et son dérivé sulfaté (DHEA-S) sont des hormones stéroïdiennes synthétisées de novo dans le cerveau et possédant des propriétés d'activation, de survie et de différenciation neuronale (Roberts et coll., 1987 ; Compagnone et coll., 1998).

Leurs effets neuroprotecteurs contre la toxicité glutaminergique et l'oxydation liée au stress sont maintenant bien reconnues (Mao et coll., 1998 ; Bastianetto et coll., 1999). Le DHEA, semble, par ailleurs moduler l'activité du NMDA, ce qui lui confère des propriétés pro-mnésiques (Reddy et coll., 1997) tandis que son dérivé, le DHEA-S, semble améliorer les déficits d'apprentissage provoqués chez les souris par les antagonistes du NMDA (Maurice et coll., 1997). Chez les patients schizophrènes chroniques, une diminution significative des taux plasmatiques du DHEA a été observée (Tourney et coll., 1979). Par ailleurs, quelques cas rapportés dans la littérature ont montré l'utilité du DHEA comme traitement adjuvant dans la schizophrénie en particulier pour les symptômes négatifs (Strauss et coll., 1952 ; Sands et coll., 1954). Ainsi, une étude plus récente en double aveugle a révélé que l'adjonction de DHEA aux antipsychotiques, chez les patients schizophrènes chroniques, a permis une nette amélioration des symptômes négatifs, dépressifs et anxieux en particulier chez les femmes (Strous et coll., 2003). Bien que les mécanismes d'action du DHEA et de son dérivé restent incertains, des investigations complémentaires semblent nécessaires (Miyamoto et coll., 2005).

I-E-9/m Facteurs neurotrophiques

Les hypothèses considérant la schizophrénie comme pathologie neurodégénérative marquée par une détérioration progressive des sujets a permis de considérer la piste neurotrophique comme une piste sérieuse. Les facteurs de neuroprotection NGF et BDNF jouent un rôle décisif dans le processus neuro-développemental comprenant différenciation, migration, prolifération et régénération des cellules neuronales. Ces processus existent non seulement au stade embryonnaire mais aussi à l'âge adulte permettant ainsi le maintien de la plasticité neuronale (pour revue, voir Thome et coll., 1998). Une altération pathologique des facteurs neurotrophiques pourrait conduire à des dysconnexions neuronales, des défauts de migration cellulaires (Miyamoto et coll., 2005). Les molécules susceptibles d'améliorer ces facteurs neurotrophiques pourraient être contributives (Stahl, 1998). Toutefois, ces facteurs neurotrophiques ne passent pas la barrière hémato-encéphalique, ce qui rend difficile le développement de ce type de stratégies (Miyamoto et coll., 2005).

Depuis la découverte, fruit du hasard, des neuroleptiques, de nombreuses molécules ont été développées. L'implication biunivoque de ces deux systèmes, renforcée par la connaissance du mécanisme d'action des antipsychotiques

atypiques, s'est vue enrichir d'autres hypothèses neurobiologiques puis pharmacologiques. Les systèmes glutaminergiques, noradrénergiques, cholinergiques, histaminiques, muscariniques ou encore cannabinoïdes constituent des pistes intéressantes pour le développement de nouvelles molécules. Grâce au développement de la biologie moléculaire, il est possible de tester les gènes des récepteurs cibles des antipsychotiques et de les confronter à la qualité de la réponse aux traitements.

I-F Pharmacogénétique de la schizophrénie

I-F-1- Epidémiologie génétique et pharmacogénétique

Les études de biologie moléculaire permettant de faire un lien entre un gène candidat et un phénotype particulier sont en général précédées d'études épidémiologiques dans ce domaine incluant les études d'agrégation familiale, d'adoption et de jumeaux. En pratique, ce type d'études est rare en pharmacogénétique voir inexistant. Toutefois, des cas rapportés dans la littérature de jumeaux monozygotes concordants pour la réponse aux antipsychotiques ont été rapportés.

Par exemple, Vovodja et ses collaborateurs ont rapporté le cas de jumeaux monozygotes résistants aux neuroleptiques conventionnels et tous deux sensibles à la Clozapine (Vovodja et coll., 1996). Cette étonnante concordance de réponse est retrouvée chez une autre paire de jumelles schizophrènes résistante à plusieurs molécules mais cette fois-ci sensible à l'Olanzapine (Mata et coll., 2001). D'autres articles font état d'une concordance de mauvaise tolérance thérapeutique aux neuroleptiques ou antipsychotiques (pour revue, voir Arranz et De Leon, 2007) (tableau 2).

Les études comparatives intrafamiliales sont rares. A notre connaissance, une étude fait état d'une concordance plus importante de prise de poids sous clozapine chez une paire de jumeaux par rapport au reste de la fratrie (Theisen et coll., 2005). Deux observations sur trois font état d'une mauvaise tolérance extrapyramidale commune chez des fratries traitées par neuroleptiques (Waddington et Youssef, 1988 ; Muller et coll., 2001 ; DeLisi et Dauphinais, 1989). Ces études restent rares et difficiles à étendre du fait de la probable conjonction de plusieurs facteurs intervenant dans la réponse aux traitements (Arranz et coll., 2007).

Tableau 2. Etudes familiales et études de jumeaux pour la réponse aux neuroleptiques et antipsychotiques (selon *Arranz et coll., 2007*)

Auteurs	Cas rapportés
Waddington et Youssef, 1988	12 frères et sœurs dont cinq présentant des mouvements anormaux concordants sous neuroleptiques
Muller et coll., 2001	19 patients avec dyskinésies tardives et apparentés premier degré : tendance à une concordance
DeLisi et Daughinai, 1989	28 frères et sœurs : pas de concordance de réponse aux neuroleptiques
Vovodja et coll., 1996	Paire de jumeaux monozygotes, concordance de réponse pour la clozapine
Mata et coll., 2001	Paire de jumeaux monozygotes, concordance de réponse pour l'olanzapine
Horacek et coll., 2001	Paire de jumeaux monozygotes, concordance d'agranulocytose sous clozapine
Wehmeier et coll., 2005	Paire de jumeaux monozygotes, concordance de prise de poids sous clozapine
Theisen et coll., 2005	Paire de jumeaux monozygotes, concordance de prise de poids sous clozapine par rapport à la fratrie de même sexe

I-F-2 Pharmacogénétique et voies de dégradation métaboliques

La contribution des facteurs pharmacocinétiques dans le devenir des antipsychotiques va déterminer, dans certains cas, la qualité de leur réponse. On peut imaginer que les variants génétiques des enzymes intervenant dans la phase I et II peuvent réduire ou augmenter leur métabolisme et être à l'origine d'une mauvaise réponse/et ou tolérance à la molécule. La phase I oxydative est majoritairement impliquée dans le métabolisme des antipsychotiques. La table 3 résume les voies de dégradation empruntées par les antipsychotiques usuels (Pour revue voir Arranz et coll., 2007).

Tableau 3. *Voies de dégradation des neuroleptiques et antipsychotiques (selon Arranz et coll., 2007)*

	Voie métabolique principale	Autres voies métaboliques
Amisulpride	excrétion rénale	faible métabolisme par le CYP
Aripiprazole	CYP2D6, CYP3A	
Chlorpromazine	CYP2D6, CYP1A2	UGT : glucuronyltransférase
Clozapine	CYP1A2	CYP3A, CYP2D6, CYP2C19, UGT1A4/A3
Halopéridol	CYP2D6, UGT, CYP3A	CYP1A2
Olanzapine	CYP1A2, UGT1A4/A3	CYP2D6
Quétiapine	CYP3A	CYP2D6
Risperidone	CYP2D6, CYP3A	

La variabilité génétique de ces enzymes permet de distinguer les métaboliseurs lents, les métaboliseurs rapides et ultra-rapides qui sont une représentation phénotypique des sujets porteurs de copies défectueuses, normales ou dupliquées de copies de gènes du cytochrome (Arranz et coll., 2007). Le CYP2D6 est la voie métabolique principale de dégradation des antipsychotiques et neuroleptiques. Le gène codant pour cette enzyme est hautement variable avec plus de 90 mutations décrites (Kirscheiner et coll., 2004). Quatre de ces polymorphismes sont responsables d'une inactivation allélique chez 98% des caucasiens (Bradford et coll., 2002). On estime que 7 et 10% des sujets caucasiens sont métaboliseurs lents alors qu'ils atteignent les 2% dans les populations asiatiques. Dans la population des métaboliseurs ultra-rapides, on ne retrouve pas de lien avec la qualité de la réponse à la risperidone.

Cependant ces sujets arborent des effets secondaires plus marqués (Riedel et coll., 2005 ; De Leon et coll., 2005 ; Kakihara et coll., 2005). Même si on ne retrouve pas de lien significatif entre le phénotype « métaboliseur lent » et la réponse à la clozapine, selon une étude, il est toutefois préconisé chez ces sujets d'ajuster les doses thérapeutiques (Arranz et coll., 1995 ; Kirscheiner et coll., 2004). Même si les études pharmacogénétiques ne montrent pas un lien formel entre la réponse aux antipsychotiques atypiques et le phénotype « ultra-rapide », les polymorphismes du CYP2D6 semblent toutefois isoler les patients bons répondeurs (Aitchison et coll., 1999). Le tableau 4 illustre les principales études pharmacogénétiques du CYP2D6.

Quant au cytochrome 1A2, il constitue la voie métabolique majeure de la clozapine et l'olanzapine (Ring et coll., 1996). Plusieurs polymorphismes génétiques de cette enzyme ont ainsi pu être mis en évidence dont trois variants qui sembleraient s'accompagner d'une plus faible activité enzymatique (*1C, *1K, *11) (Murayama et coll., 2004). Chez les métaboliseurs ultra-rapides, on ne retrouve pas de lien significatif avec la qualité de la réponse à la clozapine même si ces sujets semblent répondre de façon plus tardive (Kootstra-Ros et coll., 2005 ; Ozdemir et coll., 2001 ; Eap et coll., 2004).

Les variants génétiques du CYP3A4 (voie empruntée par la plupart des antipsychotiques) entraînant une diminution ou une augmentation de l'activité enzymatique sont respectivement le CYP3A4*17 et *18A (Dai et coll., 2001). A notre connaissance, il n'existe pas d'étude pharmacogénétique liant le gène de ce polymorphisme à la réponse médicamenteuse.

Les enzymes de dégradation impliquées dans la phase II sont impliquées dans l'inactivation des métabolites via un système de conjugaison qui comprend les N-acétyltransférases, les glucuronyltransférases (UGTs) et les S-transférases. Des polymorphismes fonctionnels du gène de l'UGT sembleraient influencer le métabolisme de la clozapine et d'autres antipsychotiques sans toutefois que ces résultats soient significatifs (Mori et coll., 2005).

Le statut génotypique des sujets traités par antipsychotiques semble indiqué notamment dans la prévention des effets secondaires de ces molécules. Ainsi, on estime que la connaissance du statut métabolique pré-thérapeutique pourrait réduire de 10 à 20% l'émergence des effets secondaires et améliorer jusqu'à 15% l'efficacité des traitements (probablement par l'intermédiaire d'une meilleure compliance (Ingelman-Sundberg, 2004).

Toutefois, il est important de préciser l'existence de traitements adjuvants aux antipsychotiques du fait du statut parfois inhibiteur ou inducteur enzymatique de certains traitements associés comme les antidépresseurs. Enfin, les facteurs environnementaux en particulier la consommation concomitante de tabac ou de café doivent aussi être prise en considération compte tenu de leurs capacités à induire les enzymes du cytochrome.

Tableau 4. Pharmacogénétique du CYP2D6 (selon Scharfetter, 2006))

Auteurs	polymorphisme étudié	échantillon	phénotype étudié	résultats
Arranz et coll., 1995	CYP2D6 A et B	123 schizophrènes	amélioration 20 points GAS sous clozapine	ns
Lane et coll., 1997	métaboliseurs lents et rapides	18 schizophrènes Chinois	amélioration de 35% à la BPRS sous halopéridol	ns
Aitchison et coll., 1999	CYP2D6*3, *4, *5	235 sujets résistants vs 73 sujets contrôles	neuroleptiques, critères de Kane et coll., 1988	réponse (+) métaboliseurs rapides (tendance)
Hamelin et coll., 1999	CYP2D6*1, *3, *4, *5, *6, *7	39 schizophrènes	neuroleptiques, amélioration scores BPRS	ns
Brockmüller et coll., 2002	CYP2D6 allèles *1-15, *17	172 troubles psychotiques	halopéridol, amélioration scores PANSS	réponse (-) métaboliseurs rapides (tendance)

I-F-3 Pharmacodynamie

I-F-3/a Polymorphismes génétiques et récepteur D4

Le récepteur D4 a fait l'objet de nombreuses études du fait de l'affinité importante de la clozapine pour ce récepteur. Plusieurs auteurs ont mis en évidence des polymorphismes génétiques rendant compte de variabilités structurelles. Van Tol et son équipe, en 1991, identifient 7 polymorphismes génétiques du gène codant pour le récepteur D4, polymorphismes qu'ont aussi retrouvé plusieurs auteurs (Cichon et coll., 1995 ; Nöthen et coll., 1994 ; Seeman et coll., 1994).

Ces variabilités interindividuelles du gène codant pour les récepteurs D4 pourraient rendre compte en aval des variabilités structurelles de ces récepteurs et ainsi expliquer les différences de réponse clinique aux neuroleptiques chez les patients schizophrènes. Par exemple, le polymorphisme de longueur (répétition de séquences nucléotidiques) mis en évidence par l'équipe de Van Tol (Van Tol et coll., 1991) est associé à une variabilité de l'affinité de la Clozapine pour ce récepteur selon les études *in vitro*. L'affinité est d'autant plus grande qu'il existe de 2 à 4 répétitions, elle est moindre à 7. Deux études pharmacogénétiques plus récentes montrent une association positive entre le VNTR et la réponse à la clozapine d'une part (Cohen et coll., 1999 ; Zhao et coll., 2005) et à la risperidone d'autre part (Hwu et coll., 1998). Même si ces résultats sont à interpréter avec précautions du fait de la taille des échantillons. Certains auteurs n'ont pas confirmé ces résultats (Kohn et coll., 1997 ; Rietschel et coll., 1996 ; Kaiser et coll., 2000 ; Zalsman et coll., 2003) (tableau 5).

I-F-3/b Polymorphismes et récepteur D2

De même qu'il a été mis en évidence des polymorphismes pour le gène codant le récepteur D4, le récepteur D2 a fait l'objet de recherches dans ce sens. Ainsi, l'équipe d'Arinami (1994) met en évidence la substitution d'une serine par une cystéine en position 311. D'autres polymorphismes ont pu être mis en évidence pour ce même gène, par exemple (Gejman et coll., 1992) en position 96, la substitution d'une valine par une alanine, et en position 310 la substitution d'une proline par une serine. Le travail d'Arinami et collaborateurs (1994) comporte une analyse pharmacogénétique, puisque la substitution analysée (CYS-311-SER) était associée à une meilleure réponse aux traitements chez les patients schizophrènes japonais. D'autres études positives ont suppléé ces résultats avec des associations significatives de certains polymorphismes du récepteur dopaminergique D2 avec la réponse aux neuroleptiques conventionnels (Himei et coll., 2002 ; Wu et coll., 2005 ; Schafer et coll., 2001 ; Suzuki et coll., 2001 ; Dahmen et coll., 2001) mais aussi à la clozapine et à la risperidone (Hwang et coll., 2006 ; Lencz et coll., 2006 ; Lane et coll., 2004).

Le polymorphisme de délétion -141-C Ins/Del, en particulier, est associé selon deux échantillons indépendants à une moins bonne réponse aux traitements (Himei et coll., 2002 ; Wu et coll., 2005). Toutefois, le rôle fonctionnel de ce polymorphisme reste incertain.

Les résultats d'une étude *in vitro* et *in vivo* objectivent des résultats contradictoires quant aux conséquences de l'expression des récepteurs D2 (Arimami et coll., 1997 ; Jonsson et coll., 1999) (tableau 5).

I-F-3/c Polymorphismes et récepteur D3

Ce récepteur présente un intérêt spécifique, dans la mesure où il est mis en jeu par presque tous les antipsychotiques. Ce gène possède un site polymorphe dans le premier exon créant au niveau de la région N-terminale de la protéine une substitution de la glycine par une serine en position 9. Cette substitution crée un site enzymatique de restriction reconnu par l'enzyme BallI ou MscI. Plusieurs études pharmacogénétiques ont pu ainsi établir un lien significatif entre ce polymorphisme et la réponse aux antipsychotiques ou aux neuroleptiques (Reynolds et coll., 2005 ; Staddon et coll., 2002 ; Scharfetter et coll., 1998 ; Szekeres et coll., 2004 ; Lane et coll., 2005).

D'ailleurs, les études *in vitro* montrent que le variant Gly du polymorphisme génétique Ser9Gly s'accompagne d'une plus grande affinité dopaminergique (Lundstrom et coll., 1996). De fait, il est difficile d'interpréter ces résultats puisque les études pharmacogénétiques associent le variant Gly une bonne réponse aux traitements chez les caucasiens (Staddon et coll., 2002 ; Scharfetter et coll., 1998 ; Szekeres et coll., 2004) et une moins bonne réponse chez les asiatiques suggérant que ce polymorphisme est probablement en déséquilibre de liaison avec un autre polymorphisme (tableau 5).

I-F-3/d Polymorphisme du DAT et pharmacogénétique

A notre connaissance, les études pharmacogénétiques liant le polymorphisme du DAT (VNTR) et la réponse aux antipsychotiques sont rares (Szekeres et coll., 2004 ; Joobar et coll., 2000 ; Kim et coll., 2005) alors que les résultats semblent plus consistants dans le domaine de la pharmacogénétique du méthylphénidate des sujets hyperactifs (Wohl et coll., 2005) (tableau 5).

Tableau 5. Pharmacogénétique et récepteurs dopaminergiques (selon Arranz et coll., 2007)

Auteurs	polymorphisme étudié	échantillon	phénotype étudié	résultats
Récepteur D2				
Lane et coll., 2004	Ser311Cys	123 schizophrènes Chinois	meilleure réponse risperidone	sujets hétérozygotes $p < 0.0001$
Himei et coll., 2002	Ser311Cys	190 schizophrènes Japonais vs 103 contrôles	meilleure réponse antipsychotiques	pour hétérozygotes $p < 0.0001$
Himei et coll., 2002	-141-C <i>Ins/Del</i>	190 schizophrènes Japonais vs 103 contrôles	moins bonne réponse sous antipsychotiques	allèle Del $p < 0.004$
Wu et coll., 2005	-141-C <i>Ins/Del</i>	135 schizophrènes Chinois	homozygotes <i>Ins/Ins</i>	meilleure réponse à la chlorpromazine $p = 0.03$
Lenz et coll., 2006	-141-C <i>Ins/Del</i>	61 schizophrènes Américains	homozygotes <i>Ins/Ins</i> ,	réponse plus rapide aux antipsychotiques $p < 0.03$
Lenz et coll., 2006	-241-A/G	61 schizophrènes Américains	allèle G et meilleure réponse aux atypiques	$p < 0.004$
Schafer et coll., 2001	TaqIA	57 sujets Européens	hétérozygotes A1/A2 et meilleure réponse à l'halopéridol à J14	$p = 0.04$
Wu et coll., 2005	TaqIA	135 sujets Chinois	pas d'association avec réponse chlorpromazine	ns
Hwang et coll., 2005	haplotypes	183 Caucasiens 49 Afro-Américains	association 2 SNP et réponse clozapine association 3 SNP et réponse clozapine	$p = 0.02$ $p = 0.01$
Hwang et coll., 2006	TaqIB	31 Afro-Américains	rs1125394 1-1 et rs2242593 1-1 et amélioration BPRS	$p = 0.008$ et $p = 0.04$

(selon Arranz et coll., 2007)

Tableau 5 (suite). Pharmacogénétique et récepteurs dopaminergiques (selon Arranz et coll., 2007)

Auteurs	polymorphisme étudié	échantillon	phénotype étudié	résultats
Récepteur D3				
Dahmen et coll., 2001	Ser9Gly	18 caucasiens	allèle Gly, scores + mauvais BPRS sous neuroleptiques	p=0.02
Reynolds et coll., 2005	Ser9Gly	117 Chinois, 1er épisode psychotique	allèle Ser et amélioration symptômes + et -	p=0.02
Lane et coll., 2005	Ser9Gly	123 sujets Chinois	allèle Ser et amélioration clinique sous risperidone	p<0.01
Scharfetter et coll., 1998	Ser9Gly	32 sujets Pakistanais	allèle Gly et bonne réponse à la clozapine	p<0.01
Szekeres et coll., 2004	Ser9Gly	75 Caucasiens	Ser/Ser et mauvaise réponse aux antipsychotiques atypiques	p=0.002
Joober et coll., 2000	Ser9Gly	86 Caucasiens et 89 contrôles	pas d'association	ns
Staddon et coll., 2002	Ser9Gly et -205-A/G	50 sujets Espagnols	amélioration des symptômes positifs sous olanzapine	p<0.05
Récepteur D4				
Cohen et coll., 1999	répétition 48pb	28 Caucasiens sous np, 32 sous clozapine	7 répétitions + fréquentes chez sujets sous cloza vs autres	p=0.05
Hwu et coll., 1998	répétition 48pb	80 sujets Taiwanais	homozygotes 2 répétitions meilleure réponse antipsychotiques	p<0.02
Zhao et coll., 2005	répétition 48pb	81 sujets Chinois	5 répétitions et mauvaise réponse clozapine	p=0.05
Zalsman et coll., 2003	répétition 48pb	24 sujets Israéliens	pas d'association avec cloza	ns
Rietschel et coll., 1996	répétition 48pb	149 sujets Allemands	pas d'association avec cloza	ns
Kaiser et coll., 2000	répétition 48pb	599 sujets Caucasiens	pas d'association avec cloza ou np	ns
DAT				
Szekeres et coll., 2004	VNTR	75 sujets Caucasiens	pas d'association avec réponse aux antipsychotiques	ns
Joober et coll., 2000	VNTR	86 sujets Caucasiens vs 89 contrôles	pas d'association avec réponse aux antipsychotiques	ns

I-F-3/e Polymorphismes du gène du récepteur 5-HT_{2A}

Les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} sont majoritairement présents au niveau du cortex préfrontal et l'hippocampe, deux régions impliquées dans la schizophrénie. Une diminution du nombre de ces récepteurs a été objectivée dans les études post-mortem (Hernandez et coll., 2000 ; Matsumoto et coll., 2005) ainsi que les études de neuro-imagerie (Ngan et coll., 2000 ; Pralong et coll., 2000). Chez les sujets à risque de schizophrénie, une diminution de l'affinité des récepteurs 5-HT_{2A} a été objectivée (Hurlemann et coll., 2005).

Les premières études post-mortem exploitaient comme radiotracteur un ligand du LSD connaissant ses affinités pour les récepteurs sérotoninergiques, bien que la spécificité de liaison de ce radiotracteur aux récepteurs 5-HT_{2A} soit non spécifique. Les résultats sont toutefois univoques et montrent que les sujets schizophrènes exhibent une diminution de l'affinité du radiotracteur [³H]-LSD au niveau cortex cérébral (Bennett et coll., 1979). Ces observations sont confirmées plus tard par une autre équipe qui montre une baisse d'affinité au niveau des aires 6 et 24 de Broadman (Gurevitch et Joyce, 1997).

Pour confirmer ces résultats, d'autres équipes vont tester des radiotraceurs plus spécifiques des récepteurs 5-HT_{2A}. La [³H]-Kétansérine est un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{2A} et _{2C} avec toutefois une plus grande affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A} (Leysen et coll., 1982).

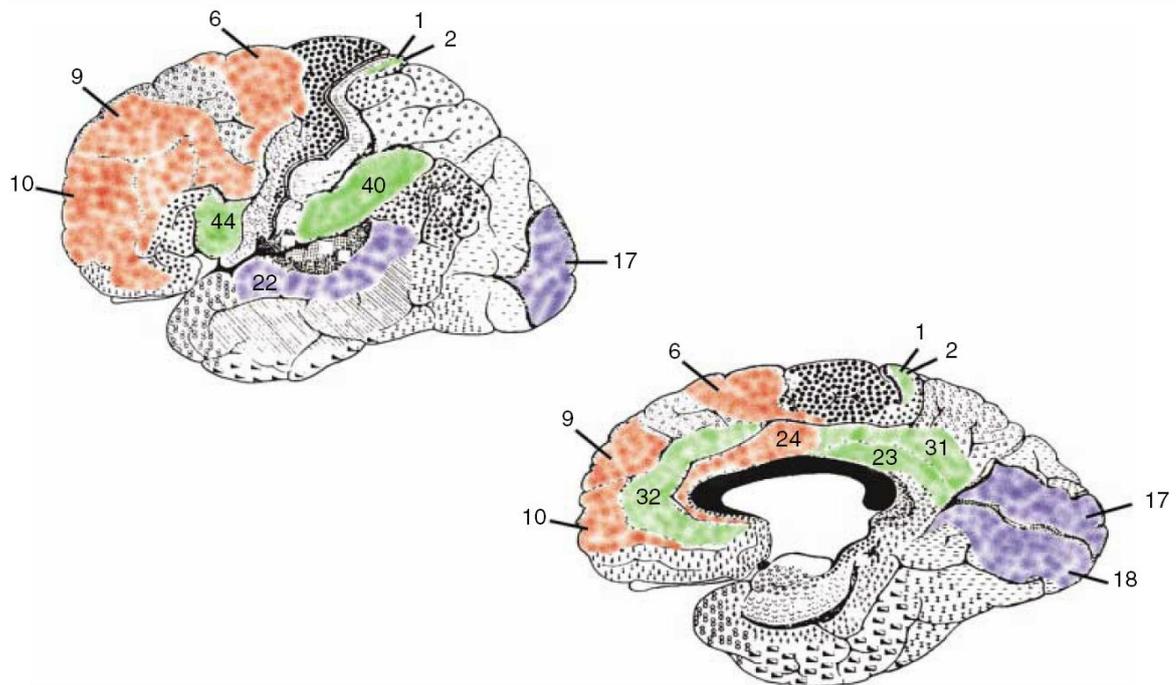
Celles-ci s'accordent à dire qu'il existe une réduction de la densité des récepteurs 5-HT_{2A} notable dans la région préfrontale dorsolatérale (Dean et coll., 2003).

En dehors de la schizophrénie, les récepteurs 5-HT_{2A} ont été incriminés dans de nombreux troubles comme la dépression saisonnière (Arias et al., 2001a and Arias et al., 2001b), le suicide (Arias et al., 2001a, Arias et al., 2001b and Du et al., 2001), le syndrome de Gilles de la Tourette avec TOC associés (Huang et al., 2001), l'alcoolisme (Hwu and Chen, 2000), les troubles des conduites alimentaires (Nacmias et al., 1999) ou encore l'hypertension artérielle essentielle (Liolitsa et al., 2001). Toutes ces pathologies présentent souvent une transmission intrafamiliale amenant à considérer le gène du récepteur 5-HT_{2A} comme facteur de vulnérabilité.

Les récepteurs 5-HT_{2A} sont diversifiés et nombreux chez les mammifères (Hoyer et coll., 1994). Grâce à l'élucidation de la séquence génomique 5-HT_{2A} il est maintenant possible de mesurer les taux protéiques et d'ARNm de ce récepteur (Saltzman et coll., 1991 ; Stam et coll., 1992). Le gène du récepteur 5-HT_{2A} est localisé sur la région chromosomique 13q14.21, une région prometteuse impliquée dans la schizophrénie (Waterworth et al., 2002).

Les techniques *in situ* d'autoradiographie et d'hybridation ont permis ainsi d'établir que l'affinité de la [³H]-Kétansérine était diminuée au niveau des aires 24 et 46 de Broadman et le gyrus parahippocampique (Burnet et coll., 1996b). L'interprétation de ces résultats est difficile dans la mesure où le niveau d'expression des récepteurs 5-HT_{2A} dans certaines régions ne correspond pas à

leur baisse de densité (Dean, 2003). La figure suivante illustre les régions cérébrales avec une densité moindre des récepteurs 5-HT_{2A} (Dean, 2003).



■ zones réduites dans la schizophrénie ■ zones inchangées ■ effets des antipsychotiques

Le problème posé par ce type d'études est l'influence des traitements pharmacologiques sur ces résultats. Une étude menée chez les rats montre que l'administration prolongée de clozapine s'accompagne d'une réduction de l'affinité de la [³H]-Kétansérine pour les récepteurs 5-HT_{2A} (Reynolds et coll., 1983a). Toutefois, il semblerait que les patients schizophrènes présentent des baisses d'affinité du radioligand [³H]-Kétansérine au niveau de l'aire B9 qu'ils aient été traités ou non par antipsychotiques (Mita et coll., 1986). D'ailleurs, les sujets traités exclusivement par l'halopéridol présentent les mêmes anomalies (Dean et coll., 1998). De plus, les patients bipolaires traités par antipsychotiques ne semblent pas présenter de telles altérations (Dean et coll., 2001).

Il est surprenant de noter que la majorité des études en PET-scan n'accrédite pas de changement de densité des récepteurs 5-HT_{2A} chez les patients schizophrènes (Trichard et coll., 1998 ; Lewis et coll., 1999 ; Okubo et coll., 2000 ; Verhoeff et coll., 2000). Néanmoins, une étude objective une diminution d'environ 16% de la densité des récepteurs sérotoninergiques au niveau du cortex préfrontal des sujets schizophrènes naïfs de tout traitement (Ngan et coll., 2000). Ces résultats divergents peuvent s'expliquer par le fait que la dernière étude est la seule à avoir inclus des patients non traités.

L'hypothèse d'un dérèglement des récepteurs 5-HT_{2A} dans la schizophrénie peut s'expliquer par l'existence de mutations génétiques altérant la fonctionnalité du

récepteur. De nombreux polymorphismes du gène codant pour le 5-HT_{2A} ont ainsi été analysés. Le plus connu et le plus testé demeure le T102C. Ce polymorphisme consiste en la substitution d'une base nucléotidique en position 102 (thymine/cytosine) et ne s'accompagne pas d'une modification de la séquence des acides aminés puisque les deux allèles codent pour une sérine en position 34 (Warren et al., 1993). Toutefois, une étude post-mortem montre que l'expression des récepteurs 5-HT_{2A} est diminuée d'environ 20% chez les sujets porteurs de l'allèle C (Polesskaya and Sokolov, 2002) avec cependant une réplification négative (Bray et coll., 2004).

L'allèle C semble être moins fréquent chez les patients schizophrènes par rapport aux sujets contrôles (Abdolmaleky et coll., 2004). Les nombreuses études testant ce polymorphisme ont montré une association positive avec un âge de début de la schizophrénie plus précoce (Joober et al., 1999) ou les dyskinésies tardives (Segman et al., 2001). Les premières études de cas-témoins ont permis d'associer l'allèle C à la maladie (Inayama et al., 1996 ; Williams et al., 1996) avec la confirmation par une méta-analyse concluant à un lien très significatif (Williams et al., 1997).

Toutefois, de nombreuses études négatives, en particulier asiatiques (Chen et al., 2001, Hawi et al., 1997, Ishigaki et al., 1996 and Shinkai et al., 1998) remettent en cause ce type d'association.

Une méta-analyse plus récente combinant à la fois les études cas-témoins et les études familiales du T102C dans la schizophrénie conclut à des résultats plus nuancés (Abdolmaleky et coll., 2004). Les auteurs retrouvent une association positive entre l'allèle C et la schizophrénie en particulier dans les populations Européennes (OR=1.2 [1.1-1.3]). Il existe, toutefois, une grande hétérogénéité entre les populations Asiatiques et Européennes suggérant qu'un mélange de ces deux types de populations n'est pas judicieux. A noter, que les études familiales ne sont pas concluantes quant à une transmission significativement plus marquée pour l'allèle du polymorphisme T102C du récepteur 5-HT_{2A} (Abdolmaleky et coll., 2004). Ces observations semblent être confirmées par une étude Russe incluant plus de 900 sujets et leurs apparentés au premier degré (Golimbet et coll., 2007).

L'hétérogénéité de la schizophrénie peut expliquer la faiblesse de ces résultats. La pharmacogénétique, circonscrit les études génétiques au symptôme « bonne ou mauvaise réponse aux traitements ». Dans ce domaine, les études concernant le polymorphisme T102C sont nombreuses mais disparates. L'équipe d'Arranz, en 1995, rapporte qu'il existe une association entre le polymorphisme 102T/C du gène codant pour le récepteur 5-HT_{2A} et la réponse clinique à la Clozapine chez les patients schizophrènes (les patients au génotype homozygote C102/C102 furent significativement plus mauvais répondeurs que les patients au génotype homozygote T102/T102 ou hétérozygote C102/T102). Ce résultat ne fût cependant pas confirmé par l'équipe de Nothen (1995), Nimgaonkar (1995), Masellis (1998) et celle de Malhorta (1996). Toutefois, une méta-analyse menée par Arranz et ses collaborateurs (1998) regroupant ces différentes études évoque l'implication de l'allèle C dans la mauvaise réponse à la clozapine (OR=1.36). Le risque semble particulièrement marqué quand on considère les sujets les plus

mauvais répondeurs (OR=2.42). Depuis cette méta-analyse, d'autres études ont suivi avec des résultats négatifs (Lin et coll., 1999 ; Pae et coll., 2005 ; Penas-Lledo et coll., 2007) et positifs (Yu et coll., 2001 ; Lane et coll., 2002). Les sujets traités par clozapine et homozygotes CC pour le polymorphisme T102C semblent arborer de plus grandes amplitudes de l'onde N100 (Yu et coll., 2001). A l'inverse des résultats publiés, l'équipe de Lane (2002), retrouve une association positive entre l'allèle C et une meilleure réponse à la risperidone. Notons que cette étude concerne une population Chinoise pouvant expliquer de tels résultats.

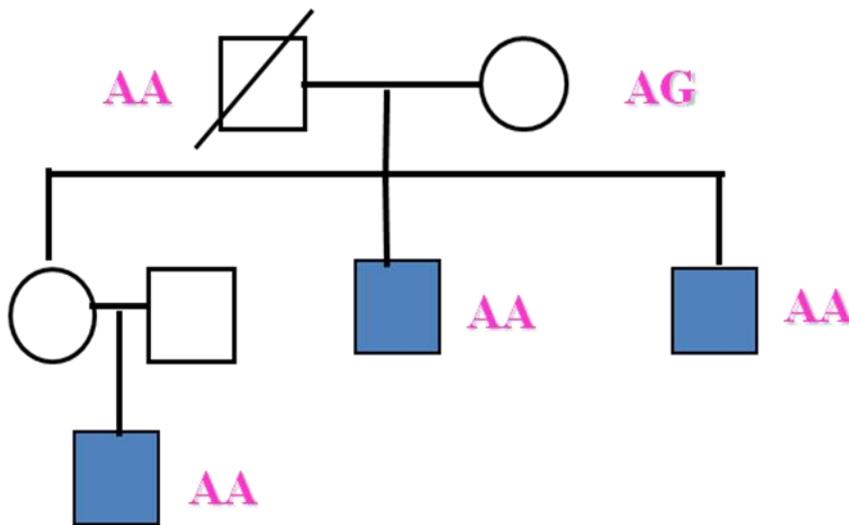
Joober et collaborateurs (1999) retrouvent une association positive entre l'allèle C du polymorphisme T102C et la mauvaise réponse aux neuroleptiques conventionnels incluant un sous-groupe de patients au plus mauvais pronostic définis par le sexe masculin et un âge de début plus précoce. Enfin, une étude menée chez 94 Finlandais conclut que les femmes porteuses du génotype CC répondent moins favorablement à l'halopéridol (Anttila et coll., 2007). Remarquons que ces deux dernières études concernent les sujets traités par neuroleptiques classiques dont le tropisme pour les récepteurs 5-HT_{2A} est quasiment nul, ce qui veut probablement dire que le polymorphisme T102C du récepteur 5-HT_{2A} définit un sous groupe de patients réfractaires. Notons deux études positives (Tan et coll., 2001 ; Segman et coll., 2001) et une négative entre l'allèle C et les dyskésies tardives (Basile et coll., 2001) (tableau 6).

Une des autres hypothèses soulevée à ces résultats disparates est que le polymorphisme T102C est un déséquilibre de liaison avec un polymorphisme fonctionnel pouvant contribuer de façon plus évidente à la réponse aux traitements. Ainsi, si le polymorphisme 1438A/ G de la région promotrice est en déséquilibre complet de liaison avec le T102C (Spurlock et coll., 1998), son association avec la schizophrénie reste contradictoire (Spurlock et coll., 1998 ; Mitiushina et coll., 2003 ; Ohara et coll., 1999). On retrouve une association positive avec d'autres troubles psychiatriques comme les troubles dépressifs, les TOC et les troubles des conduites alimentaires (Bondy et al 2000, Choi et al 2004, Frisch et al 1999, Frisch et al 2000, Gorwood et coll., 2002, Kipman et coll., 2002 ; Bonnier et coll., 2002 ; Jansson et al 2003, Lerer et al 2005, Walitza et al 2002 and Williams et al 1997).

Le gène du récepteur 5-HT_{2A} comprend trois exons et deux introns couvrant 20 kb (Chen et al 1992 and Sparkes et al 1991). Le promoteur du gène du récepteur 5-HT_{2A} comprend quatre sites d'initiation transcriptionnelle (Zhu et al 1995). Plusieurs polymorphismes (SNP) ont été identifiés dans la région régulatrice (-1438A/G, -1420C/T, -783A/G, -1438A/G et -1420C/T) situés en aval du promoteur (Cargill et al 1999, Cusin et al 2002 and Spurlock et al., 1998). Le SNP -1438A/G semble être fonctionnel puisqu'il affecte l'activité du promoteur selon une étude (Parsons et coll., 2004). En effet, l'allèle A semble augmenter l'activité du promoteur seulement au niveau des cellules exprimant les récepteurs 5-HT_{2A} (Parsons et coll., 2004). Toutefois, selon une autre étude, l'interaction épistatique entre les allèles -1438G et le -783G, eux-mêmes en déséquilibre de liaison, semble être nécessaire pour affecter l'activité transcriptionnelle du récepteur 5-HT_{2A} (Myers et coll., 2007).

La première étude pharmacogénétique testant le polymorphisme -1438A/G et la réponse à la clozapine fut celle d'Arranz et ses collaborateurs (Arranz et coll.,

1998). Reprenant un échantillon précédent et un échantillon indépendant, les auteurs montrent que les sujets homozygotes pour l'allèle G-1438 sont plus mauvais répondeurs à la clozapine que les autres patients (Arranz et coll., 1998). Pour notre part, nous avons étudié chez une famille (deux frères et leur neveu) concordants pour une mauvaise réponse aux neuroleptiques et une bonne réponse à la clozapine, le polymorphisme génétique -1438A/G. Les trois membres de cette famille sont concordants pour ce polymorphisme (génotype AA) et la très bonne réponse à la clozapine.

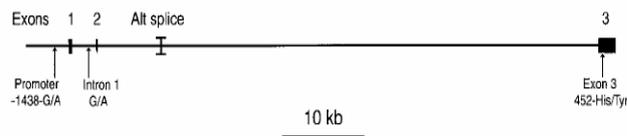


 Schizophrénie résistante, efficacité de la clozapine chez trois membres de la même famille

Une autre étude a été menée chez 63 sujets schizophrènes Turques, traités par risperidone et évalués à deux mois de traitement (Herken et coll., 2003). Cette étude montre que les sujets homozygotes AA répondent plus favorablement à la risperidone que les sujets AG ou GG selon les scores obtenus à la BPRS ou à la SANS. De même, les sujets homozygotes AA arborent plus de symptômes extrapyramidaux que les autres sujets. Enfin, une étude américaine testant 41 sujets traités par olanzapine, montre que les sujets homozygotes AA exhibent deux fois moins de symptômes négatifs que les autres sujets (Ellingrod et coll., 2003). Finalement, il apparaît que les doses moyennes d'antipsychotiques ne semblent pas corrélées à ce polymorphisme génétique selon une autre étude (Ohara et coll., 1999).

Enfin, notons que ce polymorphisme a été testé dans trois études quant au risque de développement de dyskinésies tardives avec des résultats inconsistants (Basile et coll., 2001 ; Segman et coll., 2001). L'équipe de Segman montre que les sujets porteurs d'une ou deux copies de l'allèle G arborent significativement plus de mouvements anormaux (en particulier au niveau du tronc) avec une incapacité fonctionnelle secondaire plus notable que les sujets non porteurs. Tandis que l'étude de Basile et collaborateurs portant sur un échantillon de 136 sujets intolérants aux neuroleptiques conventionnels, ne retrouve pas d'association positive du polymorphisme -1438A/G du récepteur 5-HT_{2A} avec les dyskinésies tardives (Basile et coll., 2001) (tableau 6). Enfin, notons l'analyse d'un troisième polymorphisme testé du gène du récepteur 5-HT_{2A} : le His452Tyr avec deux associations positives quant à la réponse à la clozapine (Arranz et coll., 1996 ;

Masellis et coll., 1998). Toutefois, le nombre de réplifications négatives semble plus important (Nothen et coll., 1995 ; Mamelles et coll., 1995 ; Malhorta et coll., 1996 ; Jonsson et coll., 1996 ; Lin et coll., 1999). Même si une méta-analyse plaide en faveur du rôle du variant Tyr dans la réponse à la clozapine avec un odds ratio important (OR=5.55) (Arranz et coll., 1998), il est intéressant de noter que ce variant s'accompagne d'une diminution du relargage de calcium et d'une baisse d'activation des phospholipases C et D affectant le signal neuronal et donc la probable efficacité des antipsychotiques (Reist et coll., 2004 ; Hzelwood et coll., 2004). A nouveau, Arranz et collaborateurs, en 2000, sur un échantillon plus large, et testant une douzaine de gènes codant pour les récepteurs bloqués par la clozapine, mettent en évidence le fort pouvoir prédictif de certains polymorphismes génétiques du récepteur 5-HT_{2A}, la connaissance de deux polymorphismes, en particulier contribuerait à prédire à 76% les chances de succès du traitement.



Structure génomique du récepteur (*selon Veensta-Vanderweele et coll., 2002*)

Tableau 6. Récepteurs sérotoninergiques et pharmacogénétique (selon Arranz et coll., 2007)

5-HT_{2A}				
Arranz et coll., 1995	102-T/C	149 Caucasiens	sujets CC et mauvaise réponse clozapine	p=0.0001
Nothen et coll., 1995	102-T/C	146 sujets Allemands	pas d'association avec réponse clozapine	ns
Masellis et coll., 1995	102-T/C	126 Caucasiens et Afro-Américains	pas d'association avec réponse clozapine	ns
Malhorta et coll., 1996	102-T/C	70 sujets Américains	pas d'association avec réponse clozapine	ns
Arranz et coll., 1998	102-T/C	Méta-analyse 733 Caucasiens	CC et mauvaise réponse clozapine	p<0.001
Lin et coll., 1999	102-T/C	97 sujets Chinois vs 101 Contrôles	pas d'association avec réponse clozapine	ns
Joaber et coll., 1999	102-T/C	102 sujets Caucasiens	CC et mauvaise réponse clozapine	p=0.03
Yu et coll., 2001	102-T/C	99 sujets Chinois	CC et plus grande amplitude N100 sous clozapine	p=0.003
Lane et coll., 2002	102-T/C	100 sujets Chinois	CC et réponse à la risperidone	p=0.02
Arranz et coll., 1998	-1438-G/A	274 sujets Caucasiens	GG et bonne réponse clozapine	p=0.0006
Arranz et coll., 1996	His452Tyr	153 sujets Caucasiens	Tyr/Tyr et mauvaise réponse clozapine	p=0.02
Malhorta et coll., 1996	His452Tyr	70 sujets Américains	pas d'association positive avec réponse clozapine	ns
Masellis et coll., 1998	His452Tyr	144 Américains caucasiens et 41 origines ethnique ≠	allèle Tyr et mauvaise réponse clozapine	p=0.01
Arranz et coll., 1998	His452Tyr	Méta-analyse 676 Caucasiens	allèle Tyr et mauvaise réponse clozapine	p=0.008
Nothen et coll., 1995	Thr25Asn	146 sujets Allemands	pas d'association positive avec réponse clozapine	ns

(selon Arranz et coll., 2007)

I-F-3/f Polymorphismes des gènes du récepteur 5-HT_{2C}, 5-HT₆ et 5-HTT

La substitution en position 68 du récepteur 5-HT_{2C} d'une cysteine par une serine pourrait altérer structurellement le récepteur (Lappalainen et coll., 1995) ce que semble confirmer l'étude des variations de l'affinité pour le mPcP du récepteur 5-HT_{2C} selon ses polymorphismes génétiques (Goldman et coll., 1995). Cependant, une étude plus récente ne semble pas tirer les mêmes conclusions puisque sa fonctionnalité semble être mise en cause (Fentress et coll., 2005). De fait, l'équipe de Sodhi, en 1995, retrouve une forte corrélation entre la réponse clinique à la Clozapine et la présence d'une serine sur l'un des allèles tandis que deux autres études montrent une association positive entre ce polymorphisme et la réponse à la clozapine (Arranz et coll., 2000) ou à l'amélioration des symptômes négatifs (Reynolds et coll., 2005). Un autre polymorphisme (-759C/T) situé dans la région promotrice semble la transcription du dit récepteur (Buckland et coll., 2005).

Pour le récepteur 5-HT_{1A}, le polymorphisme -1019C/G semble associé à une amélioration des symptômes négatifs sous antipsychotiques (Reynolds et coll., 2006).

Le variant allélique du récepteur 5-HT₆ (T267C) semble associé chez les patients Chinois à la réponse thérapeutique à la clozapine ou à la risperidone (Yu et coll., 1999 ; Lane et coll., 2004).

Le polymorphisme de répétition fonctionnel de la région promotrice du transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR) semble associé à la réponse à la clozapine (Arranz et coll., 2000) avec toutefois deux autres résultats négatifs menée dans des populations Caucasiennes (Arranz et coll., 2000 ; Kaiser et coll., 2001 ; Dubertret et coll., 2005) et Chinoises (Tsai et coll., 2000) (tableau 6).

Tableau 6. Récepteurs sérotoninergiques et pharmacogénétique (selon Arranz et coll., 2007)

5-HT_{2c}				
Sodhi et coll., 1995	Cys23Ser	162 sujets Caucasiens	allèle Ser et bonne réponse clozapine	p=0.005
Rietschel et coll., 1999	Cys23Ser	152 sujets Allemands	pas d'association positive avec réponse clozapine	ns
Arranz et coll., 2000	VNTR	200 sujets Caucasiens	allèle court et meilleure réponse clozapine	p=0.04
Reynolds et coll., 2005	-759-T/C	117 sujets Chinois	allèle C et meilleure réponse risperidone ou chlorpromazine	p<0.05
5-HT_{3A}				
Guttierrez et coll., 2002	178-C/T et 1596-A/G	266 Caucasiens	pas d'association avec réponse clozapine	ns
5-HT_{3B}				
Guttierrez et coll., 2002	répétition CA	266 Caucasiens	pas d'association avec réponse clozapine	ns
5-HT_{5A}				
Birkett et coll., 2000	-19-G/G et 12-A/T	269 Caucasiens	pas d'association avec réponse clozapine	ns
5-HT₆				
Yu et coll., 1999	267-T/C	99 Chinois	sujets TT meilleurs scores BPRS clozapine	p=0.04
Masellis et coll., 2001	267-T/C	173 Américains	pas d'association avec réponse clozapine	ns
Lane et coll., 2004	267-T/C	123 Chinois	sujets TT et meilleure réponse risperidone à 6 semaines	p<0.01
5-HTT				
Arranz et coll., 2000	LPR	200 Caucasiens	allèle court et mauvaise réponse clozapine	p=0.04
Tsai et coll., 2000	LPR	90 Chinois et 104 contrôles	pas d'association avec réponse clozapine	ns
Arranz et coll., 2000	LPR et VNTR	266 Caucasiens	pas d'association avec réponse clozapine	ns
Kaiser et coll., 2001	LPR et VNTR	684 Caucasiens	pas d'association avec réponse clozapine	ns

I-F-3/g Système glutaminergique

Les études dans ce domaine restent sous exploitées. Toutefois, dans une étude, on retrouve une association positive entre l'amélioration des symptômes négatifs avec six polymorphismes du récepteur GRM3 (Bishop et coll., 2005). Tandis qu'une équipe Chinoise retrouve une association positive entre deux polymorphismes du récepteur NMDA1 (GRIN2B) et les doses plasmatiques de clozapine (Chiu et coll., 2003) (tableau 7).

I-F-3/h Récepteurs histaminiques H1 et H2

Il n'existe pas d'association positive entre le polymorphisme de ces deux récepteurs et la réponse à la clozapine selon deux échantillons indépendants (Mancama et coll., 2002 ; Arranz et coll., 2000) (tableau 7).

I-F-3/i Récepteurs muscariniques

Il n'existe pas d'association positive à notre connaissance avec les gènes de ces récepteurs.

I-F-3/j Gènes de régulation neuro-développementale

Chez les rats traités par risperidone ou olanzapine, on retrouve une augmentation des ARN messagers de la COMT (Catecholamine-O-Methyl-Transférase, enzyme responsable de la dégradation de la dopamine et limitant sa disponibilité) dans le cortex frontal (Chen et coll., 2007). Il semblait donc tout à fait intéressant de considérer le polymorphisme fonctionnel Val158Met comme gène candidat intéressant dans les études pharmacogénétiques. Trois études semblent montrer un lien entre l'allèle à faible méthylation et une meilleure réponse aux traitements, qu'ils soient neuroleptiques ou antipsychotiques (Weickert et coll., 2004 ; Antilla et coll. ; 2004 ; Woodward et coll., 2007 ; Bertolino et coll., 2004). Toutefois, la signification biologique de telles associations reste inconnue car l'allèle Met s'accompagne théoriquement d'une accumulation dopaminergique avec une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques (Arranz et coll., 2007) (tableau 7).

Les polymorphismes du gène de la neurotensine (VNTR et polymorphisme silencieux de substitution 3020-T/C) ne semblent pas être associés à la qualité de la réponse à la clozapine (Huezo-Diaz et coll., 2004).

Alors que le gène de la P-glycoprotéine transmembranaire (MDR1 ou ABCB₁) impliquée dans la régulation, la distribution et l'élimination des xénobiotiques au niveau de la barrière hémato-encéphalique pourrait constituer un gène intéressant

dans les études de pharmacogénétique. Ainsi, deux études indépendantes montrent que deux polymorphismes du MDR1 (2677-T/T et 3455-T/T) semblent associés à une meilleure réponse aux traitements (olanzapine et brompéridol) et à une amélioration cognitive notable (Bozina et coll., 2006 ; Yasui-Furukori et coll., 2006) (tableau 7).

Une étude Finlandaise isolée montre que l'allèle T du gène de la neuroréguline (NGR1) est associé à une moins bonne réponse aux neuroleptiques conventionnels (Kampman et coll., 2004) (tableau 7).

Le gène du BDNF est considéré comme un gène candidat dans la schizophrénie toutefois, les études pharmacogénétiques testant les gènes du BDNF (val66met, G196A et C270T) demeurent marginales ou négatives (Antilla et coll., 2005 ; Krebs et coll., 2000 ; Hong et coll., 2003) (tableau 7).

Le polymorphisme fonctionnel (G-308A) de la région promotrice de la cytokine TNF α semblerait prédire la réponse aux antipsychotiques (Zai et coll., 2006). Ainsi, les sujets américains porteurs de deux copies de l'allèle A présentent une meilleure réponse au terme des six mois de l'étude (Zai et coll., 2006) avec toutefois une réplique négative (Tsai et coll., 2003).

Tableau 7. Autres récepteurs et pharmacogénétique (selon Arranz et coll., 2007)

Auteurs	polymorphisme étudié	échantillon	phénotype étudié	résultats
Récepteurs α adrénergiques				
<i>ADRA1A</i>				
Bolonna et coll., 2000	Arg492Cys	289 Caucasiens	pas d'association avec réponse clozapine	ns
<i>ADRA2A</i>				
Tsai et coll., 2001	-1291-C/G	97 Chinois	pas d'association avec réponse clozapine	ns
Bolonna et coll., 2000	-1291-C/G et -261-G/A	289 Caucasiens	pas d'association avec réponse clozapine	ns
<i>ADRA2C</i>				
De Luca et coll., 2005	21pb Ins/Del	57 Américains	pas d'association avec réponse clozapine	ns
Récepteurs Histaminiques				
Mancama et coll., 2002	H117-C/T, -974-C/T, -1023-A/G et -1536-G/C H2-294-A/G, -592-A/G, -1018-G/A et -1077-G/A	158 Caucasiens	H2-1018-G/A et réponse clozapine	p=0.03
Récepteurs Glutaminergiques				
Bishop et coll., 2005	GRM3 : 6 SNP	42 Caucasiens	amélioration significative des symptômes négatifs sous olanzapine (++ : CC pour rs274622)	p < 0.001
Hong et coll., 2003	GRIN2B : 2664-C/T	100 Chinois	pas d'association avec réponse clozapine	ns
COMT				
Weickert et coll., 2004	Val-158-Met (rs4680) rs165599; rs737865; rs2097603	20 Américains	Met/Met et amélioration mémoire de travail sous tt	p=0.01
Anttila et coll., 2004	Val-158-Met	94 Finlandais 86 Américains et Afro-	Met/Met meilleure réponse neuroleptiques Met/Met et Val/Met amélioration cognitive sous clz (6	p=0.005
Woodward et coll., 2007	Val-158-Met	Américains	mois)	p<0.01
Bertolino et coll., 2004	Val-158-Met	30 Italiens	Met/Met et amélioration mémoire de travail et Σ (-) sous olanzapine	p<0.05
NEUROTENSINE				
Huezo-Diaz et coll., 2004	VNTR et 3020-T/C du NTSR1	196 Caucasiens	pas d'association avec réponse clozapine	ns
BDNF				
Anttila et coll., 2005	196-G/A et 270-C/T	94 Finlandais	pas d'association réponse neuroleptiques	ns
Krebs et coll., 2000	VNTR	88 Français et 52 contrôles	Excès 172-176pb chez répondeurs neuroleptiques	p=0.04
Hong et coll., 2003	Val166Met	93 Chinois, 198 contrôles	pas d'association avec réponse clozapine	ns
Glycoprotéine P-transmembranaire MDR1 (ABCI)				
Takao et coll., 2006	2677-A/T et 3435-C/T	100 Japonais	pas d'association	ns
Bazina et coll., 2006	2677-A/T et 3435-C/T	123 femmes Croatie vs 123 C	2677-T/T et 3435-T/T et meilleure réponse olanzapine	p=0.03 et p=0.07
Yasui-Furukari et coll., 2006	2677-A/T et 3435-C/T	33 Japonais	(-) brompéridol mais 3435-C/T et symptômes cognitifs	p<0.05

I-F-3/k Récepteurs au cannabis et pharmacogénétique

On rapporte qu'entre 20 et 40% des patients psychotiques consomment du cannabis (Grech et coll., 1998 ; Duke et coll., 2001). Ces taux semblent moins importants dans les zones rurales (entre 4 et 7%) (McReadie, 2002). La plupart des études épidémiologiques montrent que les patients schizophrènes consomment jusqu'à deux fois plus de cannabis que dans la population générale (Regier et coll., 1990, Hall et Degenhardt, 2000 ; Van Os et coll., 2002). Deux études rétrospectives, d'abord celle de Hambrecht et Häfner (1996), rapporte qu'un tiers des patients a consommé des toxiques l'année précédent le développement de la schizophrénie tandis qu'un autre tiers a commencé à consommer du cannabis après l'apparition des premiers troubles (Hambrecht et Häfner, 1996). Ensuite l'équipe de Cantwell montre que chez les 168 patients étudiés, 37% d'entre eux a usé de toxiques et d'alcool avant l'émergence de la schizophrénie (Cantwell et coll., 1999).

Dans une large étude incluant 1000 sujets néo-zélandais âgés entre 18 et 35 ans, parmi les 40% des sujets consommant du cannabis, 15% d'entre eux présentent des symptômes psychotiques (Thomas, 1996). Dans une étude allemande incluant 36000 soldats, parmi les 5000 sujets consommant du cannabis, 14% d'entre eux présentent des symptômes psychotiques (Tennant et coll., 1972). L'équipe de Van Os testant plus de 4000 sujets pendant trois ans montre que les sujets consommateurs de cannabis ont un risque 2.8 fois plus important de développer des symptômes psychotiques que les non consommateurs (Van Os et coll., 2002). Chez les patients présentant des symptômes prépsychotiques, ce risque est multiplié par 24.2. Dans cette étude, plus de 50% des épisodes psychotiques peuvent être expliqués par la consommation de cannabis (Van Os et coll., 2002). Ainsi, de nombreuses études plaident en faveur d'un rôle « gâchette » du cannabis quant au risque de schizophrénie.

L'étude suédoise concernant plus 50 000 conscrits étudiés pendant environ 27 ans montre que les jeunes hommes ayant consommé plus de 50 fois du cannabis ont un risque 6.7 fois plus important d'être hospitalisé pour une décompensation psychotique ou schizophrénique (Zammit et coll., 2002). Parmi les 272 patients hospitalisés pour un premier épisode schizophrénique, on retrouve deux fois plus de consommation de cannabis parmi ces patients comparativement aux sujets contrôle. De plus, 60% d'entre eux consomment en moyenne 4.5 ans avant l'apparition des troubles (Hambrecht et coll., 1996 ; Häfner et coll., 1991 ; Häfner et coll., 1998 ; Bühler et coll., 2002). Les sujets consommateurs semblent par ailleurs présenter des âges de début plus précoce que les non consommateurs. Toutefois, il semblerait qu'un sous-groupe de patients consommerait afin de contrecarrer certains symptômes prépsychotiques (Hambrecht et coll., 1996 ; Dixon et coll., 1990 et 1991).

Pour Smit et coll., excluant les effets confondants des autres substances consommées, le cannabis augmente le risque de schizophrénie même si l'automédication n'est pas exclue (Smit et coll., 2004). Notons qu'une étude Française menée chez de jeunes étudiants montre que les sujets à haut risque de développement de psychose et consommant du cannabis rapportent plus souvent

des perceptions et impressions anormales que les autres étudiants (Verdoux et coll., 2003). Par contre, ils ne retrouvent pas d'augmentation de la consommation chez les sujets présentant des symptômes psychotiques remettant ainsi en cause l'hypothèse d'une automédication du cannabis (Verdoux et coll., 2003).

Une étude Néo-Zélandaise a tenté de savoir si la consommation de cannabis s'accompagne d'un risque accru de développer une schizophrénie à l'âge adulte incluant ainsi 1037 adolescents (Arseneault et coll., 2002). La consommation de cannabis à l'âge de 15 ans augmente significativement (4.5 fois) le risque de schizophrénie au-delà de 26 ans.

Ces données semblent être confirmées dans une étude longitudinale avec des sujets suivis de la naissance jusqu'à l'âge de 21 ans (Fergusson et coll., 2003). Le risque est majeur à l'âge de 18 ans (3.7 fois) et moins marqué à l'âge de 21 ans. Dans une revue de la littérature, Arseneault et ses collaborateurs, reprenant cinq études longitudinales, ont tenté d'établir un lien temporel entre la consommation de cannabis et la schizophrénie (Arseneault et coll., 2004). Cette étude plaide en faveur d'un lien causal entre la consommation de cannabis et le risque de schizophrénie ou de troubles schizophréniformes futurs (OR groupé=2.34) (Arseneault et coll., 2004).

Toutefois, d'autres auteurs sont plus nuancés et estiment que s'il existe un lien causal entre la prise de cannabis et le risque de schizophrénie, dans ce cas l'incidence du trouble aurait augmenté parallèlement à l'augmentation de la consommation (Degenhart et Hall., 2002). On peut supposer que le cannabis n'est pas une cause potentielle de la schizophrénie mais y contribue chez les patients particulièrement vulnérables notamment génétiquement (Drewe et coll., 2004). Notons que les sujets schizophrènes consommateurs présentent des rechutes plus fréquentes et plus précoces (Linszen et coll., 1994 ; Martinez-Arevalo et coll., 1994), sont plus résistants aux traitements et échouent plus souvent aux programmes de réhabilitation (Cantwell et coll., 2004).

Le système cannabinoïde interagit avec de nombreux neurotransmetteurs principalement la dopamine, les systèmes opioïde, gabaergique, glutaminergique et cholinergique (Ameri, 1999).

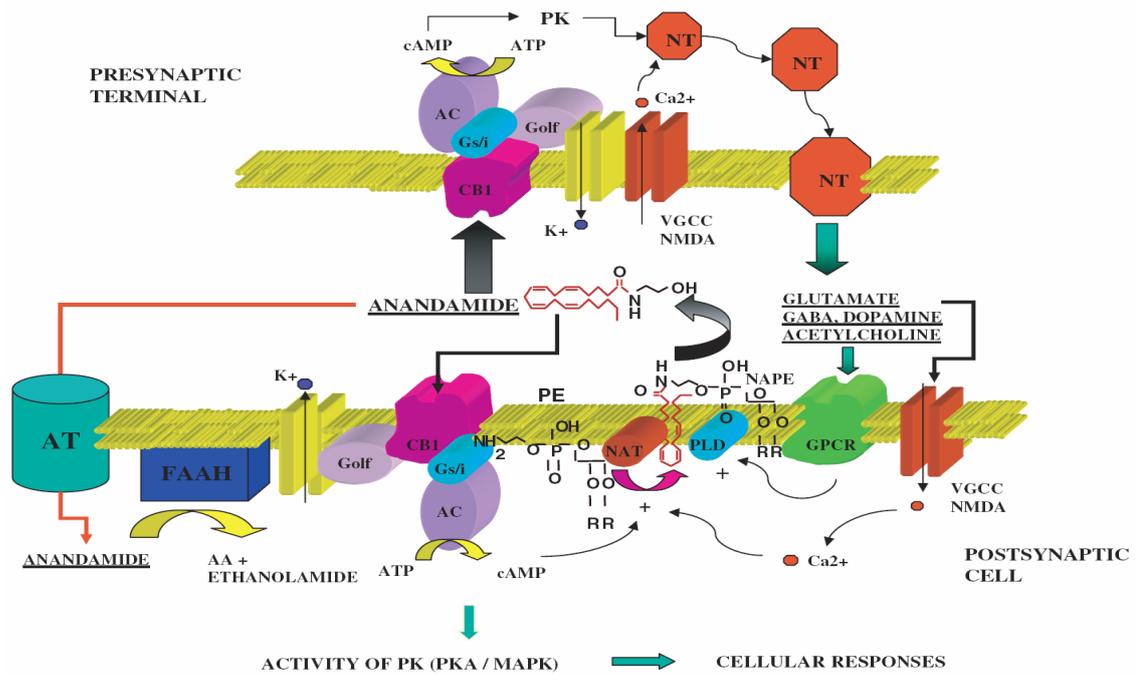
Les études en PET-scan et en SPECT montrent que les consommateurs réguliers de cannabis présentent une moindre activité cérébrale au niveau des régions frontales, pariétales et occipitales alors que l'administration aiguë de cannabis s'accompagne d'une augmentation de l'activité cérébrale au niveau frontal et des ganglions de la base (Wilson et coll., 2000 ; Volkow et coll., 1991 et 1996). Toutefois, la consommation de cannabis ne semblerait pas s'accompagner d'anomalies morphologiques cérébrales comme en témoignent de nombreuses études (Block et coll., 2000 ; Matochik et coll., 2005 ; Tzilos et coll., 2005). Cependant, les études d'imagerie fonctionnelle montrent des anomalies au niveau du cortex cingulaire antérieur et préfrontal dorsolatéral durant la tâche discriminatoire du test de Stoop (Gruber et coll., 2005). Les études demeurent rares et souvent testées chez des sujets sains avec des critères d'inclusion variables rendant difficile l'interprétation des résultats (Quickfall et Crockford, 2006).

Les études post-mortem réalisées chez les patients schizophrènes (s'aidant d'un radioligand sélectif des récepteurs cannabinoïdes) montre une augmentation de la

densité de ces récepteurs au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral et ce de manière indépendante à la consommation récente de cannabis (Dean et coll., 2001). Le même auteur, testant cette fois-ci l'activité du transporteur de la dopamine chez les patients schizophrènes ayant consommé du cannabis (Dean et coll., 2003) ne retrouve pas de différence d'affinité entre les sujets schizophrènes et les sujets contrôles consommateurs de cannabis. Une autre étude, utilisant un autre radioligand plus sélectif des récepteurs au cannabis, montre une augmentation significative de l'affinité de ce dernier (plus de 64%) au niveau du cortex cingulaire antérieur (Zavitsanou et coll., 2004). Le cortex cingulaire antérieur est impliqué dans la motivation et l'attention, fonctions altérées chez les patients qui consomment du cannabis (Zavitsanou et coll., 2004).

L'amandamide (*N*-arachidonylethanolamine) et le 2-AG (2-arachidonyleglycérol) sont des dérivés cannabinoïdes endogènes et agissent sur les récepteurs au CB₁ (Devane et coll., 1992 ; Mechoulam et coll., 1995). Les concentrations d'amandamide semblent élevées dans le LCR des patients schizophrènes : jusqu'à huit fois plus importantes même lors des premiers épisodes psychotiques (Leweke et coll., 1999 ; De Marchi et coll., 2003 ; Giuffrida et coll., 2004). On peut penser que l'augmentation de l'amandamide est le reflet d'un dysfonctionnement dopaminergique. Effectivement, l'administration de neuroleptiques conventionnels normalise les taux d'amandamide dans le LCR des patients (Giuffrida et coll., 2004).

Toutefois, une autre étude montre que les sujets qui consomment plus de 20 fois dans leur vie du cannabis exhibent des taux d'amandamide moins élevés que les faibles consommateurs (<5 fois) ce qui laisse supposer qu'à terme, le cannabis semble entraîner une baisse de régulation de l'amandamide (Leweke et coll., 2007). Ces données semblent confirmées par les études animales (Di Marzo et coll., 2000). Cependant, la prise de cannabis semble s'accompagner d'une augmentation de la densité des récepteurs CB₁ au niveau du putamen (Dean et coll., 2001). Les études animales montrent au contraire une baisse de récepteurs CB₁ après l'administration répétée de cannabis (Breivogel et coll., 1999).



Voies de synthèse, de dégradation et actions cellulaires de l'anandamide. *D'après De Fonseca et coll., 2005*

Les récepteurs au cannabis sont couplés aux protéines G (CB₁ et CB₂) qui partagent certaines homologies avec les récepteurs aux opioïdes. Le récepteur CB₁ a été le premier identifié et cloné et semble localisé préférentiellement au niveau des terminaisons neuronales (centrales et périphériques), du système reproductif, de certaines glandes et du système circulatoire (Devane et coll., 1988; Howlett *et coll.*, 1990 ; Herkenham et coll., 1991; Wagner et coll., 1997 ; Batkai et coll., 2001).

Le récepteur CB₂ est essentiellement localisé au niveau des organes lymphoïdes avec une expression marquée au niveau des lymphocytes B, plus modérée au niveau de monocytes et des polynucléaires neutrophiles et modeste au niveau des lymphocytes T (Munro et coll., 1993; Galiègue et coll., 1995; Piomelli, 2003).

Les études pharmacologiques révèlent l'existence d'autres cibles cannabinoïdes notamment les récepteurs vanilloïdes (Zygmunt et coll., 1999) ainsi que deux autres types de récepteurs dits 'CB-like', localisés pour l'un au niveau vasculaire et pour l'autre au niveau des terminaisons glutaminergiques (Hajos et coll., 2001 ; Howlett et coll., 2002 ; Kunos et coll., 2002). Leur rôle précis n'est toutefois pas identifié (De Fonseca et coll., 2005).

Les récepteurs au cannabis, en particulier les récepteurs CB₁ arborent des propriétés uniques. On retrouve ainsi une homologie (97–99%) de la séquence des acides aminés des récepteurs CB₁ chez l'homme, le rat et la souris (De Fonseca et coll., 2005). L'autre particularité des récepteurs CB₁ est leur remarquable expression cérébrale. Le récepteur CB₁ est couplé aux protéines G avec une densité 10–50 fois plus importante que les récepteurs à la dopamine ou aux opioïdes (Howlett et coll., 1990 ; Herkenham et coll., 1991). L'autre particularité

du récepteur CB₁ est sa plus faible efficacité de transduction c'est à dire que les récepteurs CB₁ sont 7 fois moins habiles à se coupler aux protéines G comparativement aux récepteurs aux opioïdes (Breivogel et coll., 1998 ; Felder and Glass, 1998; Manzanares et coll., 1999).

Ces deux types de récepteurs empruntent le même système de transduction, en effet, en se couplant aux protéines G_i, ils inhibent la formation d'AMPC entraînant une diminution de phosphorylation des protéines kinases A (Devane et coll., 1988; Howlett et coll., 1990), Cependant, d'autres travaux mettent en évidence une inhibition de l'influx calcique et une capacité à rétablir la conductance potassique au niveau cellulaire par les récepteurs au cannabis (Mackie and Hille, 1992 (Mackie et al., 1995 ; Childers and Deadwyler, 1996). Ces particularités physiologiques expliquent probablement leur rôle de modulateurs du relargage de neurotransmetteurs (Schlicker and Kathmann, 2001) mais aussi de plasticité synaptique à court terme (Wilson and Nicoll, 2001). D'autres travaux suggèrent que dans certaines conditions les récepteurs CB₁ peuvent stimuler la production d'AMPC en se couplant aux protéines G_s (Felder et coll., 1998).

La distribution des récepteurs au cannabis fut tout d'abord mise en évidence chez le rat grâce aux techniques d'autoradiographie utilisant un radioligand spécifique [H³]-CP-55,940 (Herkenham et coll., 1991). Ces observations furent validées chez des souris *knock out* pour le récepteur CB₁ chez lesquelles aucun site de fixation pour le [H³]-CP-55,940 n'a pu être mis en évidence (Zimmer et coll., 1999). Plus récemment, des techniques plus spécifiques immunohistochimiques utilisant des anticorps ciblant les régions C ou N-terminales ont permis de cartographier la distribution des récepteurs CB₁ (Egertová et coll., 1998; Pettit et coll., 1998 ; Egertová et Elphick, 2000). Ces études ont révélé que les récepteurs CB₁ sont préférentiellement localisés au niveau des axones et des terminaisons nerveuses tandis qu'ils sont absents au niveau des somas et des dendrites (Iversen et coll., 2003). Le fait que les récepteurs CB₁ soient majoritairement localisés en pré-synaptique plutôt qu'en post-synaptique confirme l'idée que les cannabinoïdes modulent le relargage des neurotransmetteurs.

Chez l'homme et l'animal, le cortex cérébral et en particulier les régions frontales sont riches en récepteurs au CB₁. On retrouve une densité importante de ces récepteurs au niveau des ganglions de la base et du cervelet (Iversen et coll., 2003). Dans les régions limbiques, les récepteurs CB₁ sont préférentiellement localisés au niveau de l'hypothalamus et du cortex cingulaire antérieur. Ces récepteurs sont aussi retrouvés au niveau de l'hippocampe.

La distribution anatomique des récepteurs CB₁ est en miroir avec les régions impliquées dans la schizophrénie (Fritzsche, 2000). Notons que l'absence relative de ces récepteurs au niveau du tronc cérébral peut expliquer la faible toxicité du cannabis consommé à fortes doses.

La distribution régionale des récepteurs CB₁ ne semble pas corrélée aux taux d'amandamide mais plutôt aux taux circulants de l'enzyme de dégradation (FAAH) (Felder et coll., 1996 ; Bisogno et coll., 1999). Par exemple, on retrouve des taux importants de cette enzyme au niveau des régions cérébrales riches en récepteurs CB₁ en particulier au niveau du cervelet et de l'hippocampe où elle

semble, de par sa localisation somato-dendritique post-synaptique, inactiver les cannabinoïdes endogènes libérés dans la synapse (Elphick et Egertová, 2001). La localisation pré-synaptique des récepteurs CB₁ suggère leur rôle de modulateur de la libération des neurotransmetteurs des terminaisons axonales. Des études précoces ont ainsi montré que le THC inhibe la libération d'acétylcholine chez l'animal (Gill et coll., 1970 ; Roth, 1978) mais aussi le système GABAergique, le L-glutamate, la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine. Même si la plupart des études sont animales, de rares études de cerveaux humains semblent confirmer ces observations (Katona et coll., 2000; Schlicker et Kathmann, 2001).

L'administration de THC s'accompagne d'une libération accrue de dopamine au niveau mésolimbique et indirectement d'acétylcholine (Pisanu et coll., 2006) alors que l'utilisation continue de THC provoque chez le rat, entre 7 et 14 jours, une diminution sélective du *turnover* dopaminergique au niveau du cortex préfrontal médial (Verrico et coll., 2003).

Chez le rat, on retrouve une augmentation de l'activité dopaminergique au niveau du noyau accumbens (Chen et coll., 1990). De plus, le THC augmente la synthèse de dopamine et inhibe sa recapture chez le sujet sain (D'Souza et coll., 2004). Ces effets d'augmentation de la biodisponibilité dopaminergique au niveau de la fente synaptique peuvent expliquer les effets psychomimétiques du THC. En effet, les études chez les sujets sains montrent que l'administration intraveineuse de THC peut provoquer des symptômes psychotiques (D'Souza et coll., 2004 ; Koethe et coll., 2006 ; Eimrich et coll., 1997) ou entraîner une altération de la conscience voire des symptômes d'allure prodromale (Koethe et coll., 2006).

D'après une équipe, chez les souris mutantes dépourvus du gène du CB₁, l'activité locomotrice spontanée est augmentée et ne répond pas à l'administration de cannabinoïdes (Ledent et coll., 1999). Tandis qu'un autre équipe montre que ces mêmes souris (Zimmer et coll., 1999 ; Steiner et coll., 1999) arborent une mortalité plus élevée avec une locomotion spontanée plus réduite. Tout comme les bloqueurs des récepteurs dopaminergiques D₂, la stimulation des récepteurs CB₁ affecte l'activité motrice. Ainsi, l'administration d'agonistes CB₁ chez le sujet sain s'accompagne d'un déficit au niveau des tâches motrices (Yesavage et coll., 1985 ; Wilson et coll., 1994). L'administration systématique s'accompagne d'ataxie et de catalepsie chez les rats avec un effet dose-dépendant (Chaperon et Thiebot, 1999). De plus, l'injection intra-striatale d'agonistes cannabinoïdes dans le striatum s'accompagne d'une immobilité (Gough et Olley, 1978). Notons, que les récepteurs D₂ et CB₁ sont co-localisés au niveau du striatum (Herman et coll., 2002) et il a été montré que la catalepsie induite par le raclopride (un antagoniste D₂) est accentuée par les agonistes cannabinoïdes (Anderson et coll., 1996).

De fait, le THC semble exacerber la catalepsie chez le rat après l'administration d'halopéridol (Marchese et coll., 2003). Cet effet semble d'ailleurs être médié par les récepteurs CB₁ (et non pas D₂) puisque l'administration d'un antagoniste cannabinoïde (SR141716A) semble annuler l'effet aggravant du THC de la catalepsie induite par l'halopéridol chez le rat selon la même étude. Tandis que l'administration d'agonistes D₂ annule la catalepsie induite par l'halopéridol et l'association halopéridol-THC.

Il est par ailleurs intéressant de noter que la co-administration de THC annule la catalepsie induite par la clozapine. Un effet attribué dans la littérature à un blocage des récepteurs muscariniques M1, sérotoninergiques 5-HT_{2A/2C} et adrénergique α_2 . L'administration d'agonistes CB₁ pourrait altérer la libération de sérotonine (Egashira et coll., 2002, Nakasi et coll., 2000).

Ces données semblent corroborer les données cliniques qui montrent que dans les psychoses induites par le cannabis, l'halopéridol et l'olanzapine sont également efficaces mais les symptômes extrapyramidaux sont plus marqués avec l'halopéridol (Berck et coll., 1999). Il a donc été suggéré de traiter préférentiellement les psychoses induites par le cannabis par la clozapine (Marchese et coll., 2003). L'administration d'agonistes cannabinoïdes pourrait être discriminatoire chez les sujets traités par neuroleptiques conventionnels ou atypiques. Toutefois la prise de cannabis à long terme peut provoquer des remaniements pharmacologiques. En conséquence certains auteurs proposent de tester les agonistes cannabinoïdes en monothérapie chez des sujets schizophrènes résistants même si les premiers résultats sur des cas isolés sont peu concluants.

Une étude antérieure animale montre que les agonistes cannabinoïdes et l'halopéridol diminuent les mouvements stéréotypés chez le rat et augmentent les taux de prolactine (Zuardi et coll., 1991). Toutefois, à l'instar de l'halopéridol, les agonistes cannabinoïdes à fortes doses n'entraînent pas de catalepsie, leur conférant un rôle d'antipsychotique atypique (Zuardi et coll., 1991). Toutefois, le même auteur, testant les agonistes cannabinoïdes en monothérapie chez des sujets schizophrènes résistants ne retrouve pas de résultats concluants même s'il existe une très bonne tolérance (Zuardi et coll., 2006).

Ainsi, un antagoniste sélectif du récepteur CB₁ (SR141716) peut diminuer l'hyperactivité provoquée, chez les gerbilles, par des drogues stimulantes comme les amphétamines, la morphine ou le Win 55212-2 connues pour provoquer ou aggraver des symptômes schizophréniques (Poncelet et coll., 1999). De plus cet antagoniste sélectif semble altérer les protéines *fos* et l'expression de la neurotensine de manière comparable aux antipsychotiques atypiques (Alonso et coll., 1999). Les antagonistes sélectifs des récepteurs CB₁ pourraient être contributifs à la prise en charge thérapeutique des patients schizophrènes (Miyamoto et coll., 2005).

Les souris KO C57BL/6 et ICR semblent plus sensibles à une diminution de la locomotion et les comportements stéréotypés provoqués par l'amandamide contrairement aux souris DBA/2 (Onaivi et coll., 2002). Chez ces trois types de souris sauvages l'amandamide provoque une catalepsie. Toutefois une ataxie n'est retrouvée que chez les souris C57BL/6. Toutefois l'absence d'expression du gène du CB₁ chez certaines souris KO ne semble pas liée à l'amandamide, ce qui laisse supposer que les effets centraux cannabomimétiques de l'amandamide ne sont pas liés exclusivement aux récepteurs CB₁ (Onaivi et coll., 2002).

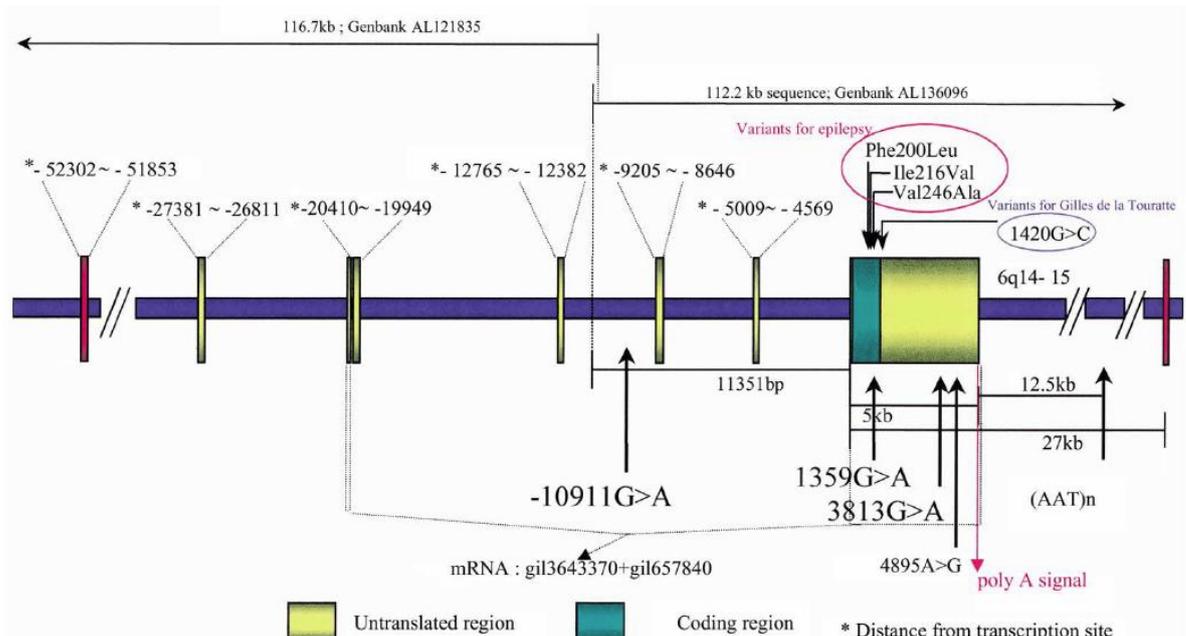
Il est intéressant de noter que les sujets porteurs d'un variant allélique fonctionnel de la COMT augmente le risque de schizophrénie chez les sujets consommateurs (Caspi et coll., 2005). De fait, ces observations ont permis d'évoquer l'hypothèse endocannabinoïde de la schizophrénie (Eimrich et coll., 1997) se traduisant par une hyperactivité du système cannabinoïde à l'origine d'une hyperactivité

dopaminergique et une hypoactivité glutaminergique expliquant les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie (Van Der Stelt, 2003).

Identifié par Gerard et collaborateurs (1991), le gène du récepteur CB₁ est localisé sur la région chromosomique 6q14-15, a été une région impliquée dans la schizophrénie (Cao et coll., 1997; Levinson et coll., 2000; Martinez et coll., 1997) et comprend quatre exons codant pour 472 acides aminés. Le gène du récepteur semble dépourvu d'intron au moins dans sa partie codante et possède une homologie avec le récepteur dopaminergique D1 et surtout le récepteur dopaminergique D2 permettant d'envisager les souris KO du CB₁ comme modèle animal de schizophrénie (Fritzsche, 2000). Toutefois, les détails structurels du gène du récepteur CB1 (CNR1) restent imprécis. Selon deux sources distinctes (Genbank et Aceview), on distingue deux isoformes de l'ADN du CNR1 (1/2 et a/b respectivement). Il semblerait que les formes 2 et b présentent des régions codantes plus courtes (Shire et coll., 1995; Matsuda et coll., 1990; Gerard et coll., 1990; Gerard et coll., 1991).

Pendant la formation de l'ARNm, des événements d'épissage peuvent se faire à des points de jonction différents pour un même gène. Pour certains gènes cet épissage alternatif peut être constitutif parce que plusieurs sites sont en concurrence ce qui donne un mélange d'isoformes (isoformes: toutes les formes différentes produites par les épissages variés d'un même gène) protéiques. Plusieurs marqueurs du CNR1 ont pu être ainsi mis en évidence et associés à des troubles qu'ils soient psychiatriques ou somatiques. On recense plus d'une quarantaine de SNP selon les banques de données utilisées, principalement Celera : <http://www.celeradiscoverysystem.com/index.cfm> et NCBI : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Le plus étudié de ces SNP est la mutation ponctuelle non fonctionnelle 1359A/G du codon 453 située au niveau du quatrième exon (Gadzicki et coll., 1999) et le triplet nucléotidique (AAT)_n dont la position reste imprécise (Dawson et coll., 1995).

Organisation structurelle du gène du récepteur au CB1 (selon Onaivi et coll., 2002)



Une cinquantaine de séquence TAG est localisée au niveau de l'exon 4 tandis qu'on en recense 1 seul au niveau de l'exon 3 et zéro au niveau de l'exon 1. Treize autres TAG sont localisés sur des sites génomiques proches des exons du *Cnr1* (Zhang et coll., 2004). Les travaux de ces auteurs confirment que le SNP A>G situé sur le codon 453 pour une thréonine à 1359 paires de bases du site d'initiation de la transcription est un TAG SNP c'est-à-dire qu'il permet à lui seul d'être représentatif d'un des blocs haplotypiques testés (Zhang et coll., 2004). Un autre TAG SNP situé sur l'exon 4 à 4894 pb du site d'initiation a été décrit (rs806368).

Une étude portant sur une population Européo-Américaine, Afro-Américaine testant 21 SNP, révèle l'existence de plusieurs blocs haplotypiques en déséquilibre de liaison et situés entre la région 5' et une partie de l'intron 2 (voir figure ci-dessous).

Toutefois, on retrouve des différences entre les populations étudiées particulièrement dans la région médiane de l'intron 2. Chez les sujets poly-consommateurs (cannabis et autres drogues), l'haplotype délimité par les marqueurs 1359A-4894G semble différer entre les sujets Afro-Américains et les sujets contrôles ($p > 0.0001$).

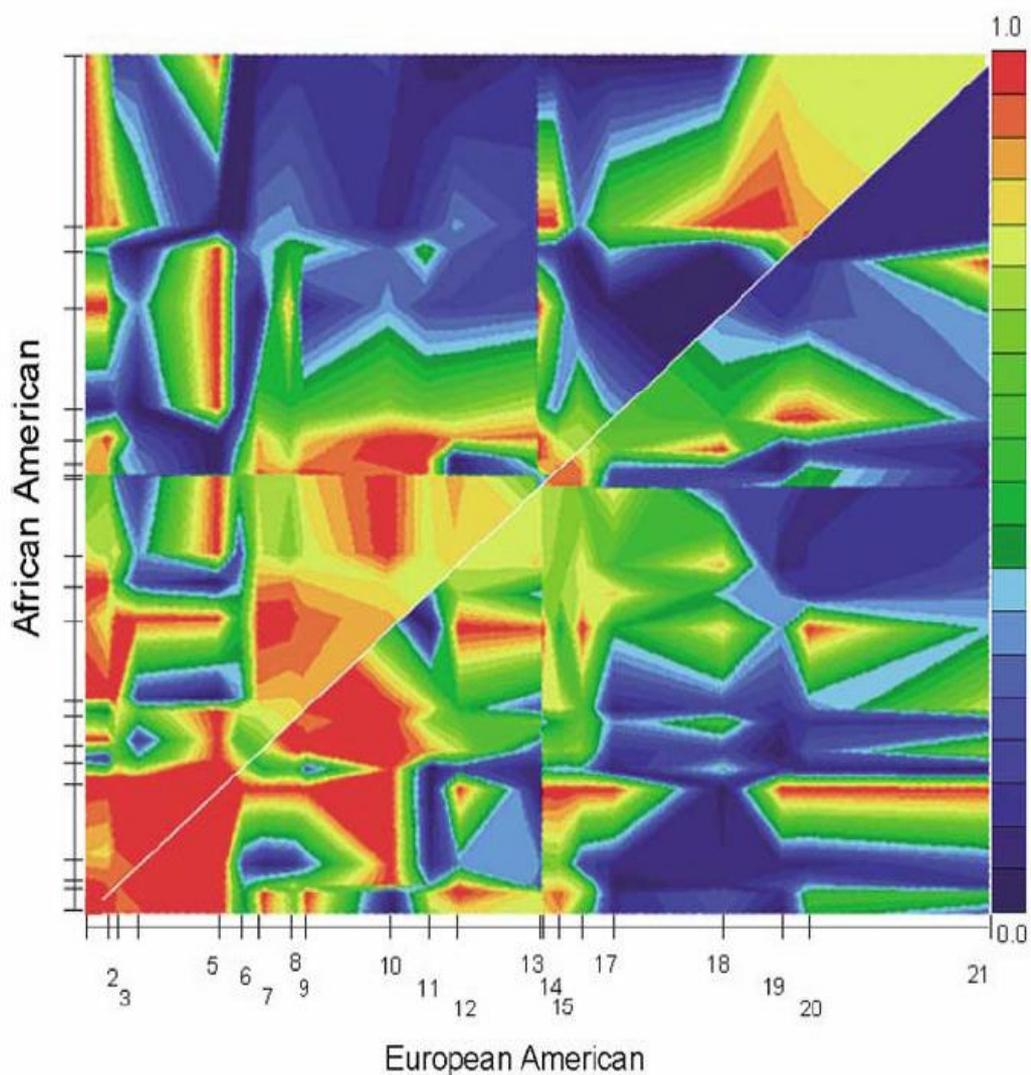
De la région 5' au premier exon, l'haplotype constitué par les SNP rs754387 (hCV9662507)=C et rs2180619 (hCV15841551)=C du *Cnr1* objective des différences significatives entre les Européo-Américains abuseurs et les sujets contrôles ($P=0.01$). Enfin, l'haplotype constitué par les SNP rs806379 (hCV1652584)=T, rs1535255 (hCV8943758)=A et rs2023239 (hCV11600616)=G est significativement retrouvé chez les poly-consommateurs Européo- et Afro-Américains (Zhang et coll., 2004). Ces données semblent se retrouver dans une population Japonaise alcoolique ($p=0.000008$). Cet haplotype semble d'ailleurs s'accompagner d'une baisse de l'expression de l'ARNm de l'exon 3 au niveau cérébral. Notons à cet effet que le SNP 1359A/G se situe à proximité de cet haplotype.

Dans la région 3', le polymorphisme de répétition microsatellitaire AAT a été associé à la schizophrénie dans un échantillon de patients schizophrènes Japonais en particulier pour les formes hébéphréniques (Ujike et coll., 2002). L'allèle 9 répétitions augmente le risque de schizophrénie hébéphrénique tandis que l'allèle 17 répétitions semble avoir un effet protecteur.

La forme hébéphrénique peut se rapprocher du syndrome amotivationnel des sujets consommateurs de cannabis. De même, on recense moins de dépression chez les sujets atteints de maladie de Parkinson et porteurs d'au moins 16 répétitions de cet allèle (Barrero et coll., 2005).

Toutefois, une étude Chinoise ne confirme pas d'association entre le triplet et la schizophrénie (Tsai et coll., 2000).

En revanche, les associations positives avec l'addiction à la cocaïne semblent plus constantes (Comings et coll., 1997 ; Ballon et coll., 2006) bien que d'autres travaux ne semblent pas confirmer ces données (Li et coll., 2000). Enfin, on recense une étude associant une baisse de l'onde P300 chez les sujets alcooliques et les homozygotes ≥ 5 répétitions (Johnson et coll., 1997).



*SNP du CNRI et déséquilibres de liaison (Zhang et coll., 2004) : Dans deux populations (a) Européo-Américaine (en haut à gauche). (b) Afro-Américains (en bas à droite). Marqueurs: 1. rs9450901 , 2. rs6454677 3. rs754387 (-23866 A/C), 4. rs2180619, 5. rs 2273512, 6. **rs11756397**, 7. rs6454674, 8. hCV11418434, 9. rs6454673, 10. rs12528858 , 11. rs806381 (-10908 G/A), 12. **rs806380** (A/G), 13. **rs806379** (A/T), 14. rs1535255, 15. rs2023239, 16. **rs806378**, 17. -3180 T I/D, 18. **rs1049353** (1359 A/G), 19. 3813G>A, 20. **rs806368** (4894A/G), 21.18 kb(AAT)_n.*

Notons que la FAAH (Fatty Acid Amino Hydrolase), le régulateur catabolique de l'amandamide a fait l'objet d'études génétiques. Ainsi, les souris KO pour le gène de la FAAH arborent 15 fois plus de taux d'amandamide dans le cerveau et présentent une baisse de la mobilité, une analgésie, une catalepsie et une hypothermie (Cravatt et coll., 2001). Récemment, le polymorphisme fonctionnel Pro129Thr semble associé à l'abus d'alcool et de drogue mais pas à la schizophrénie (Sipe et coll., 2002 ; Morita et coll., 2005).

La mutation silencieuse 1359A/G du quatrième exon du CNR1 ne semble pas être associée à la schizophrénie selon une étude Japonaise (Ujike et coll., 2002). Tandis qu'une étude Française montre une association positive entre les sujets homozygotes GG pour cette mutation et la consommation de cannabis dans un échantillon de patients schizophrènes (Leroy et coll., 2001).

Notons que cette dernière étude présente une partie pharmacogénétique puisqu'elle a testé dans son échantillon de 102 patients la qualité de la réponse aux antipsychotiques et ne retrouve pas d'association spécifique à la réponse au traitement (Leroy et coll., 2001). A notre connaissance, c'est la seule étude pharmacogénétique ayant testé ce polymorphisme bi-allélique.

Dans d'autres domaines, ce polymorphisme a été testé avec des résultats variables. On note, une association positive avec l'allèle A chez des sujets obèses d'origine Allemande (Muller et coll., 2007). Une association positive avec le sevrage à l'alcool et l'allèle A (Schmidt et coll., 2002) a été retrouvée avec toutefois une étude infirmant ces résultats (Preuss et coll., 2003). Tandis qu'on ne retrouve pas d'association positive avec le syndrome de Gilles de la Tourette même si cette étude a permis l'identification du SNP 1359 A/G (Gadzicki et coll., 1999).

Toutefois, tous les sujets psychotiques ne consomment pas de cannabis et inversement les sujets consommant du cannabis ne développent pas forcément des symptômes psychotiques. De fait, le cannabis n'est ni une cause nécessaire ni une cause suffisante pour expliquer les symptômes psychotiques. Les facteurs génétiques pourraient, dans ce contexte, jouer le rôle de pont interactif avec l'environnement que représente la consommation.

Plusieurs arguments plaident en faveur d'un tel modèle. D'abord les études de jumeaux montrent clairement chez l'adolescent et l'adulte que ce comportement est communément retrouvé (Kendler et Prescott, 1998, Kendler et coll., 2000, Miles et coll., 2001, Lynskey et coll., 2002). Ainsi, l'héritabilité estimée chez les sujets abuseurs ou dépendants de cannabis se situe entre 45% et 78% (Agrawal and Lynskey 2006). Ensuite, les études familiales de sujets psychotiques et consommant du cannabis ont 10 fois plus de risque de schizophrénie que les apparentés de sujets non consommateurs (McGuire et coll., 1995).

L'équipe de Verdoux confirme ces observations en montrant que les sujets présentant des états psychotiques induits par le cannabis sont d'autant plus à risque qu'ils présentent une vulnérabilité intrafamiliale de schizophrénie (2003). De même, une étude prospective plus récente confirme ces données (Kristensen et Cadenhead, 2007). Selon une étude prospective menée chez des adolescents sur 4 ans, les sujets prédisposés à développer des troubles psychotiques et consommant du cannabis ont cinq fois plus de risque de développer des troubles psychotiques que les sujets non prédisposés avec une relation dose-dépendante (Henquet et

coll., 2005). Ces observations semblent être confirmées par d'autres équipes (Van Os et coll., 2002). Dans cette étude, les auteurs estiment que 50% des troubles psychotiques peuvent être imputables à la prise de cannabis tandis que le cannabis aggrave le pronostic des sujets psychotiques entrés dans l'étude (Van Os et coll., 2002).

Ce type d'études plaide en faveur d'un risque accru de développement de troubles psychotiques chez les patients prédisposés et consommateurs de cannabis.

Pour confirmer cette hypothèse une étude inaugurale et originale mêlant une observation prospective d'adolescents et une analyse de biologie moléculaire a permis de confirmer ces impressions. Cette étude a testé le polymorphisme fonctionnel du gène de l'enzyme de dégradation de la dopamine (COMT) consistant en un changement d'acide aminé en position 158 (Val158Met) (Caspi et coll., 2005). Ce polymorphisme a un intérêt particulier dans la mesure où le gène de la COMT est localisé sur une région chromosomique impliquée dans la schizophrénie et abritant parfois la célèbre délétion 22q11 (Lewis et al 2003 ; Murphy et al 1999).

Les sujets Val/Val présentant une activité enzymatique plus accrue et dégradant donc plus vite la dopamine à l'inverse des sujets Met/Met (Lachman et al 1996; Lotta et al 1995). Dans cette étude, les adolescents consommateurs de cannabis et homozygotes Val/Val pour le polymorphisme étudié présentent un risque plus accru de développer des troubles schizophréniformes à l'âge adulte (OR=10.9). Ce type d'étude illustre bien les hypothèses avancées d'une interaction gène-environnement de la schizophrénie.

I-G Tolérance médicamenteuse et pharmacogénétique

Les effets secondaires de type extrapyramidal avec les neuroleptiques conventionnels et plutôt métaboliques avec les antipsychotiques sont un problème majeur de compliance chez les patients schizophrènes. Aussi, leur prévention, par la connaissance du statut génétique des patients (leur conférant une fragilité particulière) pourrait être un outil appréciable pour les patients schizophrènes. Plusieurs études pharmacogénétiques ont été publiées dans ce sens et ont porté sur les dyskinésies tardives, la prise de poids, la survenue d'agranulocytose sous clozapine et enfin le syndrome malin de neuroleptiques.

I-G-1 Effets secondaires extrapyramidaux et pharmacogénétique

Les dyskinésies tardives (DT) sont des mouvements anormaux dont le sous-bassement physiopathologique reste incertain. Une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques a été évoquée. D'ailleurs, les taux plasmatiques des neuroleptiques semblent plus élevés chez les patients atteints de ce trouble. Il est donc tout naturel que plusieurs auteurs ont tenté de lier certains gènes candidats aux DT d'abord du système dopaminergique puis des enzymes de dégradation des antipsychotiques et enfin d'autres systèmes.

Les récepteurs dopaminergiques D3 sont majoritairement localisés au niveau des zones cérébrales impliquées dans les fonctions motrices. D'ailleurs, l'antagonisme de ces récepteurs semble exacerber l'activité locomotrice (Accili et coll., 1996).

De même, les antipsychotiques avec la plus faible affinité pour le récepteur D3 (comme la clozapine) entraînent moins de mouvements anormaux que les neuroleptiques (Serretti et coll., 2004 ; Casey et coll., 2006).

L'incrimination des polymorphismes du récepteur D3 dans le risque d'émergence de dyskinésies tardives (DT) a été rapporté par l'équipe de Steen puis de Segman (Steen et coll., 1997 ; Segman et coll., 1999). Dans les deux études, les sujets porteurs d'une ou deux copies de l'allèle Gly du polymorphisme Ser9Gly sont plus à risque de développer des DT. Toutefois, ces résultats ne semblent pas confirmés par des études ultérieures (Srivastava et coll., 2006 ; Lovlie et coll., 2000 ; Rietschel et coll., 2000 ; Garcia-Barcelo et coll., 2001).

Néanmoins, une étude combinée regroupant 780 patients d'origine différente ainsi qu'une étude Américaine, Chinoise et Coréenne semblent confirmer le rôle du polymorphisme Ser9Gly dans les dyskinésies tardives (De Leon et coll., 2005 ; Lerer et coll., 2002 ; Liao et coll., 2001 ; Woo et coll., 2002). Le variant Gly semblerait, à cet effet, augmenter l'activité dopaminergique et rendre compte des mouvements anormaux (Baker et coll., 2006).

Une méta-analyse récente montre que l'allèle Gly du polymorphisme Ser9Gly confère au risque de DT (OR=1.17, p=0.04) avec toutefois des variations géographiques (OR=1.07 dans les populations asiatiques et OR=1.39 dans les populations non asiatiques) (Baker et coll., 2006) (tableau 8).

Les odds ratio modestes soulevés par cette méta-analyse suggèrent probablement l'intervention d'autres polymorphismes génétiques concernant d'autres récepteurs. Ainsi, deux études ne retrouvent pas de lien entre les DT et le polymorphisme Ser9Gly mais ils retrouvent l'implication du gène Val66Met du BDNF (Liou et coll., 2004) et le polymorphisme fonctionnel (Val-158-Met) de la COMT (Srivastava et coll., 2006).

Alors que les gènes de la MAO-A et B impliquées dans la dégradation de la dopamine ne semblent pas être associés aux DT (Matsumoto et coll., 2004).

Le polymorphisme de répétition du récepteur D4 confirme l'hypothèse précédente de l'implication du système dopaminergique dans l'émergence de DT grâce à deux études (Srivastava et coll., 2006 ; Lattuada et coll., 2004) (tableau 8).

Quant aux polymorphismes dopaminergiques du récepteur D2, les résultats sont plutôt décevants. On recense une seule étude positive contre six négatives (Srivastava et coll., 2006 ; Mihara et coll., 2000 ; Lattuada et coll., 2004 ; Mihara et coll., 2001 ; Chong et coll., 2003 ; Hori et coll., 2001 ; Kaiser et coll., 2002).

On ne retrouve pas non plus d'association avec le gène du DAT (Srivastava et coll., 2006) (tableau 8).

La capacité du système sérotoninergique à rehausser l'activité dopaminergique dans certaines régions cérébrales, et par là-même à améliorer les symptômes extrapyramidaux, en constitue un système de choix dans les études pharmacogénétiques dévouées au risque de DT.

Toutefois, les études initiales liant le polymorphisme T102C du récepteur sérotoninergique 5-HT_{2A} au DT (Lattuada et coll., 2004 ; Tan et coll., 2001 ; Segman et coll., 2001) sont contradictoires (Deshpande et coll., 2005 ; Basile et coll., 2001).

Il en est de même pour le polymorphisme du promoteur du récepteur 5-HT_{2C} avec une étude positive (Zhang et coll., 2002) et deux études négatives (Deshpande et coll., 2005 ; Rietschel et coll., 1997). Mais, ces deux dernières études n'ont pas corrigé leurs résultats en fonction de l'âge des patients.

Enfin, les études concernant les polymorphismes du récepteur 5-HT₆ et du transporteur de la sérotonine (5-HTT) sont peu concluantes (Herken et coll., 2003 ; Ohmori et coll., 2002 ; Chong et coll., 2000).

Notons que deux études (ajustées à l'âge et au phénotype étudié) combinant les polymorphismes du récepteur D3, 5-HT_{2C} et 5-HT_{2A} montrent clairement un rôle significatif des deux systèmes dans la susceptibilité aux DT (Segman et coll., 2000 ; Segman et coll., 2002).

L'implication des gènes des enzymes métaboliques a été suggérée très tôt en notant un lien entre un polymorphisme du CYP2D6 et les DT ou les mouvements anormaux (Arthur et coll., 1995) (tableau 8).

Ainsi les métaboliseurs lents du CYP2D6 semblent présenter plus d'effets secondaires sous risperidone et de fait être moins compliants (De Leon et coll., 2005).

Ces études sont répliquées dans plusieurs échantillons indépendants incluant des sujets d'origines diverses (Fu et coll., 2006 ; Schillevoort et coll., 2002 ; Liou et coll., 2004 ; Inada et coll., 2003).

En ce qui concerne le gène du CYP1A2, trois études positives le lient au risque de développement de DT (Basile et coll., 2000 ; Tiwari et coll., 2005 ; Fu et coll., 2006). Une étude retrouve un effet additif du polymorphisme du récepteur D3 et du CYP1A2 (Basile et coll., 2002). Les sujets homozygotes Gly/Gly pour le récepteur D3 et CC pour le CYP1A2 arborant des DT plus marquées.

Tableau 8. Symptômes extrapyramidaux, dyskinésies tardives et pharmacogénétique (selon Arranz et coll., 2007)

Auteurs	polymorphisme étudié	échantillon	phénotype étudié	résultats
CYP1A2				
Basile et coll., 2000	*F	85 Américains et Afro-Américains	CC et scores + marqués mouvements anormaux	p=0.0007
Schulze et coll., 2001	*F	119 Allemands	pas d'association avec mouvements anormaux ou DT	ns
Tiwari et coll., 2005	*1C	335 Indiens	allèle A1 et DT chez patients fumeurs sous neuroleptiques	p=0.016
Fu et coll., 2006	163-C/A	182 Chinois	allèle C et DT après un an de TT	p<0.05
Matsumoto et coll., 2004	734-C et -2964-G/A	199 Japonais	pas d'association	ns
CYP2D6				
Schillevoort et coll., 2002	*3 et *4	531 Allemands	métaboliseurs lents sous TT, co-préscription + fréquente d'antiparkinsoniens	p<0.05
Tiwari et coll., 2005	*4	335 Indiens	pas d'association avec DT	ns
Liou et coll., 2004	*10	216 Chinois	C188T et DT (++hommes)	p=0.001
Fu et coll., 2006	100-T/C	182 Chinois	allèle T et DT après 1 an neuroleptiques	p<0.05
Brockmoller et coll., 2002	*1-*,*15, *17	172 Allemands	association bonne tolérance extrapyramidale sous halopéridol	p=0.02
De Leon et coll., 2005	ML	325 Américains + 212 contrôles	métaboliseurs lents sous risperidone et mauvaise tolérance/compliance	p=0.004
Lohman et coll., 2003	*3, *4, *5, *6	157 Allemands	pas d'association avec DT	ns
Inada et coll., 2003	*2, *3, *4, *10, *12	183 Japonais	*2 et *10 associés avec symptômes extrapyramidaux	p=0.02
CYP3A4				
Tiwari et coll., 2005	*1B	335 Indiens	pas d'association avec DT	ns
COMT				
Srivastava et coll., 2006	408-C/G	335 Indiens	GG et moindre risque DT	p=0.0003
Mtsumoto et coll., 2004	Val-158-Met	206 Japonais	pas d'association avec DT	ns

Tableau 8. Symptômes extrapyramidaux, dyskésies tradives et pharmacogénétique (selon Arranz et coll., 2007)

Auteurs	polymorphisme étudié	échantillon	phénotype étudié	résultats
D2				
Mihara et coll., 2000	TaqI	52 Japonais	pas d'association avec DT	ns
Lattuada et coll., 2004	TaqI	84 Italiens	pas d'association avec DT	ns
Mihara et coll., 2001	-141-C <i>Ins/Del</i>	52 Japonais	pas d'association avec symptômes extrapyramidaux	ns
Chong et coll., 2003	Ser311Cys	317 Chinois	pas d'association avec DT	ns
De Leon et coll., 2005	Ser311Cys et -141-C <i>Ins/Del</i>	516 Américains et autres	pas d'association avec DT	ns
Hori et coll., 2001	Ser311Cys et -141-C <i>Ins/Del</i>	200 Japonais	pas d'association avec DT	ns
Liou et coll., 2006	TaqIA et TaqIB	253 Chinois	A2/A2 et B2/B2, haplotypes et DT	p<0.05
D3				
Steen et coll., 1997	Ser9Gly	100 Ecossais	Gly/Gly et DT	p=0.02
Segman et coll., 1999	Ser9Gly	116 Israéliens	Gly et DT	p=0.02
Lovlie et coll., 2000	Ser9Gly	71 Anglais	Gly/Gly et DT	ns
Rietschel et coll., 2000	Ser9Gly	157 Allemands	pas d'association avec DT	ns
Lerer et coll., 2002	Ser9Gly	780 populations #	Gly/Gly et mouvements anormaux	p<0.0001
Liao et coll., 2001	Ser9Gly	115 Chinois	Gly/Gly et DT	p=0.009
Woo et coll., 2002	Ser9Gly	103 Coréens	Gly/Gly et DT	p=0.03
Liou et coll., 2003	Ser9Gly	216 Chinois	pas d'association avec DT	ns
Chong et coll., 2003	Ser9Gly	317 Chinois	Ser/Ser et DT	p=0.012
De Leon et coll., 2005	Ser9Gly	516 Américains et autres	Gly/Gly et DT sévère	p=0.02
Bakker et coll., 2006	Ser9Gly	1610 sujets origine #	Gly et risque de DT	p=0.04
Eichhammer et coll., 2000	Ser9Gly	150 Caucasiens	Gly/Gly et akathisie	p=0.02
D4				
Srivastava et coll., 2006	duplication 120pb et VNTR 48pb	335 Indiens	duplication 120pb et moindre risque DT	p=0.009
Lattuada et coll., 2004	LPR	84 Italiens	allèle long et moindre risque DT	p=0.022
DAT				
Srivastava et coll., 2006	VNTR	335 Indiens	pas d'association avec DT	ns

Tableau 8. Symptômes extrapyramidaux, dyskinésies tardives et pharmacogénétique (selon Arranz et coll., 2007)

Auteurs	polymorphisme étudié	échantillon	phénotype étudié	résultats
MAD				
Mtsumoto et coll., 2004	30pb VNTR MAD-A 13 A/G intron MAD-B	206 Japonais	pas d'association avec DT	ns
Tan et coll., 2001	102-T/C	221 Singapourien et 97 contrôles	TT et moindre risque de DT	p=0.04
Segman et coll., 2001	102-T/C	121 Israéliens	allèle C et DT	p<0.001
Lattuada et coll., 2004	102-T/C	84 Italiens	CC et DT	p=0.017
Lerer et coll., 2005	102-T/C	635 populations variées	CC et DT	p=0.0004
Herken et coll., 2003	102-T/C et -1438-G/A	143 Turques	pas d'association avec DT	ns
Srivastava et coll., 2006	102-T/C et -1438-G/A 102-T/C et -1438-G/A et	335 Indiens 136 Caucasiens et Afro-	pas d'association avec DT	ns
Basile et coll., 2001	His452Tyr	Américains	pas d'association avec DT	ns
5-HT_{2c}				
Segman et coll., 2000	Cys23Ser	115 Israéliens	allèle Ser et DT	p=0.03
Desphande et coll., 2005	Cys23Ser	335 Indiens	pas d'association avec DT	ns

I-G-2 Prise de poids et pharmacogénétique

La prise de poids sous antipsychotiques constitue un effet secondaire sérieux amenant à d'autres complications métaboliques (hypercholestérolémie, diabète) et à une mauvaise compliance. Les cas rapportés de jumeaux monozygotes présentant une prise de poids similaire sous antipsychotiques suggèrent l'implication des facteurs génétiques dans ce trouble (Welmeier et coll., 2005 ; Theisen et coll., 2005).

Les principaux récepteurs impliqués dans la physiopathologie de la prise de poids sont sérotoninergiques, histaminiques et adrénergiques.

Le résultat le plus consistant concerne un des gènes du récepteur 5-HT_{2C}. L'équipe de Reynolds a la première mis en évidence un lien significatif entre le polymorphisme -759T/C du récepteur 5-HT_{2C} et la prise de poids sous clozapine (Reynolds a et coll., 2002). Toutefois, même s'il a été montré que l'allèle -759C influe l'activité transcriptionnelle du récepteur (Buckland et coll., 2005), d'autres études ne confirment pas ces données (Theisen et coll., 2004 ; Basile et coll., 2002). Des travaux ultérieurs indiquent que l'allèle T a un effet protecteur quant à la prise de poids (OR=6) (Reynolds a,b,c et coll., 2003) (tableau 9).

La leptine, une hormone impliquée dans la prise de poids présente un polymorphisme qui semble associé à la prise de poids à long terme i.e. après 9 mois de traitement (Templeman et coll., 2005) chez les patients présentant un premier épisode psychotique. Cependant, la fonctionnalité de ce polymorphisme n'a pu être établie.

L'allèle G du polymorphisme 1291-C/G du récepteur α adrénergique (ADRA 2A) semble associé à la prise de poids sous clozapine ou olanzapine selon deux échantillons indépendants Chinois et Coréens (Wang et coll., 2005 ; Park et coll., 2006).

En revanche, on ne retrouve pas de lien évident entre le gène codant pour les récepteurs histaminiques et la prise de poids, qu'ils soient testés seuls ou en association avec les gènes des récepteurs sérotoninergiques (5-HT_{2A}, 5-HT₆), dopaminergiques D2 et du cytochrome 2D6 (Tsai et coll., 2004 ; Zhang et coll., 2003 ; Bishop et coll., 2006 ; Hong et coll., 2001). Enfin, un criblage du génome chez des sujets présentant une obésité sous neuroleptiques classiques suggère un lien avec la région chromosomique 12q24 (MLS=2.74) (Chagnon et coll., 2004). Cette région est proche du gène codant pour la pro-melanine impliquée dans le contrôle alimentaire et la régulation énergétique (Arranz et coll., 2007) (tableau 9).

Tableau 9. Prise de poids et pharmacogénétique

Auteurs	polymorphisme étudié	échantillon	phénotype étudié	résultats
Récepteurs α adrénergiques 2A				
Wang et coll., 2005	-1291-C/G	93 Chinois	GG et prise poids sous clozapine	p=0.025
Park et coll., 2006	-1291-C/G	62 Coréens	allèle G et prise de poids sous olanzapine	p=0.013
5-HT_{2c}				
Reynolds et coll., 2002	-759-T/C	123 Chinois	CC et prise de poids et chlorpromazine, clozapine, risperidone, sulpiride	p=0.001
Tsai et coll., 2002	-759-T/C	80 Chinois	pas d'association avec prise de poids	ns
Basile et coll., 2002	-759-T/C	80 Canadiens	pas d'association avec prise de poids	ns
Miller et coll., 2005	-759-T/C	41 Caucasiens	effet protecteur allèle T et prise de poids sous clozapine	p=0.003
Templeman et coll., 2005	-759-T/C	73 Espagnols	implication avec leptine	p<0.05
Theisen et coll., 2005	-759-T/C	97 Allemands	pas d'association avec prise de poids	ns
Ellingrod et coll., 2005	-759-T/C	42 Américains	allèle T et prise de poids sous olanzapine	p=0.0001
Hong et coll., 2001	Cys23Ser	93 Chinois	pas d'association avec prise de poids sous clozapine	ns
LEPTINE				
Templeman et coll., 2005	-2584-A/G	73 Espagnols	association positive à 9 mois sous antipsychotiques	p<0.05

(selon Arranz et coll., 2007)

I-G-3 Syndrome malin des neuroleptiques et pharmacogénétique

Les premiers cas de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ont été rapportés en 1962 par Delay, Pichot et Lemperière, psychiatres français, chez 2 patients sur 62 traités par halopéridol. Les taux pourraient osciller entre 0.3 et 2% (Ananth et coll., 2004).

Les critères de Levenson (1985) associent 3 symptômes majeurs (hyperthermie, rigidité musculaire, augmentation des CPK) ou 2 symptômes majeurs et 4 mineurs (tachycardie, HTA, polypnée, troubles de la conscience, sueurs profuses, hyperleucocytose). Une des hypothèses principale de ce trouble est l'existence d'une hypodopaminergie centrale brutale provoquée majoritairement pas les neuroleptiques puisque les agonistes dopaminergiques en constituent l'essentiel du traitement. Des cas rapportés de deux sœurs et leur mère atteintes après traitement neuroleptique suggèrent que ce trouble est génétiquement déterminé (Otani et coll., 1991). Deux études menées par les mêmes investigateurs impliquent le polymorphisme du Taq I du récepteur D2 dans le SMN (Suzuki et coll., 2001 ; Mihara et coll., 2003) tandis qu'une autre étude se révèle négative (Kishida et coll., 2003).

D'autres études impliquant un autre polymorphisme viennent conforter l'hypothèse de l'implication du récepteur D2 dans le SMN. Il s'agit du polymorphisme fonctionnel -141-C *Ins/Del* avec l'implication de l'allèle *Del* (Kishida et coll., 2003). Cet allèle semble affecter l'expression du récepteur D2 *in vitro* (Arimami et coll., 1997) tandis qu'il augmente la densité striatale de ces récepteurs *in vivo* (Jonsson et coll., 1999). Une étude en PET-scan montre que les patients présentant des SMN ont des taux d'occupation totale des récepteurs D2 (Jaus et coll., 1996). Ces observations soulèvent l'hypothèse que les sujets susceptibles de développer un SMN présentent une moindre densité des récepteurs D2. Toutefois, l'existence d'une plus grande densité de ces récepteurs chez les sujets porteurs de l'allèle -141-C amène à reconsidérer ces affirmations (Arranz et coll., 2007) (tableau 10).

I-G-4 Agranulocytose et pharmacogénétique

Même si elle est peu fréquente (0.7-3%), l'agranulocytose, de par son risque léthal, doit être prise en considération chez les sujets à risque (Munro et coll., 1999). Les hypothèses immunologiques dans ce domaine avec l'implication du système HLA semblent irréfutables (Amar et coll., 1998 ; Dettling et coll., 2001). Les mécanismes oxydatifs mitochondriaux impliquant les myeloperoxydases (MPO) et les NADPH oxydases semblent aussi être mis en cause (Fehsel et coll., 2005).

Ainsi, les gènes codant pour les MPO et une des sous unités de la NADPH oxydase sont retrouvées chez les patients présentant une agranulocytose sous clozapine (Moysagin et coll., 2004). De plus, on retrouve plus fréquemment chez les patients ayant développé une agranulocytose certains polymorphismes du TNF- α (Turbay et coll., 1997), tandis que les polymorphismes du CYP2D6 ne semblent pas impliqués dans ce phénomène (Dettling et coll., 2000).

Il est à noter que ces événements indésirables sont rares ce qui rend l'implication d'éventuels gènes, difficile.

Enfin, notons une étude pharmacogénétique testant les polymorphismes des CYP/2D6 et 3A4 avec une association positive dans le risque d'un allongement du QT ou de mort subite (Brown et coll., 2004) (tableau 11).

Tableau 10. Syndrome malin des neuroleptiques et pharmacogénétique

(Selon Arranz et coll., 2007)

Auteurs	polymorphisme étudié	échantillon	phénotype étudié	résultats
Suzuki et coll., 2001	TaqIA D2	153 Japonais	A1A1 et syndrome malin	p=0.005
Mihara et coll., 2003	TaqIA D2	180 Japonais	allèle A1 et syndrome malin	p=0.003
Kishida et coll., 2003	TaqIA D2	172 Japonais	pas d'association avec syndrome malin	ns
Kishida et coll., 2004	-141-C <i>Ins/Del</i> D2	164 Japonais	allèle Del et syndrome malin	p=0.03

Tableau 11. Agranulocytose et pharmacogénétique

Auteurs	polymorphisme étudié	échantillon	phénotype étudié	résultats
Dettling et coll., 2001	CYP2D6	108 Allemands	pas d'association avec agranulocytose	ns
Amar et coll., 1998	HLA DRQ1*0201	18 Israéliens	DRQw2 et agranulocytose sous clozapine	p=0.036
Dettling et coll., 2001	HLA DRQ1*0502	103 Allemands	association positive avec agranulocytose	p=0.006
Turbay et coll., 1997	TNF d3 et d4	66 Israéliens	microsatellites d3 et d4 associés avec agranulocytose	p=0.0005

(Selon Arranz et coll., 2007)

Nos hypothèses

Les études pharmacogénétiques constituent un vaste champ d'étude avec des résultats prometteurs. Ces résultats variés ouvrent de nouvelles voies notamment dans la compréhension du mécanisme d'action des antipsychotiques mais ces études sont souvent contradictoires dans la littérature.

Les gènes impliqués dans les maladies complexes sont pressentis comme ayant des effets individuels plus modestes que les gènes impliqués dans les maladies héréditaires mendéliennes. En corollaire, l'identification de gènes associés aux maladies complexes demande d'adopter des stratégies et des méthodes variées, aussi bien en termes de recrutement des sujets de recherche qu'en termes de méthodologies utilisées. Un des dispositifs expérimental permettant d'identifier les gènes impliqués dans la réponse aux traitements est l'étude cas-témoins. Les études cas-témoins (répondeurs-non répondeurs) adoptent la stratégie de recruter un grand nombre de sujets non apparentés atteints d'une même maladie et d'un nombre suffisant de témoins appariés pour leur origine ethnique et pour les principaux facteurs de risque connus de la maladie (qualité de la réponse médicamenteuse) à l'étude. Les études cas-témoins autorisent un recrutement rapide et moins coûteux de grands échantillons mais sont plus sujettes à des faux positifs et doivent être répliquées sur des échantillons indépendants. En recherche, un grand nombre d'études utilisées sont de type cas-témoins car elles ont la puissance nécessaire pour détecter des effets modestes.

C'est ce type d'approche que nous avons souhaité tester chez une cohorte de 207 patients schizophrènes recrutés sur deux centres (hôpital René Dubos, Pontoise & hôpital Louis Mourier, Colombes). Ces patients ont été recrutés durant l'année de D.E.A (master 2) et des deux années de poste accueil INSERM au sein de l'unité de Monsieur Michel Hamon. Ces patients ont été génotypés pour les gènes candidats des récepteurs cibles des antipsychotiques. Ces travaux avaient pour objectif de montrer que la pharmacogénétique pouvait être un outil complémentaire aidant le psychiatre dans ses choix de prescription. Toutefois, un psychiatre est avant tout un clinicien et notre idée première était certes d'identifier des gènes de susceptibilité à la mauvaise réponse aux antipsychotiques mais surtout de considérer les variables cliniques associées à cette mauvaise réponse. De fait, une évaluation clinique utilisant l'entretien semi-structuré de la DIGS (âge de début, durée et sévérité de la maladie, comorbidités associées notamment toxiques), la SANS (symptômes négatifs) et la SAPS (symptômes positifs), et l'échelle de Simpson Angus (symptômes extrapyramidaux) a été réalisée chez tous nos patients.

Dans un premier temps, notre travail s'est arrêté sur l'analyse du polymorphisme génétique du récepteur sérotoninergique 5-HT_{2A} chez les patients traités par antipsychotiques atypiques. L'étude pharmacogénétique de ce récepteur restait contradictoire avec seulement une étude positive contre six négatives.

Notre hypothèse de départ était donc que des symptômes cliniques associés à la mauvaise réponse aux traitements agissaient comme facteur confusionnant dans ces études. Nous avons donc choisi d'étudier la possible triangulation *symptômes négatifs* (ou schizophréniques)– *polymorphisme du récepteur 5-HT_{2A}* – *réponse aux antipsychotiques*.

Dans un deuxième temps, il nous est apparu essentiel de considérer des gènes candidats encore jamais testés dans le domaine de la pharmacogénétique. Notre choix s'est arrêté sur le récepteur au cannabis.

Des arguments épidémiologiques, pharmacologiques et génétiques nous permettaient de considérer le gène du CB₁ comme une piste intéressante.

Les patients schizophrènes consomment en effet jusqu'à deux fois plus de cannabis que dans la population générale tandis que la distribution des récepteurs CB₁ semble être en miroir avec les régions impliquées dans la schizophrénie. Certains auteurs suggèrent de proposer des antagonistes sélectifs des récepteurs CB₁ pour la prise en charge thérapeutique des patients schizophrènes pouvant jouer ainsi le rôle de molécules atypiques. Le gène du récepteur CB₁ est localisé sur la région chromosomique 6q14-15 (une région impliquée dans la schizophrénie) et comprend plusieurs blocs haplotypiques représentés par des SNP précis.

Quatre SNP ont donc été choisis pour couvrir une zone suffisante du gène du CB₁ et la qualité de la réponse aux antipsychotiques atypiques.

ARTICLES

“NEGATIVE SYMPTOMS OF SCHIZOPHRENIA COULD EXPLAIN DISCREPANT DATA ON THE ASSOCIATION BETWEEN THE 5-HT_{2A} RECEPTOR GENE AND RESPONSE TO ANTIPSYCHOTICS”

Introduction

La tolérance et l'efficacité des antipsychotiques atypiques pourrait être corrélée, en particulier, à leur tropisme pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}. De fait, les études pharmacogénétiques testant surtout la clozapine (explorant le polymorphisme T102C et le -1438A/G en déséquilibre de liaison complet) ont été largement exploitées. On peut toutefois noter l'inconsistance des résultats. L'hétérogénéité phénotypique de la maladie pourrait, au travers de symptômes cliniques, souligner ces différences. Par exemple, les symptômes négatifs dont la constance au cours de la maladie et l'association avec une moins bonne réponse thérapeutique sont reconnues.

Notre hypothèse était que la disparité des résultats des études pharmacogénétiques testant le gène du récepteur 5-HT_{2A} était liée à l'interférence des symptômes négatifs eux-mêmes sous influence génétique. Nous avons donc choisi de tester le polymorphisme de la région promotrice du gène codant pour le récepteur 5-HT_{2A} et la réponse aux antipsychotiques, évaluant de manière parallèle les variables cliniques pouvant péjorer la réponse aux traitements.

Résultats

116 sujets schizophrènes recrutés ont fait l'objet d'une évaluation clinique (symptômes négatifs et positifs, symptômes extrapyramidaux, âge de début, sévérité et durée de la maladie) et thérapeutique (qualité de la réponse aux antipsychotiques, doses moyennes de traitement, traitements antérieurs).

Si nos résultats n'objectivent pas de lien significatif entre le polymorphisme -1438A/G du récepteur 5-HT_{2A} et la réponse aux traitements, on retrouve une association significative entre l'allèle A (ainsi qu'avec le génotype AA) et l'intensité de symptômes négatifs après traitement. Notons que les sujets mauvais répondeurs se caractérisent essentiellement par l'intensité des symptômes négatifs.

Conclusion

Le polymorphisme -1438A/G du récepteur 5-HT_{2A} n'apparaît pas être associé à la qualité de la réponse aux antipsychotiques. Ce polymorphisme semble plutôt associé à l'intensité des symptômes négatifs, eux mêmes facteurs de mauvaise réponse médicamenteuse. Les symptômes négatifs agiraient ainsi comme facteur

intermédiaire entre la réponse aux traitements et les facteurs génétiques, expliquant peut être ainsi l'hétérogénéité des résultats des études pharmacogénétiques testant le gène du récepteur 5-HT_{2A}. Il apparaît primordial de considérer les symptômes cliniques associés à une résistance aux antipsychotiques dans les études pharmacogénétiques.

Negative symptoms of schizophrenia could explain discrepant data on the association between the 5-HT_{2A} receptor gene and response to antipsychotics

Nora Hamdani^{a,c}, Mickaël Bonnière^b, Jean Adès^{a,d}, Michel Hamon^c,
Claudette Boni^c, Philip Gorwood^{a,d,*}

^a Hôpital Louis Mourier (AP-HP), Service de Psychiatrie, 178 rue des Renouillers, 92700 Colombes, France

^b Hôpital René Dubos, Service de Psychiatrie, 6 Avenue de l'Île-de-France, Pontoise, France

^c IFRNS70, INSERM U 288, Neuropsychopharmacologie, CHU Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

^d IFRNS70, CNRS UMR 7593-Paris VII, Personnalité et Conduites Adaptatives, CHU Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

Received 5 August 2004; received in revised form 15 October 2004; accepted 23 November 2004

Abstract

Pharmacogenetic studies assessing the role of 5-HT_{2A} receptor gene in antipsychotic efficacy yielded conflicting data. Phenotypical heterogeneity of schizophrenia might explain such discrepancies. For example, negative symptoms are known to reflect severity of illness and to restrain therapeutic response. On this basis, we re-assessed the possible influence of the –1438A/G polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene on the clinical efficacy of atypical antipsychotics with focus on several relevant dimensions. One hundred and sixteen French schizophrenic subjects treated for at least 1 month by atypical antipsychotics were screened for treatment response according to the May and Dencker scale. Gender, age at onset, duration and severity of illness, intensity of negative and positive symptoms at discharge were investigated. The intensity of negative symptoms at discharge was the only variable explaining May and Dencker score ($p < 0.001$), and was significantly associated with the AA genotype of the –1438A/G polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene ($p = 0.03$). However, the A allele was not independently associated with refractoriness to atypical antipsychotics. Accordingly, the score reached in the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) appeared as a confounding factor between therapeutic response and the –1438A/G polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene, at least in our sample. This data indicate that negative symptoms are worth being systematically assessed in pharmacogenetic studies aimed at analysing candidate genes in schizophrenia.

© 2004 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Negative symptoms; Refractoriness; Pharmacogenetics; 5-HT_{2A} receptor gene

High affinity of atypical antipsychotics for 5-HT_{2A} receptors may explain their specific efficacy/tolerability profile compared to conventional antipsychotics [21]. Specificities of atypical antipsychotics might even be more obvious when particularly assessing negative symptoms and extrapyramidal symptoms (EPS) [43]. Nevertheless, 50% of schizophrenic patients are still considered being resistant to atypical antipsychotic [27]. In order to identify which factors actually contribute to such a wide heterogeneity in

the response to these drugs, a series of pharmacogenetic studies have been performed with special attention to genetic variations of the 5-HT_{2A} receptor.

While Arranz et al. initially found a positive association between the T102C polymorphism of the 5-HT_{2A} gene and good clinical response to clozapine [4], five other studies failed to replicate this finding [29,31,33,38,41]. Another polymorphism, located in the promoter region of the same gene (–1438A/G polymorphism), was then proposed as being associated with the quality of the response to clozapine [5]. Furthermore, a recent work showed that the A allele significantly increases promoter activity in cell lines expressing

* Corresponding author. Tel.: +33 1 47 60 64 06; fax: +33 1 47 60 67 40.
E-mail address: philip.gorwood@lmr.ap-hop-paris.fr (P. Gorwood).

the 5-HT_{2A} receptors [40]. In any case, because of between-studies discrepancies, a meta-analysis could help to shed light on the actual influence of this gene [12]. Using this approach, Arranz et al. (1998) reported that a significant, but very moderate (OR = 1.36, 95% CI [1.08–1.72]), excess of T/T genotype is detected in the 373 patients published to date in the literature who responded to clozapine (compared to 360 non-responders).

Phenotypical heterogeneity of schizophrenia might explain such discrepant results and/or weak effect for such an interesting candidate gene. Gender, age of onset, severity of the disease, positive and negative symptoms are major clinical variables influencing therapeutic response [24,28]. Negative symptoms constitute a core dimension reflecting the severity of the illness and influencing the therapeutic response [7,22,24,44]. Interestingly, the intensity of negative symptoms seems to be stable along all stages of the illness, challenging the view of a progressively negative state in schizophrenia, as they are, for example, not influenced by months of antipsychotic therapy [18]. Hwu et al. [17] demonstrated, in a 2-year prospective study, that the time of assessment of positive and negative symptoms is crucial and showed that a significant degree of negative symptoms present at discharge or after an adequate treatment period predict a worse outcome with higher psychotic symptoms and poorer social functioning [17]. It is thus possible that discrepancies in the previous results regarding the association between the 5-HT_{2A} gene and the response to antipsychotics are caused by an intermediate confounding factor, such as the presence of negative symptoms. Indeed, if one allele of this gene is associated with more negative symptoms (as a *vulnerability gene*), the response to atypical antipsychotic could be different for clinical reasons, but not because of specific 5-HT_{2A} gene polymorphisms (as a *pharmacogenetic* factor).

These considerations led us to re-assess the possible association between the –1438A/G polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene and the therapeutic response to atypical antipsychotics in 116 patients with schizophrenia, focusing on clinical dimensions which may act as confounding factors.

One hundred and seventy-six patients (59 women, 117 men), admitted for schizophrenia according to the DSM-IV criteria in psychiatric settings of two hospitals in France (René Dubos Hospital and Louis Mourier Hospital), were assessed for their response to antipsychotic treatment. These patients were not previously described. Among them, 116 were treated, or had been treated, by atypical antipsychotics (amisulpride, clozapine, olanzapine and risperidone) for at least 4 weeks at appropriate dosage (i.e. within the range proposed by the French Food and Drug Administration).

All subjects gave written informed consent for their participation in the study which was approved by a French law committee. A single trained psychiatrist collected clinical information with a semi-structured interview (DIGS, [39]) which is regularly used in psychiatric genetics [13].

Each patient was assessed for the prescribed antipsychotics according to posology, duration of treatment, number

of prior medication trials, tolerance and efficacy. Information were obtained from direct interviews of all patients, enriched by their psychiatrist's comments and hospital or ambulatory case notes.

Response to pharmacotherapy was assessed for each treatment using the 6-point May and Dencker scale [34]. A "1" rating corresponds to total remission, whereas "6" stands for absence of clinical improvement, requiring hospitalisation. Scores above 3 were considered as reflecting refractoriness, and scores below 4, responsiveness.

Negative and positive symptoms were evaluated using the SANS and the SAPS scales, respectively by a single trained psychiatrist [2,3]. Other clinical factors such as age at onset, severity of illness, comorbid depression, and/or previous suicidal attempts were also assessed using the DIGS [39]. Presence of extra-pyramidal signs were measured using the Simpson Angus scale [42].

Blood was collected after the interview and genomic DNA was isolated from leucocytes using standard salting out procedures [37]. The –1438A/G polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene promoter was determined using a polymerase chain reaction procedure as previously described [14] by two researchers (B.C., N.H.) who read the genetic polymorphisms blind to the diagnosis and the type of treatment response.

The positive finding [4] for the 5-HT_{2A} gene detected a 21% difference in the GG genotype between patients with versus without treatment response. With such a difference, and regarding the expected 26.5% frequency of the GG genotype in our French control sample [23], the required sample size to detect a significant association is 93. With our sample of 116 patients, we thus had a 96% power to detect such an association.

After verification of Hardy–Weinberg equilibrium, allelic and genotypic distributions between refractory and responsive patients were compared using a χ^2 test. Quantitative variables were compared according to genotypes with a parametric Student's *t* test.

Considering the number of potentially confounding variables, a forward stepwise logistic regression analysis was used to reveal parameters that may be important to distinguish refractory from responsive patients. Default *p* values for stepwise entry (*p* = 0.10), and removal (*p* = 0.15) of predictors into the logistic model were retained [16]. Statistical analyses were performed using SPSS[®] computer program (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

The studied sample included 80 men and 36 women with DSM-IV schizophrenia. Thirty-five (44%) men were refractory to atypical antipsychotics, while 45 (56%) were classified as atypical antipsychotics responsive. The same type of distribution (17 refractory versus 19 responsive, 47% and 53%, respectively) was observed in women. Presence of comorbid depression was not different in the two groups (62.5% in responders, 67.3% in non-responders, *p* = 0.59), as well as the presence of previous history of suicidal attempts (64% versus 54%, *p* = 0.26). The quantitative variables are detailed in Table 1. Duration of treatment was not different between

Table 1
Clinical parameters in schizophrenic subjects

Characteristics	Responders (N=64)	Non-responders (N=52)	Significance
Age at onset (mean)	23.43 (±4.88)	22.96 (±5.25)	0.308
Age at interview (mean ± S.D.)	30.10 (±7.21)	33.34 (±9.96)	0.026
SANS score (mean ± S.D.)	6.75 (±4.42)	10.00 (±4.72)	0.000
SAPS score (mean ± S.D.)	3.20 (±3.26)	5.00 (±3.65)	0.003
EPS ^a score (mean ± S.D.)	2.57 (±2.67)	3.57 (±2.95)	0.057
Duration of treatment	8.19 (±11.33)	10.29 (±13.60)	0.207
Doses (mean ± S.D.)			
Amisulpride [23%] ^b	530.55 (±292.62)	753.12 (±353.77)	0.027
Clozapine [5%] ^b	325 (±35.35)	391.66 (±241.69)	0.868
Olanzapine [44%] ^b	13.13 (±5.15)	12.51 (±5.21)	0.222
Risperidone [28%] ^b	4.68 (±2.78)	6.2 (±2.81)	0.049
Schizophrenia subtypes (%)			
Positive	60.3	24.5	0.0001
Negative	12.7	28.3	0.035
Positive becoming negative	25.4	41.5	0.06
Negative becoming positive	0	0	
Mixed	1.6	5.7	0.231

Comparison between responders and non-responders to treatments with atypical antipsychotics.

^a Extra-pyramidal symptoms (Simpson Angus mean scores [42]).

^b Repartition of the different antipsychotics expressed as percentage.

the two groups, neither were the mean doses of clozapine and olanzapine. On the other hand, number of previous prior antipsychotic trials ($p=0.007$), and mean doses of amisulpride ($p=0.03$) and risperidone ($p=0.05$) were significantly greater among the non-responsive group, as expected treatment resistant patients. Compliance for treatment was evaluated in comparing hospitalized (as compliance is supposed to be higher during hospitalisation) and non-hospitalized patients (for which compliance is frequently poorer) in these two groups, but responders and non-responders are equally present in these two locations ($\chi^2=1.55$, $p=0.21$).

The Hardy–Weinberg equilibrium was fulfilled in the global sample ($\chi^2=0.67$, d.f. = 1, $p=0.41$), as well as in the group of refractory patients ($\chi^2=0.65$, d.f. = 1, $p=0.42$) and that of responsive patients ($\chi^2=0.04$, d.f. = 1, $p=0.84$). Neither the A allele ($\chi^2=2.55$, $p=0.10$) nor the AA genotype ($\chi^2=2.23$, $p=0.13$) were associated with the type of therapeutic response according to the May and Dencker classification (Table 2).

Two-third of the sample was made of “pure” Caucasians subjects (i.e. at least three of the four grand-parents being born in west Europe). This heterogeneity had no effect on the type of treatment response ($\chi^2=1.56$, $p=0.21$), nor on the distribution of the AA genotypes ($\chi^2=0.55$, $p=0.45$).

Because of the known heterogeneity of schizophrenia, we assessed the impact of the clinical features which significantly depicted patients with versus without atypical an-

tipsychotic response (Table 1). These included SANS score ($p=10^{-4}$), SAPS score at discharge, extra-pyramidal symptoms and age at interview. To assess the role of each clinical variable, we made a global logistic regression analysis which pinpointed the unique role of the SANS score as a predictive factor of antipsychotic refractoriness ($\chi^2=25.16$, $p=0.009$). We then made a discriminant stepwise regression analysis. The final model (goodness of fit=80.93, $\chi^2=17.09$) only retained the SANS score ($p=0.004$) and the age of interview ($p=0.03$) with an overall predictive value of 70%.

Because of the major influence of negative symptoms on the May and Dencker scores in our sample, SANS scores could be a confounding factor between refractoriness and the AA genotype previously associated with refractoriness. Therefore, we directly compared the SANS scores of patients with or without the AA genotype. The SANS score was significantly higher among patients with the AA genotype ($p=0.018$), a difference which was not observed for the other clinical parameters previously tested (Table 3), including gender (31% of females with the AA genotype versus 32% without this genotype, $p=0.93$), comorbid depression (68% versus 50%, $p=0.11$) and previous history of suicidal attempt (62% versus 50%, $p=0.31$). In order to further analyse the 12% decrease (56–44%) of the AA genotype frequency in treatment non-responders (corresponding to an OR=0.49, 95% CI [0.19–1.26]), we strictly matched the two samples for the SANS score, restricting our sample to 64 patients.

Table 2
5-HT_{2A} genetic polymorphisms (–1438A/G polymorphisms) in 116 patients with schizophrenia according to their response to atypical antipsychotics

	Genotypes			Alleles	
	AA (N (%))	AG (N (%))	GG (N (%))	A allele (N (%))	G allele (N (%))
Responsive patients	9(14%)	29 (45%)	26 (41%)	47 (37%)	81 (63%)
Refractory patients	13(25%)	23 (44%)	16 (31%)	49 (47%)	55 (53%)

Table 3
Genotype frequencies of the –1438A/G polymorphism of the 5-HT_{2A} gene and clinical parameters

Characteristics	AA genotype (N=94) mean (±S.D.)	Non-AA (N=22) mean (±S.D.)	Significance (p)
Age at onset (mean)	23.41 (±5.21)	22.65 (±4.29)	0.169
Age at interview (mean ± S.D.)	31.90 (±8.86)	30.22 (±7.89)	0.192
SANS score (mean ± S.D.)	10.22 (±5.03)	7.73 (±4.67)	0.018
SAPS score (mean ± S.D.)	4.09 (±3.43)	3.63 (±4.06)	0.312
EPS ^a score (mean ± S.D.)	3.06 (±2.87)	2.83 (±2.72)	0.377

^a Extra-pyramidal symptoms (Simpson Angus mean scores [42]).

With such a case-by-case matching completely controlling the role of the SANS value, the odds-ratio for the interaction between the AA genotype and treatment response is getting even closer to 1 (OR = 0.89, 95% CI [0.23–3.45]). Furthermore, when restricting the analyses to patients treated by amisulpride only, an atypical antipsychotic with very low affinity for the 5-HT_{2A} receptors, the SANS score is still significantly higher among patients with the AA genotype ($t = 2.13$, d.f. = 30, $p = 0.042$).

Finally, as extra-pyramidal signs could act as an intermediate factor between SANS score and AA genotypes, we conducted a one-way ANOVA including EPS and AA genotypes which were not significant. We then conducted an ANCOVA to measure the impact of EPS on the interaction SANS score-AA genotypes, the results remain non-significant. Although EPS differ significantly between responders and non-responders, it could not explain the association between SANS scores and AA genotypes in our sample.

The A allele and the AA genotype of the –1438A/G polymorphism of the gene coding for the 5-HT_{2A} receptor were not associated with therapeutic response to atypical antipsychotics in our sample, a result in accordance with five other studies which tested a polymorphism in complete linkage disequilibria with the one here analysed [29,31,33,38,41]. Therefore, the specific tropism of atypical antipsychotics for the 5-HT_{2A} receptor [36] and the presence of both a positive association study (Arranz et al. [4]) and a positive meta-analysis [6] for this gene are intriguing.

A recent meta-analysis of case-control association studies on the 5-HT_{2A} gene in schizophrenia (including more than 2000 cases) found a moderate association between the C allele of the T102C polymorphism (OR = 1.2, $p = 0.015$) and the CC genotype (OR = 1.5, $p = 0.006$) in patients from European countries [1]. The discrepant results of pharmacogenetic studies and the moderate association of the 102C allele (or the A allele of the –1438A/G polymorphism) in the genetics of schizophrenia might thus be explained by the influence of clinical variables acting as intermediate traits between genetic factors and therapeutic response. It is interesting to note that when including amisulpride, an atypical antipsychotic which has not affinity for the 5-HT_{2A} receptors, our data do not change. The fact that inclusion of amisulpride do not affect the quality of therapeutic response via the 5-HT_{2A} gene, reinforce our hypothesis of the role of negative symptoms in such results.

A logistic regression analysis pinpointed the unique role of the SANS score to predict the May and Dencker score in our sample [34]. Furthermore, the AA genotype appeared to be associated with the SANS score, raising the possibility that negative symptoms in schizophrenia constitute a confounding factor between the 5-HT_{2A} gene and atypical antipsychotic response.

Previous studies that yielded the role of the 5-HT_{2A} gene in antipsychotic response in patients with schizophrenia ended with contradictory results. While Lane et al. [26] found that the CC genotype (corresponding to the GG genotype) was associated with good prognosis, including the improvement of negative symptoms, Herken et al. [15] and Ellingrod et al. [11] found that this type of association between the 5-HT_{2A} gene and the response to antipsychotics, concerned in fact the other genotype (AA genotype). These three studies had the advantage of prospectively assessing symptoms variation on the basis of a cohort. Interestingly, negative symptoms have a high stability over time according to at least four follow up studies of schizophrenic subjects [8,17,25,35]. Patients with negative symptoms tend to have persistent social impairments and maintain a negative state over 2 years, to the point that negative symptoms are frequently used to assess long-term prognosis [17,19]. Furthermore, the stability of negative symptoms was shown even after 10 years [32]. Contrary to these three studies, the present work related more closely the 5-HT_{2A} gene to a clinical trait (i.e. negative symptoms) rather than a treatment response (i.e. sensitivity to antipsychotics). Indeed, when completely controlling for SANS value, the AA genotype had a nearly equal distribution in antipsychotic responders versus non-responders (i.e. an OR close to 1). The fact that the association is also detected for amisulpride (which has a very low affinity for 5-HT_{2A} receptor) reinforce the hypothesis of the existence of an intermediate factor (i.e. negative symptoms) between therapeutic response on one hand, and AA genotypes of the 5HT_{2A} receptor on the other.

Focusing on a specific clinical trait of the phenotype rather than on treatment response is in accordance with family and twin studies showing greater morbid risk of schizophrenia among relatives of probands with negative symptoms [20] and greater concordance among monozygotic twins when probands have higher negative symptoms [30]. Negative symptoms could indeed be considered as an inherited trait of the disease partly mediated by the 5-HT_{2A} receptor gene, apart from intellectual impairment, cerebroventricular en-

largement and poor response to antipsychotics which were used for type II Crow's schizophrenia classification [10].

Some limitations have to be pointed out in our study. First, our sample is of moderate size, although power estimation showed that it should be large enough to detect an association between treatment response and the AA genotype. Second, we did not study a homogeneous sample and patients included actually had different subtypes of schizophrenia. Ethnic variations have also to be taken into account. The impact of ethnicity on allelic distributions has already been shown for the 5-HT_{2A} gene [9], and possible variations of the ethnical backgrounds were not systematically assessed in other studies. Nevertheless, this source of heterogeneity was not significant for the quality of therapeutic response nor for the distribution of the AA genotypes in our sample.

Lastly, we did not investigate treatment response prospectively, which can be the source of different biases.

A retrospective analysis is more exposed to different confounding parameters (such as an uncontrolled length of exposition to the different treatments), although it also has some advantages. It allows (1) the assessment of longer periods, (2) the comparison of the efficacy of different treatments in a single patient, and (3) is not exposed to the problem of follow-up. In this view, this sample may not be equivalent to the previously published prospective analyses. For example, the average length of treatment that was analysed in our sample was 36 weeks, whereas the prospective data are usually ranging between 4 and 8 weeks. Nevertheless, as previously discussed, the detected association was related to negative symptoms (after treatment) much more than to treatment response. Hence, our results could be attributed to the genetic analysis of schizophrenia devoted to negative symptoms as an endophenotype rather than to a post-treatment pharmacogenetic study.

If confirmed, our results would stress the importance of taking into account the various clinical aspects of schizophrenia when assessing their responses to treatments, especially in case of genetic association studies.

Acknowledgement

This research was supported by grants from CNRS and INSERM. N. Hamdani was recipient of a FRM fellowship (No. 0710071) and a Poste d'Accueil INSERM during performance of this work.

References

- [1] H.M. Abdolmaleky, S.V. Faraone, S.J. Glatt, M.T. Tsuang, Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene and schizophrenia, *Schizophr. Res.* 67 (2004) 53–62.
- [2] N. Andreasen, Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS), University of Iowa, Iowa City, Iowa, 1984.
- [3] N. Andreasen, Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), University of Iowa, Iowa City, Iowa, 1984.
- [4] M.J. Arranz, D.A. Collier, M. Sodhi, D. Ball, G. Roberts, J. Price, Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT_{2A} receptor gene, *Lancet* 346 (1995) 281–282.
- [5] M.J. Arranz, J. Munro, M.J. Owen, G. Spurlock, P.C. Sham, J. Zhao, G. Kirov, D.A. Collier, R.W. Kerwin, 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 (1998) 61–66.
- [6] M.J. Arranz, J. Munro, P. Sham, G. Kirov, R.M. Murray, D.A. Collier, R.W. Kerwin, Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT_{2A} receptors and clozapine response, *Schizophr. Res.* 32 (1998) 93–99.
- [7] G. Bartko, E. Frecska, S. Horvath, G. Zador, M. Arato, Predicting neuroleptic response from a combination of multilevel variables in acute schizophrenic patients, *Acta Psychiatr. Scand.* 82 (1990) 408–412.
- [8] H. Biehl, K. Maurer, E. Jung, B. Krumm, The WHO Psychological Impairments Rating Schedule (WHO/PIRS). II. Impairments in Schizophrenics in cross-sectional and longitudinal perspective—the Mannheim experience in two independent samples, *Br. J. Psychiatry Suppl.* 7 (1989) 71–77.
- [9] B. Bondy, J. Kuznik, T. Baghai, C. Schule, P. Zwanzger, C. Minov, S. De Jonge, R. Rupprecht, H. Meyer, R.R. Engel, W. Eisenmenger, M. Ackenheil, Lack of association of serotonin-2A receptor gene polymorphism (T102C) with suicidal ideation and suicide, *Am. J. Med. Genet.* 96 (2000) 831–835.
- [10] T.J. Crow, Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br. J. Psychiatry* 280 (1980) 66–68.
- [11] V.L. Ellingrod, B.C. Lund, B.J. Perry, F. Fleming, P. Perry, T.L. Holman, K. Bever-Stille, 5-HT_{2A} receptor promoter polymorphism, –1438A/G and negative symptom response to olanzapine in schizophrenia, *Psychopharmacol. Bull.* 37 (2003) 109–112.
- [12] P. Gorwood, Genetic association studies in behavioral neuroscience, in: W. Cruzio, R. Gerlai (Eds.), *Molecular Genetic Techniques for Behavioural Neuroscience*, Elsevier, Amsterdam, 1999, pp. 113–121.
- [13] P. Gorwood, Clinical assessment in psychiatric genetics, in: M. Leboyer, F. Bellivier, J.M. Walker (Eds.), *Psychiatric Genetics: Methods and Protocols*, Humana Press Inc., 2003, pp. 99–126.
- [14] B. Gutierrez, M. Arranz, L. Fananas, V. Valles, R. Guillamat, J. Van Os, D. Collier, 5-HT_{2A} receptor gene and bipolar affective disorder, *Lancet* 346 (1995) 969.
- [15] H. Herken, M.E. Erdal, K. Esgü, O. Virit, A.S. Aynacioglu, The relationship between the response to risperidone treatment and 5-HT_{2A} receptor gene (T102C and 1438G/A) polymorphism in schizophrenia, *Bull. Clin. Psychopharmacol.* 13 (2003) 161–166.
- [16] D.W. Hosmer, S. Lemeshow, *Applied Logistic Regression*, J. Wiley, New York, 1980.
- [17] H.G. Hwu, H. Tan, C.C. Chen, L.L. Yeh, Negative symptoms at discharge and outcome in schizophrenia, *Br. J. Psychiatry* 166 (1995) 61–67.
- [18] S.R. Kay, Significance of the positive-negative distinction in schizophrenia, *Schizophr. Bull.* 16 (1990) 635–652.
- [19] S.R. Kay, J.P. Lindenmayer, Stability of psychopathology dimensions in chronic schizophrenia: response to clozapine treatment, *Compr. Psychiatry* 32 (1991) 28–35.
- [20] S.R. Kay, L.A. Opler, A. Fiszbein, Significance of positive and negative symptoms in chronic schizophrenia, *Br. J. Psychiatry* 149 (1986) 439–448.
- [21] R. Keefe, S.G. Silva, D.O. Perkins, J.A. Lieberman, The effects of antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis, *Schizophr. Bull.* 25 (1999) 201–222.
- [22] B.J. Kinon, J.M. Kane, M. Chakos, R. Munne, Possible predictors of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse: influence of negative symptoms and acute extrapyramidal side effects, *Psychopharmacol. Bull.* 29 (1993) 365–369.

“THE CNR1 GENE AS A PHARMACOGENETIC FACTOR FOR ANTIPSYCHOTICS RATHER THAN A SUSCEPTIBILITY GENE FOR SCHIZOPHRENIA”

INTRODUCTION

La prise de cannabis chez les patients schizophrènes est fréquente et souvent interprétée comme le reflet d'une tentative d'automédication des symptômes schizophréniques. Les études prospectives réalisées dans ce domaine montrent clairement un lien temporel entre l'initiation au cannabis et le début de la schizophrénie accroissant ainsi le risque chez les patients prédisposés et consommateurs. La localisation cérébrale des récepteurs CB₁, leur interaction avec d'autres neurotransmetteurs en particulier la dopamine ou le glutamate ont permis d'envisager *l'hypothèse endocannabinoïde* de la schizophrénie. Le gène codant pour le récepteur CB₁ est située sur la région chromosomique 6q14-15, une région probablement liée dans la schizophrénie. Il paraissait donc naturel de tester les gènes du récepteur au CB₁ dans la réponse thérapeutique aux antipsychotiques. Le choix des polymorphismes testés s'est arrêté sur quatre SNP connus pour leur degré d'hétérozygotie et leur localisation. Ainsi, une étude pharmacogénétique rétrospective sur un échantillon de 133 sujets schizophrènes (traités par antipsychotiques) et 141 contrôles a été réalisée. Les quatre SNP testés étaient les rs 1049353 (1359A/G), rs806368, rs806379, rs806380 couvrant ainsi une zone de 14.5 kb.

RESULTATS

133 sujets schizophrènes traités par une des quatre molécules : amisulpride, clozapine, olanzapine et risperidone ont été testés pour ces quatre polymorphismes. Chez les patients non répondeurs on retrouve une association spécifique avec le polymorphisme 1359 G/A, association qui n'est pas retrouvée avec les trois autres polymorphismes testés. En effet, l'allèle G est associé à une augmentation du risque de mauvaise réponse aux antipsychotiques, avec un effet dose. Cet effet semble purement pharmacogénétique puisqu'à la fois l'allèle G ne semble pas lié à la schizophrénie (pas de différence avec les sujets contrôles) et non plus être associé à des symptômes cliniques (associés à une mauvaise réponse aux traitements).

CONCLUSION

Cette étude a permis de révéler qu'un polymorphisme représentatif d'un bloc haplotypique du gène codant pour le récepteur CB₁ semble associé au risque de mauvaise réponse aux antipsychotiques atypiques. Les récepteurs au cannabis semblent donc être une piste intéressante sur le plan génétique mais aussi pharmacologique. Néanmoins, notons que notre étude

présente des limites comme la faiblesse relative de la taille de l'échantillon, l'évaluation rétrospective de la réponse médicamenteuse et le choix des polymorphismes dont la fonctionnalité n'a pu être établie.



ELSEVIER

www.elsevier.com/locate/euroneuro



The *CNR1* gene as a pharmacogenetic factor for antipsychotics rather than a susceptibility gene for schizophrenia

Nora Hamdani^{a,b,d}, Jean-Pierre Tabeze^c, Nicolas Ramoz^b, Jean Ades^{a,b}, Michel Hamon^d, Yves Sarfati^e, Claudette Boni^b, Philip Gorwood^{a,b,*}

^a AP-HP, Hôpital Louis Mourier (Paris VII), service de psychiatrie, 178 rue des Renouillers, 92700 Colombes, France

^b INSERM U675, Faculty of Medicine Bichat (IFR02), 16 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France

^c Hôpital René Dubos, service de psychiatrie, 6 avenue de l'Île-de-France, Pontoise, France

^d UMR 677 INSERM/UMPC, Neuropsychopharmacologie, IFR70 des Neurosciences, CHU Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

^e Hôpital Mignot, 177 rue de Versailles, 78150 Le Chesnay, France

Received 17 July 2006; received in revised form 14 May 2007; accepted 24 May 2007

KEYWORDS

Pharmacogenetics;
CNR1 gene;
CB₁ receptor;
Schizophrenia

Abstract Neurobiological research suggests a significant role of the endocannabinoid system in schizophrenia vulnerability and also in the quality of response to antipsychotics. Genetics offer an opportunity to disentangle its involvement in the disease vulnerability vs an influence on antipsychotics' effects. The possible role of a tag SNP (the 1359G/A polymorphism) of the gene encoding the cannabinoid receptor type 1 (*CNR1*) in schizophrenia and/or therapeutic response to atypical antipsychotics was assessed in a cohort of 133 French schizophrenic patients compared to 141 normal control subjects. No difference in 1359G/A polymorphism was observed between patients and control subjects, and no relationships were noted between this polymorphism and any clinical parameter considered as potential intermediate factor. However, the G allele frequency was significantly higher among non-responsive vs responsive patients, with a dose effect of the G allele. In contrast, no association was found for three other genetic polymorphisms of the *CNR1* gene. The G allele of the *CNR1* gene polymorphisms could be a psychopharmacogenetic rather than a vulnerability factor regarding schizophrenia and its treatment.

© 2007 Elsevier B.V. and ECNP. All rights reserved.

1. Introduction

Cannabis use is common in schizophrenic subjects and may promote the occurrence of the first psychotic symptoms in young adults prone to the disease (Arseneault et al., 2004; Henquet et al., 2005). Indeed, cannabis use has been reported to be associated with an earlier age at onset (Bersani et al., 2002; Dervaux et al., 2003) and poorer

* Corresponding author. INSERM U675, Faculty of Medicine Bichat (IFR02), 16 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France. Tel.: +33 1 47 60 64 06; fax: +33 1 47 60 67 40.

E-mail address: philip.gorwood@lmr.aphp.fr (P. Gorwood).

outcome of schizophrenia (Gut-Fayand et al., 2001), notably by worsening positive symptoms and cognitive functions (Green et al., 2004; D'Souza et al., 2005), and impairing the therapeutic response to antipsychotics (Green et al., 2004). Furthermore, regular use of cannabis can cause parkinsonism (D'Souza et al., 2005) and tardive dyskinesia (Zaretsky et al., 1993) in schizophrenic patients, while producing impairment of motor tasks among normal volunteers (Marchese et al., 2003). These effects are probably mediated by the cannabinoid receptor type 1 (CB₁), since haloperidol-induced locomotor impairments in rodents are reversed by selective antagonists at this receptor (Marchese et al., 2003).

The *CNR1* gene, that encodes the CB₁ receptor, is located on chromosome 6q14–15, which has been considered as a susceptibility locus for schizophrenia (Cao et al., 1997). Indeed, an association between the AAT repeat polymorphism of the *CNR1* gene (Dawson, 1995) and the hebephrenic schizophrenia subtype was reported by Ujike et al. (2002). With regard to its 1359G/A polymorphism, a frequent silent mutation in codon 453 (Thr) of the *CNR1* gene, the GG genotype has been found to be associated with cannabis use among subjects with schizophrenia in a French positive study (Leroy et al., 2001) and a negative Japanese one (Ujike et al., 2002). However, to date, the latter polymorphism has never been considered as a vulnerability factor for schizophrenia per se.

Interestingly, polymorphisms of the *CNR1* gene have also been studied in relation with other diseases, which led to positive results. In particular, the AAT repeat polymorphism was reported to be involved in the depression that occurs frequently in Parkinson's patients. (Barrero et al., 2005). Furthermore, a significant role of this polymorphism was also reported in cocaine addiction (Comings et al., 1997; Ballon et al., 2006), but not in all tested samples (see Li et al., 2000). On the other hand, in a German study, the A allele of 1359 G/A polymorphism was more frequently transmitted than expected by chance in obese patients (Muller et al., 2007). An association between this A allele and alcohol withdrawal was also found among Caucasian alcoholics by Schmidt et al. (2002), but not confirmed in the subsequent study of Preuss et al. (2003).

Table 1 Clinical features of the schizophrenic patients

Clinical variable	Value
Sex (male/female)	89/44
Age at interview (mean years ±SD)	33.25 ± 10.19
Age at onset (mean years ±SD)	23.31 ± 5.57
Abuse or dependence cannabis (n, %)	41 (31)
Concomitant benzodiazepines (n, %)	41 (31)
Concomitant mood stabilizers (n, %)	19 (14)
Schizophrenia subtypes (n, %)	
Positive	60 (45.1)
Negative	25 (18.7)
Positive becoming negative	40 (30.1)
Negative becoming positive	0 (0)
Mixed	8 (6.1)
Type of antipsychotics (n, %)	
Amisulpride	26 (19.5)
Clozapine	33 (24.8)
Olanzapine	67 (50.4)
Risperidone	7 (5.3)

Please cite this article as: Hamdani, N. et al. The *CNR1* gene as a pharmacogenetic factor for antipsychotics rather than a susceptibility gene for schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* (2007), doi:10.1016/j.euroneuro.2007.05.005

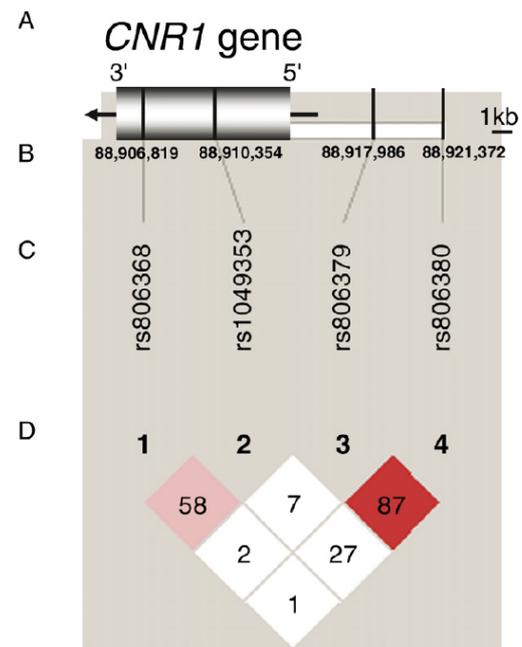


Figure 1 Genomic organization of the *CNR1* gene and SNPs. (A) Mapping of the *CNR1* gene and the four genotyped SNPs at scale (horizontal bar is 1 kb pairs, kb). The *CNR1* gene is represented by a rectangle box. The orientation of the transcription of the gene is indicated by the arrow. The SNPs are represented by a vertical bar. Note that there are two SNPs located in the *CNR1* gene. (B) Physical position in base pairs of the genotyped polymorphisms according to their chromosomal location. (C) Name of the *CNR1* SNPs tested in this study according to the NCBI database. (D) Pairwise linkage disequilibrium (D') values are annotated in rhombus. Dark rhombus corresponds to a high linkage disequilibrium between two SNPs while clear rhombus corresponds to a low linkage disequilibrium.

Recent progress in pharmacogenetics, evaluating the individual risk for antipsychotic refractoriness, has focused notably on the dopaminergic (Scharfetter, 2006) and serotonergic systems, with particular attention to polymorphisms of the genes encoding 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} and 5-HT₆ receptors (Arranz et al., 1998; Lin et al., 1999; Schumacher et al., 2000; Hamdani et al., 2005). However, so far, these studies led to discrepant data. To the best of our knowledge, pharmacogenetic studies of the *CNR1* gene have not yet been conducted in this particular context. This led us to assess the possible influence of the 1359G/A polymorphism as a haplotype tagging SNP of the *CNR1* gene, in comparison with three other SNPs of this gene, on the risk of schizophrenia and/or therapeutic response to atypical antipsychotics.

2. Experimental procedures

One hundred and thirty three French patients meeting DSM-IV criteria for schizophrenia were recruited in two psychiatric hospitals in Paris area. The inclusion criteria required that patients were all

Table 2 Allelic and genotypic distributions of the *CNR1* gene polymorphisms among 141 controls and 133 schizophrenic subjects according to their response to different atypical antipsychotics

SNP	Genotypes						Alleles							
	11		12		22		Statistics		1		2		Statistics	
	N	%	N	%	N	%	χ^2	p	N	%	N	%	χ^2	p
rs806368	CC		CT		TT				C		T			
Responders	1	1.3	26	35.1	47	63.6	0.873	0.350	28	18.9	120	81.1	0.003	0.954
Non-responders	5	8.5	12	20.3	42	71.2			22	18.6	96	81.4		
rs 1049353 (-1359 G/A)	AA		AG		GG				A		G			
Responders	10	13.5	22	29.7	42	56.8	5.525	0.018	42	28.4	106	71.6	7.420	0.006
Non-responders	3	5.1	11	18.6	45	76.3			17	14.4	101	85.6		
rs 806379	AA		AT		TT				A		T			
Responders	39	52.7	18	24.3	17	23.0	0.632	0.483	96	64.8	52	35.2	0.066	0.797
Non-responders	27	45.8	23	39.0	9	15.2			77	66.4	39	33.6		
rs806380	AA		AG		GG				A		G			
Responders	46	62.1	21	28.4	7	9.5	0.528	0.467	113	76.3	35	23.7	0.112	0.737
Non-responders	33	56.0	22	37.3	4	6.7			88	74.6	30	25.4		

treated, or have been treated, by atypical antipsychotics (amisulpride, olanzapine, risperidone or clozapine) for at least four weeks at appropriate dosage (i.e., within the range proposed by the French Food and Drug Administration). The recruited subjects all gave written informed consent for their participation in the study, which was approved by a French law committee.

All informations were obtained from a face-to-face systematic interview by a trained psychiatrist (NH), enriched by hospital and ambulatory case notes. Treatment response was systematically assessed, retrospectively and at the moment of the clinical interview, exclusively using the six point May and Dencker scale (Brenner et al., 1990). Scores above 3 (median value) were considered as reflecting refractoriness, and scores below 4, responsiveness. Clinical information was collected using the D.I.G.S., a semi-structured interview (Nurnberger et al., 1994) regularly used in psychiatric genetics for the assessment of cannabis and alcohol abuse/dependence (age at onset, duration) and lifetime clinical characteristics of schizophrenia. Negative and positive symptoms of schizophrenia were evaluated using the SANS and the SAPS scales (Andreasen, 1984), while extrapyramidal symptoms were assessed with the Simpson and Angus scale (Simpson and Angus, 1970). The geographic origin of the four grandparents was provided by each patient. Two third of the 133 patients were Caucasians by all grand parents. The clinical features are described in Table 1.

One hundred and forty one control subjects were recruited at a recreation center for old people. This "super-normal" control group,

aged 60 years and older, did not have any personal and/or familial history of psychiatric disorders and substance abuse as already described elsewhere (Bonnier et al., 2002). The 1359 G/A (rs1049353) polymorphism of the *CNR1* gene was determined by PCR analysis following the procedure of Gadzicki et al. (1999) by two researchers blind to the quality of antipsychotic response (CB, NH). To further assess the specificity of the influence of the 1359 G/A polymorphism on treatment response, three other genetic polymorphisms were tested (rs806368, rs806379, rs806380). They were chosen to cover a 14.5 kb region encompassing the *CNR1* gene (see Fig. 1).

After verification of Hardy-Weinberg equilibrium (for each SNP) for the sample including control subjects and responsive patients (but excluding non-responsive patients, according to Salanti et al., 2005), allelic and genotypic distributions in refractory vs responsive patients were compared using a χ^2 test. Linear trend in the number of the G allele (0, 1 or 2) with respect to good (vs poor) response to atypical antipsychotics was evaluated with the Armitage test (Armitage, 1955). Quantitative variables were compared according to genotypes and allelic frequencies with a parametric Student's t test. Considering the number of potentially confounding variables (see Table 4), a forward stepwise logistic regression analysis was performed to reveal parameters that may be important for treatment response. Default p-values for stepwise entry ($p=0.10$), and removal ($p=0.15$) of predictors were retained in the logistic model according to Hosmer and Lemeshow (1980). Statistical analyses were performed using SPSS® computer program (SPSS

Table 3 Characteristics of the prescribed antipsychotics (among responders and non-responders)

Prescribed antipsychotic	Responders				Non-responders			
	Dosage		Number of previous antipsychotics		Dosage		Number of previous antipsychotics	
	Average (mg)	S.D.	Average (number)	S.D.	Average (mg)	S.D.	Average (number)	S.D.
Amisulpride	158.78	321.95	1.86	0.91	155.05	325.98	2.22	1.20
Clozapine	266.66	152.75	3.12	0.50	442.85	174.23	4.08	1.22
Olanzapine	12.69	3.80	2.05	1.07	15.86	5.18	2.69	1.84
Risperidone	4.81	2.69	1.71	0.71	6.88	2.39	2.53	1.19

Please cite this article as: Hamdani, N. et al. The *CNR1* gene as a pharmacogenetic factor for antipsychotics rather than a susceptibility gene for schizophrenia. Eur. Neuropsychopharmacol. (2007), doi:10.1016/j.euroneuro.2007.05.005

Table 4 Allelic frequencies of the -1359 G/A polymorphism of the *CNR1* gene and clinical parameters in patients with schizophrenia

Characteristics	G allele		A allele		Significance (p)
	Average	S.D.	Average	S.D.	
Duration of illness (years)	9.72	8.69	7.66	6.41	0.426
Age at onset (years)	23.45	5.77	22.00	6.20	0.393
SANS score	7.60	4.54	9.33	6.20	0.230
SAPS score	4.01	3.43	3.91	3.91	0.930
EPS ^a score	2.85	2.52	4.11	3.65	0.175
Mean doses of antipsychotics (mg)					
Amisulpride	146.31	303.67	290.0	504.31	0.176
Clozapine	390.00	180.74	300.0	147.19	0.397
Olanzapine	14.59	4.87	12.5	4.18	0.319
Risperidone	5.70	2.78	5.0	2.58	0.628
	Number	%	Number	%	
Gender (men)	80	65.0	35	76.0	0.239
Cannabis use	46	37.4	17	36.9	0.929
Alcohol use	25	20.3	8	17.4	0.725
Comorbid depression	42	34.1	17	36.9	0.972
Concomitant benzodiazepine therapy	37	30.1	15	32.1	0.513

Inc., Chicago, IL, USA). Power calculation and sample size were computed with G* Power version 3.0.3 (University of Kiel, Germany).

3. Results

Fifty-nine patients (19 women, 40 men) were refractory to atypical antipsychotics according to the May and Dencker classification, while 74 (25 women, 49 men) were responsive. This sample size of 133 patients provides an accurate power of 93.3% according to a medium size effect.

The distribution of the 1359 G/A (rs1049353) polymorphism of the *CNR1* gene in the sample of control subjects (healthy controls) as well as in responsive patients was in accordance with Hardy-Weinberg equilibrium ($\chi^2=1.58$, $df=1$, $p=0.20$). All (responsive and refractory) patients and control subjects did not significantly differ for either genotype ($\chi^2=1.06$, $df=1$, $p=0.30$) or allele frequency ($\chi^2=1.02$, $df=1$, $p=0.31$) distribution. However, the G allele was significantly more frequent among non-responsive than responsive patients ($\chi^2=7.42$, $p=0.006$, OR=2.35, 95%CI [1.25–4.40]) (Table 2). Furthermore, we observed a trend for a lower responsiveness when the number of the G allele increased from 1 to 2 ($\chi^2=5.79$, $df=1$, $p=0.016$; Armitage linear test). Indeed, the risk of non-responsiveness was the largest for homozygous GG patients (76.3%) compared to non-carrier AA (5.1%) and heterozygous AG patients (18.6%) (OR=2.45, 95%CI [1.15–5.21]). Interestingly, the same association existed when non-responsive patients were compared to healthy controls (respectively: $\chi^2=6.29$, $df=1$, $p=0.012$, OR=2.08, 95%CI [1.16–3.70] and $\chi^2=5.97$, $df=1$, $p=0.015$; Armitage linear test). To assess whether other variants may also be involved in treatment response, we analysed three additional polymorphisms encompassing the *CNR1* gene (rs806368, rs806379, rs806380). None of these genetic markers were associated with treatment response (OR=1.01, OR=0.93, OR=1.10, respectively) (Table 2).

Ethnic variations have also to be taken into account. The impact of ethnicity on allelic distributions has already been

shown for the *CNR1* gene (Zhang et al., 2004; Hopfer et al., 2006). However, possible variations of the ethnical backgrounds were not systematically assessed in other studies. In our study, the heterogeneity of the geographic origin among the patients was apparently unrelated to the distribution of the G allele of rs1049353 ($\chi^2=0.184$, $p=0.667$). Thus, the G allele was significantly more frequent among non-responsive than responsive patients also in the non-Caucasian subgroup ($\chi^2=3.20$, $p=0.07$, OR=2.8, 95%CI [0.88–8.86]), with an odds ratio close to that for the Caucasian group ($\chi^2=4.27$, $p=0.038$, OR=3.42, 95%CI [1.03–11.31]).

Mean duration of antipsychotic treatment was not different between responders and non-responders (11.09±24.76 vs 11.05±25.19 months, $p=0.992$). Characteristics of the prescribed antipsychotics were also not different between the two groups. However, we noted that risperidone was given earlier among the responsive patients ($p=0.017$). In addition, the mean doses of both the latter antipsychotic and olanzapine were significantly higher among the non-responsive group ($p=0.013$ and $p=0.011$, respectively) (Table 3). When considering concomitant therapy, the non-responsive group was co-treated more frequently with a benzodiazepine than responsive patients (42.3% vs 21.6%, $p=0.01$). In contrast, co-treatment with mood stabilizers and cannabis use were equally distributed among the two groups (mood stabilizers: 14.9% of responsive patients vs 13.5% of non-responsive patients, $p=0.830$; cannabis: 25.7% vs 37.3%, respectively, $p=0.133$).

Negative and positive symptoms of schizophrenia were much more striking among non-responsive patients (9.43±4.56 vs 6.40±4.45 in responsive patients, $p=0.0003$, for the SANS score and 5.10±3.44 vs 3.09±10.41, $p=0.001$, for the SAPS score). These patients were also characterized by a trend for longer duration of illness (in years: 10.90±8.4 vs 8.39±8.09 in responsive patients, $p=0.093$) and more severe extrapyramidal symptoms (3.46±2.84 vs 2.55±2.43, $p=0.097$). As subjects treated by clozapine could correspond to an especially non-responsive group which could then bias our results, further

Please cite this article as: Hamdani, N. et al. The *CNR1* gene as a pharmacogenetic factor for antipsychotics rather than a susceptibility gene for schizophrenia. Eur. Neuropsychopharmacol. (2007), doi:10.1016/j.euroneuro.2007.05.005

calculations were made after deleting this sub-group. However, for the remaining sample, the G allele was still significantly associated with non-response ($\chi^2=10.84$, $p=0.0009$, OR=2.86, 95%CI [1.50–5.45]), as did the GG genotype ($\chi^2=4.89$, $p=0.02$, OR=2.38, 95%CI [1.09–5.19]).

The G allele might be associated with antipsychotic refractoriness through some intermediate factors. However, quantitative assessment showed that the G allele was not directly associated with any of these factors ($p>0.10$). To further assess the possible confounding effect of the various clinical parameters considered (SAPS score, SANS score, mean doses of olanzapine and risperidone, concomitant benzodiazepine therapy, mean number of antipsychotics prescribed before risperidone) on the association between the G allele and antipsychotic response (Table 4), we tested whether they might have exerted any influence using a stepwise regression logistic analysis. SANS score (Wald $\chi^2=10.169$, $df=1$, $p=0.0014$), SAPS score (Wald $\chi^2=9.919$, $df=1$, $p=0.0016$), co-benzodiazepine therapy (Wald $\chi^2=4.315$, $df=1$, $p=0.0378$) and then the G allele (Wald $\chi^2=3.3788$, $df=1$, $p=0.066$) were the only variables retained in the final model, correctly classifying 70.25% of the patients.

4. Discussion

The G allele of the 1359G/A polymorphism of the gene coding for the CB1 receptor was found in excess in patients with schizophrenia refractory to atypical antipsychotics. This observation was independent of the geographic origin of the patients. The G allele appeared to exert a dose-related influence on the therapeutic response, increasing the risk of refractoriness for up to 76% of homozygous GG subjects. The association appeared to be specific of the genetic block where the 1359G/A polymorphism is located, because three other SNPs encompassing the *CNR1* gene, but with no linkage disequilibrium with the 1359G/A, showed no association with the quality of the response to antipsychotics in our sample.

Our analyses were based on a sample of 133 patients with schizophrenia, all treated for at least 4 weeks by atypical antipsychotics. The minimum sample size to give an accurate power of 95% should have been at least 145. However, the p -value ($p=0.006$) observed for the G allele among non-responsive vs responsive patients strongly supports the aforementioned association, and rules out the possible occurrence of a type one confounding error. The association seems to specifically concern the therapeutic response, as the frequency of the G allele was not significantly different between healthy control subjects and schizophrenic patients. Several parameters might have acted as intermediate factors between the *CNR1* gene polymorphism and response to treatment, but the association between refractoriness to atypical antipsychotics and the G allele frequency was still significant when various clinical parameters had been considered. Therefore, the clinical parameters known to be linked to antipsychotic response could not act as confounding factors in the observed association between this polymorphism and antipsychotic response.

To the best of our knowledge, this is the first study showing a positive association between the *CNR1* gene and antipsychotic response. In their study, Leroy et al. (2001) failed to detect such an association, but they found that the G allele was associated with cannabis use. Several differ-

ences have to be pointed out between this previous study and ours, which might explain the discrepancy in respective results. Firstly, refractoriness to antipsychotics, defined by scores above 5 on the May and Dencker scale (i.e., subjects requiring a daily care in hospital or institution for more than six months), concerned 25% of the sample of Leroy et al. (2001), whereas we had 4% only of such highly resistant patients in our sample. Indeed, with the recent development of atypical antipsychotics, individuals needing daily care in hospital or institution for more than six months are becoming rare among schizophrenic patients. Our results might therefore reflect a generally poor response to treatment rather than severe refractoriness. Secondly, in the study of Leroy et al. (2001), patients with schizophrenia could be treated by conventional neuroleptics, whereas only patients treated with atypical antipsychotics were considered in our sample. The effect of the G allele could thus be restricted to the quality of response to atypical antipsychotics only. Lastly, Leroy et al. (2001) found a positive association between the G allele and cannabis abuse (detected in 40% of their sample). It can thus be speculated that association between cannabis abuse and the *CNR1* gene polymorphism might have reduce their chance to detect the pharmacogenetic impact found in our study.

The finding that the *CNR1* gene has apparently no role in the vulnerability to schizophrenia may appear rather surprising. Indeed, several family studies and prospective cohorts have suggested a main trigger role of cannabis use in schizophrenia, specifically among predisposed individuals (Andreasson et al., 1987; Mc Guire et al., 1995; Henquet et al., 2005). However, another study also failed to find an association between schizophrenia and the *CNR1* gene (Tsai et al., 2001). One possibility is that cannabis effect could be more specifically obvious in a 'gene × environment' interaction such as the one recently reported for the gene encoding catechol-*O*-methyl transferase (*COMT*) (Caspi et al., 2005).

According to the present results, the *CNR1* gene could have a specific role not in vulnerability to schizophrenia but in antipsychotic response, although these two genetic aspects are frequently associated and sometimes mixed up (Gorwood and Foot, 2006). Interestingly, animal studies showed that both cannabinoid agonists and haloperidol reduce stereotyped biting induced by apomorphine and increase plasma prolactin levels through CB1 receptor-dependent mechanisms (Onaivi et al., 2001). However, in contrast to haloperidol, cannabinoid agonists do not induce catalepsy in rats (Zuardi et al., 1991), indicating that the latter ligands exert pharmacological effects more closely related to those of atypical antipsychotics. Whether the gene association presently observed might be related to such pharmacological homologies is an interesting question to be addressed in future studies.

In any case, some limitations have to be raised in our study. Firstly, chance finding should not be ruled out regarding the relatively small size of our sample. Secondly, we chose to assess the 1359 G/A polymorphism because of its high heterogeneity in Caucasian samples (Zhang et al., 2004). Thirdly, this variant is located in the coding region but does not change the threonine⁴⁵³ residue in the CB1 amino acid sequence. On the other hand, the other three genotyped SNPs for which we could not find any association,

are not mapped in the *CNR1* coding region (rs806368 is located in the untranslated 3' region, rs806379 and rs806380 are in the intergenic region). To date, the 1359 G/A polymorphism is considered as the unique haplotype tagging SNP of the *CNR1* gene (among Caucasian populations) according to, for example, the perlegen program (genome.perlegen.com). However, a direct role of this SNP tagging of the *CNR1* gene has still to be demonstrated. Indeed, despite its location in a coding region (in contrast with the other three polymorphisms tested), its functional role has not yet been established. Furthermore, as about twenty SNPs have been identified in the *CNR1* gene, further SNPs should be tested in order to increase the chance of identifying the exact haplotype block involved in the antipsychotic response. Lastly, therapeutic response was assessed retrospectively, with no access to blood levels, and could thus be biased. However, this approach has real advantages such as the possibility to compare different treatments in a single patient.

Replication of these data in a larger sample prospectively assessed is needed in order to reach the definitive conclusion that the *CNR1* gene intervenes as a pure pharmacogenetic factor (i.e. directly related to pharmacological response) rather than a vulnerability gene for schizophrenia.

Role of the funding source

The work was supported by the National Institute of Medical research (INSERM).

Contributors

I, Philip Gorwood, last and corresponding author of the manuscript entitled "The *CNR1* gene as a pharmacogenetic factor for antipsychotics rather than a susceptibility gene for schizophrenia", certify that all authors had a significant role in this manuscript. Nora Hamdani performed all genotypical analyses (under the supervision of Nicolas Ramoz for haplotype analyses and Claudette Boni for each SNPs), and the clinical recruitment under the supervision of Jean-Pierre Tabeze for the first center, and Jean Ades for the second clinical center), Yves Sarfati was in charge of the recruitment of controls, the statistical analyses were made by Philip Gorwood, and the writing of the manuscript was supervised by Michel Hamon.

Conflict of interest

None.

Acknowledgements

This research was supported by grants from INSERM. N. Hamdani was recipient of a FRM fellowship (No. 0710071) and a Poste d'Accueil INSERM during performance of this work.

References

Andreasen, N.C., 1984. Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS). University of Iowa, Iowa city.
 Andreasson, S., Allebeck, P., Engstrom, A., Rydberg, U., 1987. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 2 (8574), 1483–1486.
 Armitage, P., 1955. Test for linear trends in proportions and frequencies. *Biometrics* 11, 375–386.
 Arranz, M.J., Munro, J., Owen, M.J., et al., 1998. 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, 61–66.

Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J., Murray, R.M., 2004. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br. J. Psychiatry* 184, 110–117.
 Ballon, N., Leroy, S., Roy, C., et al., 2006. (AAT)_n repeat in the cannabinoid receptor gene (*CNR1*): association with cocaine addiction in an African–Caribbean population. *Pharmacogenomics J.* 6 (2), 126–130.
 Barrero, F.J., Ampuero, I., Morales, B., Vives, F., de Dios Luna Del Castillo, J., Hoenicka, J., Garcia Yebenes, J., 2005. Depression in Parkinson's disease is related to a genetic polymorphism of the cannabinoid receptor gene (*CNR1*). *Pharmacogenetics J.* 5, 135–141.
 Bersani, G., Orlandi, V., Kotzalidis, G.D., Pancheri, P., 2002. Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 252, 86–92.
 Bonnier, B., Gorwood, P., Hamon, M., Sarfati, Y., Boni, C., Hardy-Bayle, M.C., 2002. Bipolar affective disorder with low suicidal risk is associated with 5-HT_{2A} receptor gene polymorphism. *Biol. Psychiatry* 51, 762–765.
 Brenner, H.D., Dencker, S.J., Goldstein, M.J., Hubbard, J.W., Keegan, D.L., Kruger, G., Kulhanek, F., Liberman, R.P., Malm, U., Midha, K.K., 1990. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 16, 551–560.
 Cao, Q., Martinez, M., Zhang, J., Sanders, A.R., Badner, J.A., Cravchik, A., Markey, C.J., Beshah, E., Gurhoff, J.J., Maxwell, M.E., Kazuba, D.M., Whiten, R., Goldin, L.R., Gershon, E.S., Gejman, P.V., 1997. Suggestive evidence for a schizophrenia susceptibility locus on chromosome 6q and a confirmation in an independent series of pedigrees. *Genomics* 43, 1–8.
 Caspi, A., Moffitt, E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., Taylor, A., Arseneault, L., Williams, B., Braithwaite, A., Poulton, R., Craig, I.W., 2005. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene × environment interaction. *Biol. Psychiatry* 57, 1117–1127.
 Comings, D.E., Muhleman, D., Gade, R., et al., 1997. Cannabinoid receptor gene (*CNR1*): association with i.v. drug use. *Mol. Psychiatry* 2 (2), 161–168.
 Dawson, E., 1995. Identification of a polymorphic triplet marker for the brain cannabinoid receptor gene: use in linkage and association studies of schizophrenia. *Psych. Genet.* 5, S50–S51.
 Dervaux, A., Laqueille, X., Bourdel, M.C., Leborgne, M.H., Olie, J.P., Loo, H., Krebs, M.O., 2003. Cannabis and schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Encéphale* 29 (1), 11–17.
 D'Souza, D.C., Abi-Saab, W.M., Madonick, S., Forselius-Bielen, K., Doersch, A., Braley, G., Gueorguieva, R., Cooper, T.B., Krystal, J.H., 2005. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol. Psychiatry* 57, 594–608.
 Gadzicki, D., Muller-Vahl, K., Stuhmann, M., 1999. A frequent polymorphism in the coding exon of the human cannabinoid receptor (*CNR1*) gene. *Mol. Cell. Probes* 13, 321–323.
 Gorwood, P., Foot, E., 2006. Introduction on psychopharmacogenetics. In: Gorwood, P., Hamon, M. (Eds.), *Psychopharmacogenetics*. Springer, New-York, pp. 1–24.
 Green, A.I., Tohen, M.F., Hamer, R.M., Strakowski, S.M., Lieberman, J.A., Glick, I., Clark, W.S., 2004. HGDH Research Group. (2004) First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophr. Res.* 66, 125–135.
 Gut-Fayand, A., Dervaux, A., Olie, J.P., Loo, H., Poirier, M.F., Krebs, M.O., 2001. Substance abuse and suicidality in schizophrenia: a common risk factor linked to impulsivity. *Psychiatry Res.* 102, 65–72.
 Hamdani, N., Bonniere, M., Ades, J., et al., 2005. Negative symptoms of schizophrenia could explain discrepant data on

- the association between the 5-HT_{2A} receptor gene and response to antipsychotics. *Neurosci. Lett.* 377 (1), 69–74.
- Henquet, C., Krabbendam, L., Spauwen, J., Kaplan, C., Wittchen, H.U., van Os, J., 2005. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 30 (7481), 11.
- Hopfer, C.J., Young, S.E., Purcell, S., Crowley, T.J., Stallings, M.C., Corley, R.P., Rhee, S.H., Smolen, A., Krauter, K., Hewitt, J.K., Ehringer, M.A., 2006. Cannabis receptor haplotype associated with fewer cannabis dependence symptoms in adolescents. *Am. J. Med. Genet., B Neuropsychiatr. Genet.* 141, 895–901.
- Hosmer, D.W., Lemeshow, S., 1980. *Applied Logistic Regression*. J. Wiley & Sons, New York.
- Leroy, S., Griffon, N., Bourdel, M.C., Olie, J.P., Poirier, M.F., Krebs, M.O., 2001. Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB1): association study using a single-base polymorphism in coding exon 1. *Am. J. Med. Genet.* 105, 749–752.
- Li, T., Liu, X., Zhu, Z.H., et al., 2000. No association between (AAT)_n repeats in the cannabinoid receptor gene (*CNR1*) and heroin abuse in a Chinese population. *Mol. Psychiatry* 5 (2), 128–130.
- Lin, C.H., Tsai, S.J., Yu, Y.W.Y., 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, 57–60.
- Marchese, G., Casti, P., Ruiu, S., Saba, P., Sanna, A., Casu, G., Pani, L., 2003. Haloperidol, but not clozapine, produces dramatic catalepsy in delta9-THC-treated rats: possible clinical implication. *Br. J. Pharmacol.* 140, 520–526.
- Mc Guire, P.K., Jones, P., Harvey, I., Williams, M., McGuffin, P., Murray, R.M., 1995. Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophr. Res.* 15, 277–281.
- Muller, T.D., Reichwald, K., Wermter, A.K., et al., 2007. No evidence for an involvement of variants in the cannabinoid receptor gene (*CNR1*) in obesity in German children and adolescents. *Mol. Genet. Metab.* 90 (4), 429–434.
- Nurnberger Jr., J.I., Blehar, M.C., Kaufmann, C.A., York-Cooler, C., Simpson, S.G., Harkavy-Friedman, J., Severe, J.B., Malaspina, D., Reich, T., 1994. Diagnostic Interview for Genetic studies. Rationale, unique features and training. NIMH genetics initiative. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 849–859.
- Onaivi, E.S., Leonard, C.M., Ishiguro, H., Zhang, P.W., Lin, Z., Akinshola, B.E., Uhl, G.R., 2001. Endocannabinoids and cannabinoid receptor genetics. *Progr. Neurobiol.* 66, 307–344.
- Preuss, U.W., Koller, G., Zill, P., et al., 2003. Alcoholism-related phenotypes and genetic variants of the CB1 receptor. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 253 (6), 275–280.
- Salanti, G., Amountza, G., Nitzani, E.E., et al., 2005. Hardy–Weinberg equilibrium in genetic association studies: an empirical evaluation of reporting, deviations, and power. *Eur. Hum. Genet.* 13, 840–848.
- Scharfetter, J., 2006. Psychopharmacogenetics of schizophrenia and psychosis. In: Gorwood, P., Hamon, M. (Eds.), *Psychopharmacogenetics*. Springer, New York, pp. 101–148.
- Schmidt, L.G., Samochowiec, J., Finckh, U., et al., 2002. Association of a CB1 cannabinoid receptor gene (*CNR1*) polymorphism with severe alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend.* 65 (3), 221–224.
- Schumacher, J., Schulze, T.G., Wienker, T.F., et al., 2000. Pharmacogenetics of the clozapine response. *Lancet* 356 (9228), 506.
- Simpson, S.G., Angus, J.W.S., 1970. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr. Scand.* 212 (suppl. 44), 11–19.
- Tsai, S.J., Wang, Y.C., Hong, C.J., 2001. Association study between cannabinoid receptor gene and pathogenesis and psychosis symptoms of mood disorders. *Am. J. Med. Genet.* 105, 219–221.
- Ujike, H., Takaki, M., Nakata, K., et al., 2002. *CNR1*, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 7, 515–518.
- Zaretsky, A., Rector, N.A., Seeman, M.V., et al., 1993. Current cannabis use and tardive dyskinesia. *Schizophr. Res.* 11, 3–8.
- Zhang, P.W., Ishiguro, H., Ohtsuki, T., et al., 2004. Human cannabinoid receptor 1: 5' exons, candidate regulatory regions, polymorphisms, haplotypes and association with polysubstance abuse. *Mol. Psychiatry* 9, 916–931.
- Zuardi, A.W., Rodrigues, J.A., Cunha, J.M., 1991. Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity. *Psychopharmacol. Bull.* 104, 260–264.

III- DISCUSSION

Depuis la découverte, fruit du hasard, des neuroleptiques de nombreuses molécules ont été développées. Toutefois, chez les patients schizophrènes, l'amélioration psychiatrique sous traitement antipsychotique n'est pas systématique. Ainsi environ 50% des sujets schizophrènes ne répondraient pas favorablement aux antipsychotiques malgré l'avènement de nouvelles molécules dites « atypiques » connues pour leur bonne tolérance et leur efficacité sur des symptômes spécifiques.

Les patients schizophrènes non répondeurs arborent des caractéristiques cliniques particulières. Un âge de début plus précoce, des symptômes positifs, négatifs et extrapyramidaux plus intenses, des antécédents familiaux de schizophrénie ou encore la notion de complications obstétricales sont parfois retrouvés chez ce groupe de patients.

Grâce aux constatations cliniques chez le sujet sain, chez les patients schizophrènes et aux études animales, une implication majoritaire des systèmes sérotoninergique et dopaminergique a pu être soulevée. Toutefois, l'implication biunivoque de ces deux systèmes, renforcée par la connaissance du mécanisme d'action des antipsychotiques atypiques, s'est vue enrichir d'autres hypothèses neurobiologiques puis pharmacologiques. Les systèmes glutaminergiques, noradrénergiques, cholinergiques, histaminiques, muscariniques ou encore cannabinoïdes constituent des pistes intéressantes pour le développement de nouvelles molécules.

Dès le 19^{ème} siècle, on constatait chez certains sujets des effets secondaires graves après l'administration d'un antihypertenseur. La convergence des constatations génétiques, biochimiques et pharmacologiques va donner naissance au concept de pharmacogénétique défini par une différence interindividuelle dans la réponse thérapeutique du fait d'un patrimoine génétique différent. En fait le terme de « pharmacogénétique » proposé par Vogel en 1959 va révolutionner le monde de la pharmacologie d'une part et de la génétique d'autre part.

Dans le domaine de la schizophrénie, il faudra attendre 1995 pour que les premières études pharmacogénétiques voient le jour. A l'époque, cette étude publiée par l'équipe d'Arranz dans la revue *Lancet* concerne la clozapine, une molécule réservée aux formes résistantes de schizophrénie et parfois responsable d'agranulocytose mortelle. Le tropisme préférentiel de cette molécule pour le récepteur sérotoninergique 5-HT_{2A} lui confère ses propriétés atypiques. Le polymorphisme non fonctionnel T102C du gène du récepteur 5-HT_{2A} a dans un premier temps été testé. Ainsi, ces auteurs, rapportent qu'il existe une association entre le polymorphisme 102T/C du gène codant pour le récepteur 5-HT_{2A} et la réponse clinique à la Clozapine chez les patients schizophrènes (les patients au génotype homozygote C102/C102 furent significativement plus mauvais répondeurs que les patients au génotype homozygote T102/T102 ou hétérozygote C102/T102). Plusieurs études négatives et une étude inverse remettent en doute l'implication de ce récepteur dans la réponse à la clozapine.

Notons que pour certains auteurs, le polymorphisme T102C du gène du récepteur 5-HT_{2A} concerne surtout une sous-population de patients schizophrènes au moins bon pronostic définie par un âge de début plus précoce, de sexe masculin et de fait répondant moins bien aux neuroleptiques. Une des autres hypothèses soulevée à

ces résultats disparates est que le polymorphisme T102C est en déséquilibre de liaison avec un polymorphisme fonctionnel pouvant contribuer de façon plus évidente à la réponse aux traitements. Ainsi, si le polymorphisme -1438 A /G de la région promotrice est en déséquilibre complet de liaison avec le T102C, son association avec la schizophrénie reste contradictoire. La première étude pharmacogénétique testant le polymorphisme -1438A/G et la réponse à la clozapine fut celle d'Arranz et ses collaborateurs. Reprenant un échantillon précédent et un échantillon indépendant, les auteurs montrent que les sujets homozygotes pour l'allèle G-1438 sont plus mauvais répondeurs à la clozapine que les autres patients.

C'est dans ce contexte que nous avons choisi de tester le polymorphisme génétique -1438A/G de la région promotrice du récepteur 5-HT_{2A} avec la qualité de la réponse aux antipsychotiques et les symptômes cliniques connus pour péjorer la réponse aux traitements. L'intensité des symptômes négatifs, en particulier sont connus pour leur stabilité au cours du temps et leur valeur pronostique notamment après un traitement adéquat. Par ailleurs, les antipsychotiques atypiques et certaines molécules antagonistes 5-HT_{2A} et 2C ont la propriété d'améliorer les symptômes négatifs (Kane et coll., 1988 ; Meltzer, 1992 ; Tollefson et Sanger, 1996 ; Arvanitis et Miller, 1997).

Ces effets sont probablement médiés par les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} (Meltzer, 1999) qui accentuent l'activité dopaminergique au niveau du cortex préfrontal mais pas dans le noyau accumbens (Kuroki et coll., 1999).

Dans ce premier travail, nous avons constaté que les sujets mauvais répondeurs se définissent surtout par la gravité des symptômes négatifs. Nous ne retrouvons pas d'association positive entre le polymorphisme génétique -1438A/G et la réponse aux antipsychotiques atypiques. Toutefois, l'allèle A et le génotype AA semblent être significativement associés à l'intensité des symptômes négatifs intervenant ainsi comme potentiel facteur confusionnant dans les études pharmacogénétiques testant le récepteur 5-HT_{2A}. Le fait que les symptômes négatifs soient sous influence génétique est confirmé par les études familiales de jumeaux et cas-témoins.

Toutefois, ce travail présente des limites. D'abord la faiblesse de notre échantillon (116 sujets) nécessiterait une réplication sur un échantillon plus large.

Une des autres limites à objecter à notre étude en particulier, et aux études cas-témoins en général, est le biais de stratification liée à l'origine ethnique des sujets testés. Néanmoins, on ne retrouve pas de différence entre les sujets caucasiens (2/3 de l'échantillon) et les autres quant à la réponse aux traitements ou la distribution du génotype AA.

Le problème posé par l'analyse d'un polymorphisme, qui plus est non fonctionnel, est la difficulté d'interprétation des résultats. Même si une étude post-mortem a montré que l'allèle T du polymorphisme T102C (en déséquilibre de liaison complet avec l'allèle A du polymorphisme -1438A/G) s'accompagnerait d'une accentuation de l'expression des ARNm et protéique des récepteurs 5-HT_{2A}. La mise à disposition de banques de données de SNP et d'haplotypes (grâce notamment au projet *hapmap* dont l'objectif est de comparer les séquences génétiques de différents individus afin de relever les régions chromosomiques où des variations génétiques sont partagées) peut être contributive. Comme cette information sera dans le domaine public, le projet aidera les chercheurs à

découvrir les gènes impliqués dans les maladies et la réponse aux médicaments. Ce projet permet notamment de sélectionner parmi les plus de six millions de SNP connus, les haplotypes les plus informatifs et plus spécifiquement les tag-SNP c'est à dire les polymorphismes marquant les différents blocs haplotypiques.

C'est dans ce contexte, utilisant ce type d'approche, que nous avons analysé le gène du récepteur au cannabis (CNR1) avec la réponse aux antipsychotiques atypiques. Plusieurs arguments permettaient d'envisager le gène du récepteur CB₁ comme potentiellement impliqué dans la réponse médicamenteuse chez les patients schizophrènes. La plupart des études épidémiologiques montrent que les patients schizophrènes consomment jusqu'à deux fois plus de cannabis que la population générale avec l'hypothèse d'un rôle « gâchette » du cannabis quant au risque de schizophrénie. Les études post-mortem réalisées chez les patients schizophrènes montrent une augmentation de la densité de ces récepteurs au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral et ce de manière indépendante à la consommation récente de cannabis. La distribution anatomique des récepteurs CB₁ est en miroir avec les régions impliquées dans la schizophrénie (Fritzsche, 2000), tandis que les taux de cannabinoïdes endogènes circulants semblent être augmentés chez les patients schizophrènes. La localisation cérébrale des récepteurs CB₁, leur rôle interactif avec d'autres neurotransmetteurs en particulier la dopamine ou le glutamate ont permis d'envisager *l'hypothèse endocannabinoïde* de la schizophrénie.

Un antagoniste sélectif du récepteur CB₁ (SR141716) peut diminuer l'hyperactivité provoquée, chez les gerbilles, par des drogues stimulantes comme les amphétamines, la morphine ou le Win 55212-2 connues pour provoquer ou aggraver des symptômes schizophréniques (Poncelet et coll., 1999). De plus cet antagoniste sélectif semble altérer les protéines *fos* et l'expression de la neurotensine de manière comparable aux antipsychotiques atypiques (Alonso et coll., 1999). Les antagonistes sélectifs des récepteurs CB₁ pourraient être contributifs à la prise en charge thérapeutique des patients schizophrènes (Miyamoto et coll., 2005). Toutefois la prise de cannabis à long terme peut provoquer des remaniements pharmacologiques. En conséquence certains auteurs proposent de tester les agonistes cannabinoïdes en monothérapie chez des sujets schizophrènes résistants même si les premiers résultats sur des cas isolés sont peu concluants.

Le gène du récepteur CB₁ est localisé sur la région chromosomique 6q14-15, une région impliquée dans la schizophrénie. Le gène du récepteur CB₁ possède une homologie avec le récepteur dopaminergique D1 et surtout le récepteur dopaminergique D2.

Dans ce second travail, nous avons choisi de tester le polymorphisme 1359 G/A du récepteur CB₁ (étant donné sa caractéristique de tag-SNP) dans la réponse aux antipsychotiques. Parallèlement, nous avons donc choisi de tester trois autres polymorphismes couvrant environ 14kb du gène du CB₁. Nous retrouvons une association significative entre l'allèle G et la mauvaise réponse aux antipsychotiques mais pas d'association avec la maladie. Cet effet semble spécifique puisque les trois autres polymorphismes testés ne semblent pas associés. Un résultat inaugural mais difficile à interpréter dans la mesure où le polymorphisme 1359G/A ne s'accompagne pas d'un changement d'acide aminé mais pourrait être en déséquilibre de liaison avec un autre polymorphisme fonctionnel.

L'identification des mécanismes d'action des antipsychotiques en particulier dans la régulation de l'expression génique utilisant des techniques modernes comme les *microarrays* pourrait être intéressante. Dans ce domaine, les études animales révèlent des anomalies de l'expression génique des systèmes de neurotransmission après un traitement par halopéridol ou clozapine, en particulier dans les régions frontales et striatales. Par exemple, Takahashi et collaborateurs ont montré que l'administration chronique de clozapine chez le rat s'accompagne d'une altération des canaux potassiques mais aussi de l'expression génique des récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques (Takahashi et coll., 2004). L'exploration de l'expression de plus de 8000 gènes au niveau du cortex des rats traités par l'halopéridol et la risperidone révèle des anomalies de l'expression génique contrôlant l'homéostasie calcique, dopaminergique et la plasticité neuronale (Feher et coll., 2005).

Ce type d'études, uniquement réalisées chez l'animal, paraissent intéressantes dans la compréhension du mécanisme d'action des antipsychotiques mais restent difficiles à généraliser.

La difficulté d'identifier des gènes de susceptibilité dans la schizophrénie, le mode de transmission non mendélien de la pathologie et une possible interaction gène-environnement évoquée dans la schizophrénie, amènent à considérer d'autres facteurs étiopathogéniques. Par exemple, les facteurs épigénétiques définis comme des événements héréditaires de la fonction génomique et non contenues dans la région codante. Ces facteurs épigénétiques pourraient rendre compte des discordances observées chez des sujets génétiquement identiques. Des travaux récents ont ainsi montré que les modifications épigénétiques de l'expression des gènes du BDNF et du récepteur dopaminergique D2 pourraient être impliquées dans la schizophrénie (Abdolmaleky et coll., 2005). On peut translater ces conclusions à la variabilité de la réponse aux antipsychotiques. Ces facteurs épigénétiques, selon d'autres travaux, seraient responsables d'une modification de l'expression des gènes impliqués dans la réponse aux antipsychotiques comme les gènes des systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques (Abdolmaleky et coll., 2005 ; Flomen et coll., 2004). De plus, la clozapine et l'halopéridol semblent induire de manière distincte l'expression génique des protéines kinases expliquant leur différent mécanisme d'action (Pozzi et coll., 2003 ; Yang et coll., 2004).

Au vu de ces résultats, il apparaît que les travaux de recherche en pharmacogénétique semblent pertinents dans la prédiction de la qualité de la réponse aux traitements chez les patients schizophrènes. Dans la mesure où les mécanismes d'actions des antipsychotiques sont connus, il semble aisé de tester les gènes des récepteurs cibles dans la prédiction de la réponse médicamenteuse. Ce type d'approche pourrait être contributive comme outil complémentaire au psychiatre afin d'améliorer les chances de prescrire un traitement efficace et toléré, permettant ainsi une meilleure compliance.

Perspectives

- 1- Analyse d'autres gènes candidats connus et impliqués dans la réponse pharmacologique aux antipsychotiques

A ce jour, nous avons analysés les polymorphismes génétiques ball du récepteur D3, taqIA et IB du récepteur D2, de l'enzyme CYP1A2, et le polymorphisme fonctionnel Val158Met de la COMT chez nos 207 patients schizophrènes.

- 2- Identifier d'autres symptômes cliniques associés à une moins réponse aux traitements et les confronter aux données génétiques

Ainsi, un âge de début plus précoce est retrouvé chez les patients schizophrènes résistants. Nous avons choisi dans un autre travail (en cours de rédaction, incluant 200 sujets) de tester le polymorphisme fonctionnel de la COMT. Nous retrouvons une association significative et conjointe du cannabis et de l'allèle Val (du polymorphisme génétique Val158Met de l'enzyme COMT) et un âge de début précoce de la maladie. Les sujets homozygotes Val/Val et consommateurs de cannabis ont un risque 11 fois plus important de développer une schizophrénie selon une étude (Caspi et coll., 2005).

- 3- Contrôler les biais de stratification liés aux études cas-témoins

Pour lever les biais de stratification liés aux études cas-témoins, les études familiales notamment en TDT (Transmission Disequilibrium Test), pourtant rares semblent pertinentes. Elles se basent sur la fréquence de transmission du marqueur transmis par les parents hétérozygotes à l'enfant atteint par rapport à la fréquence de transmission attendue (50%). Plus faciles à recruter que les familles multiplex, l'étude des trios manque de puissance à cause de la perte d'information génétique des parents non informatifs.

Dans le cadre d'un protocole de collaboration INSERM avec l'Algérie, 100 trios ont été recrutés et évalués pour la qualité de la réponse aux neuroleptiques et les dimensions cliniques potentiellement impliqués dans la réponse aux traitements. Nous avons choisi, à nouveau de tester le polymorphisme génétique -1438A/G de la région promotrice du récepteur 5-HT_{2A}. Notre hypothèse était que ce polymorphisme permettait de distinguer les patients répondeurs des non répondeurs au travers éventuellement de facteurs cliniques confondants étant entendu que la population testée était uniquement traitée par l'halopéridol (travail *soumis* au BMC Psychiatry).

De la même manière que dans notre étude cas-contrôles, on retrouve chez les patients non répondeurs des symptômes plus marqués de symptômes négatifs mais aussi de symptômes extrapyramidaux (des données consistantes avec la littérature). Parmi le groupe de patients non répondeurs, on retrouve un excès de transmission de l'allèle G (Mc Nemar $\chi^2=5.03$, $p=0.02$). Toutefois, nous ne retrouvons pas d'association des symptômes négatifs et des autres symptômes avec l'allèle G utilisant des tests spécifiques. Ces observations, certes en contradiction avec notre étude cas-témoins peut s'expliquer par le fait que le nombre de trios informatifs a été réduit à 23. De fait, même les analyses en QTL (*Quantitative Trait Loci*) n'ont pu être contributives. Remarquons, par ailleurs que

l'association concerne l'allèle inverse du travail publié par l'équipe d'Arranz mais est convergente avec un travail Asiatique (Lane et coll., 2002). L'origine de notre échantillon peut expliquer un tel résultat. Notons toutefois que ce travail confirme nos impressions initiales de l'implication du gène du promoteur du récepteur 5-HT_{2A} dans la discrimination d'un sous groupe de patients non répondeurs quel que soit le traitement administré.

4- Prise en compte des facteurs environnementaux

D'autres facteurs doivent être pris en compte dans les études pharmacogénétiques comme les habitudes alimentaires, la prise d'alcool ou de tabac. Le tabac de part son action inductrice des voies métaboliques, peut entraîner des variations plasmatiques des antipsychotiques administrés.

Dans une revue de la littérature, nous nous étions intéressés à l'héritabilité génétique du tabagisme (Hamdani et coll., 2006, *l'Encéphale*). Etant entendu que les patients schizophrènes sont de gros consommateurs de tabac, nous avons souhaité explorer le lien entre le tabagisme (et son intensité) et les symptômes cliniques de la schizophrénie, mais aussi la tolérance médicamenteuse associée. La considérable prévalence de la consommation tabagique chez les schizophrènes a été mise en évidence par de nombreuses études à travers le monde et est estimée entre 60% et 90% (Kelly et McReadie, 1999, et Beratis et coll., 2001 ; Llerena et coll., 2003, McCreddie et coll., 2003) Ces données sont deux à trois fois supérieures qu'en population générale. La proportion de fumeurs chez les schizophrènes est également plus importante que dans le reste de la population psychiatrique. Les patients schizophrènes seraient également plus à risque d'initier une consommation de tabac au cours de leur histoire (deLeon et coll., 2002 et 2005) et moins enclins à l'interrompre que la population générale. Le tabac est-il alors un facteur de risque ou au moins un marqueur du risque de schizophrénie ? Un certain nombre d'auteurs ont été amenés à examiner les interactions entre le tabagisme et les traitements neuroleptiques reçus et leurs effets secondaires, dans l'hypothèse d'une automédication de ces effets indésirables par le tabac et la nicotine. Il a été constaté notamment une augmentation du tabagisme chez des patients non traités chez qui un neuroleptique classique tel l'halopéridol était prescrit (McEvoy et coll., 1995). Chez ces patients, on retrouve une diminution clinique des effets extrapyramidaux. Les études portant sur les antipsychotiques atypiques ne retrouvent pas cet effet, et notamment le traitement par clozapine qui entrainerait une diminution du tabagisme, indépendamment du traitement précédent (George et coll., 1995). Le fait que la fréquence du tabagisme augmente parallèlement à l'intensité des symptômes positifs (Beratis & coll. 2001), ou qu'un tabagisme lourd soit associé préférentiellement à une augmentation de ces symptômes (Dalack et coll., 1998) orienterait vers une automédication notamment des phénomènes hallucinatoires, comme suggéré par des arguments pharmacologiques (Procyshyn et coll., 2004). Aux confins de ces hypothèses autour de l'automédication des symptômes de la schizophrénie se retrouvent les études centrées autour des anomalies de processus sensoriels. Il est désormais bien montré que les patients schizophrènes (80% d'entre eux) présentent un déficit d'inhibition de la transmission sensorielle auditive face à des stimuli auditifs répétés (déficit d'inhibition de l'onde P50), et que celui-ci est normalisé transitoirement par l'administration de nicotine. Notons

que les jumeaux sains apparentés aux sujets schizophrènes présentent un taux de tabagisme aussi élevé et les mêmes difficultés d'arrêt (deLeon et coll., 2005). Le déficit de l'onde P50 est retrouvé chez les apparentés au premier degré, et pourrait donc constituer un endophénotype prédisposant à la schizophrénie. Un lien a pu être fait avec une transmission génétique, sur le mode autosomique dominant, du locus 15q14, contenant le gène codant pour une sous-unité constitutive de certains récepteurs cholinergiques à la nicotine, la sous-unité $\alpha 7$.

Les récepteurs $\alpha 7$ nicotiques sont impliqués dans les processus cognitifs de la schizophrénie et notamment dans le filtrage inhibiteur sensoriel (pour revue, voir Rezvani et Levin, 2001).

Dans un travail en cours de préparation (Schaer et coll, *in prep*), 100 patients de notre cohorte initiale ont été évalués pour leur statut tabagique et le degré de dépendance. Nous retrouvons une association très significative entre l'intensité de la consommation tabagique, son degré d'imprégnation et le degré de dépendance et l'existence sur la vie de phénomènes hallucinatoires de type acoustico-verbal. On retrouve par ailleurs une corrélation significative entre le degré d'imprégnation tabagique (nombre de paquets-années) et le délai moyen d'apparition de la schizophrénie. Le fait de consommer du tabac retarderait de deux ans l'âge de début de la schizophrénie. De plus, les patients traités par neuroleptiques conventionnels consommeraient en moyenne significativement plus de tabac (7.6 paquets-années). Même si on ne retrouve pas d'association significative entre la consommation de tabac et l'intensité des symptômes extrapyramidaux.

Ces premières observations plaident en faveur de l'hypothèse du rôle d'automédication du tabagisme dans les phénomènes hallucinatoires pouvant ainsi retarder dans certains cas l'émergence des troubles. Le fait de ne pas retrouver de lien entre l'intensité de la consommation tabagique et l'intensité des symptômes extrapyramidaux pourrait s'expliquer par des variations génétiques interindividuelles. Dans un prochain travail, nous proposons de tester l'interaction gènes-tabagisme dans le risque de développement de symptômes extrapyramidaux. Etant entendu, que les polymorphismes *ball* du récepteur D3, *taqIA* et *IB* du récepteur D2, de l'enzyme *CYP1A2*, et le polymorphisme fonctionnel *Val158Met* de la *COMT* ont déjà été génotypés chez tous nos patients.

Les données de santé publique montre l'importance primordiale de développer des facteurs prédictifs de qualité de réponse aux traitements antipsychotiques. Le coût attribuable à l'inefficacité d'une molécule est évalué à environ 740 euros la première année d'évolution et de 1100 euros la troisième année (Kane et coll., 1999). Quoique pour le moment peu utilisée dans la recherche sur la schizophrénie, la pharmacogénétique apporte une optique nouvelle et, à terme, pourrait fournir un réel outil pour le psychiatre, l'aidant dans le choix de prescription afin d'améliorer son efficacité et réduire les effets indésirables.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abdolmaleky HM, Faraone S, Glatt SJ, Tsuang MT (2004). Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, Volume 67, Issue 1, 1 March 2004, Pages 53-62.
2. Abdolmaleky HM, Thiagalingam S, Wilcox M (2005). Genetics and epigenetics in major psychiatric disorders: dilemmas, achievements, applications, and future scope. *Am J Pharmacogenomics* 2005; 5: 149–160.
3. Abi-Dargham A, Laruelle M, Aghajanian GK, Charney D, Krystal J (1997). The role of serotonin in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J Neuropsychiatry Cli Neurosci.* 1997;9:1–17.
4. Accili D, Fishburn CS, Drago J, Steiner H, Lachowicz JE, Park BH et coll (1996). A targeted mutation of the D3 dopamine receptor gene is associated with hyperactivity in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1945–1949.
5. Adler LE, Olincy A, Waldo M, Harris JG, Griffith J & Stevens K et coll (1998). Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 1998; 24: 189–202.
6. Aitchison KJ, Munro J, Wright P, Smith S, Makoff AJ, Sachse C et coll (1999). Failure to respond to treatment with typical antipsychotics is not associated with CYP2D6 ultrarapid hydroxylation. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 388–394
7. Aghajanian GK & Marek GJ. Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms (2000). *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31: 302–312.
8. Agrawal A, Lynskey MT (2006). The genetic epidemiology of cannabis use, abuse and dependence. *Addiction.* 2006 Jun;101(6):801-12
9. Alonso R, Voutsinos B, Fournier M, Labie C, Steinberg R & Souilhac J et coll (1999). Blockade of cannabinoid receptors by SR141716 selectively increases Fos expression in rat mesocorticolimbic areas via reduced dopamine D2 function. *Neuroscience* 1999; 91: 607–620.
10. Alvir jmj, Woerner MG, Gunduz H et coll (1999). Obstetric complications predict treatment response in first episode schizophrenia. *Psychol Med*, 29: 621-7.
11. Amar A, Segman RH, Shtrussberg S, Sherman L, Safirman C, Lerer B et coll (1998). An association between clozapine-induced agranulocytosis in schizophrenics and HLA-DQB1*0201. *Int J Neuropsychopharmacol* 1998; 1: 41–44.
12. Ameri A (1999). The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol.* 1999 Jul;58(4):315-48
13. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T (2004). Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 464–470.
14. Anderson JJ, Kask AM, Chase TN. Effects of cannabinoid receptor stimulation and blockade on catalepsy produced by dopamine receptor antagonists. *Eur J Pharmacol.* 1996 Jan 11;295(2-3):163-8.

15. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A & Rydberg U (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987; 2: 1483–1486.
16. Anttila S, Illi A, Kampman O, Mattila KM, Lehtimäki T, Leinonen E (2004). Interaction between NOTCH4 and catechol-*O*-methyltransferase genotypes in schizophrenia patients with poor response to typical neuroleptics. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 303–307.
17. Anttila S, Illi A, Kampman O, Mattila KM, Lehtimäki T, Leinonen E (2005). Lack of association between two polymorphisms of brain-derived neurotrophic factor and response to typical neuroleptics. *J Neural Transm* 2005; 112: 885–890.
18. Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo (1997). The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry*. 1997 Aug 15;42(4):233-46.
19. Arias B, Gastó C, Catalán R, Gutiérrez B, Pintor L, Fañanás L (2001). The 5-HT(2A) receptor gene 102T/C polymorphism is associated with suicidal behavior in depressed patients. *Am J Med Genet*. 2001 Dec 8;105(8):801-4.
20. Arias B, Gutiérrez B, Pintor L, Gastó C, Fañanás L. Variability in the 5-HT(2A) receptor gene is associated with seasonal pattern in major depression (2001). *Mol Psychiatry*. 2001 Mar;6(2):239-42.
21. Arinami T, Gao M, Hamaguchi H, Toru M. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia (1997). *Hum Mol Genet* 1997; 6: 577–582.
22. Arranz MJ, Collier DA, Sodhi M, Ball D, Roberts G, Price J *et al*. Association between clozapine response and allelic variation in the 5-HT2A receptor gene (1995). *Lancet* 1995; 346: 281–282.
23. Arranz MJ, Dawson E, Shaikh S, Sham P, Sharma T, Aitchison K *et al*. Cytochrome P4502D6 genotype does not determine response to clozapine (1995). *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 417–420.
24. Arranz MJ, Collier DA, 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 (1996). *Neurosci Lett* 1996; 217: 177–178.
25. Arranz MJ, Munro J, Owen MJ, Spurlock J, Sham P, Zhao J *et al*. Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT2A receptor gene and response to clozapine (1998). *Mol Psychiatry* 1998; 3: 61–66.
26. Arranz MJ, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray RM, Collier DA *et coll* (1998). Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophr Res* 1998; 32: 93–99.
27. Arranz MJ, Bolonna AA, Munro J, Curtis CJ, Collier DA, Kerwin RW. The serotonin transporter and clozapine response (2000). *Mol Psychiatry* 2000; 5: 124–130.
28. Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna AA, Mancama D, Sodhi M *et al*. Pharmacogenetic prediction of clozapine response (2000). *Lancet* 2000; 355: 1615–1616.
29. Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry*. 2007 Aug;12(8):707-47

30. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*. 2002 Nov 23;325(7374):1212-3.
31. Arseneault L (2004). Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry*. 2004 Feb; 184:110-7.
32. Arthur H, Dahl ML, Siwers B, Sjoqvist F. Polymorphic drug metabolism in schizophrenic patients with tardive dyskinesia (1995). *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 211–216.
33. Arvanov VL, Liang X, Schwartz J, Grossman S & Wang RY (1997). Clozapine and haloperidol modulate *N*-methyl-D-aspartate- and non-*N*-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in rat prefrontal cortical neurons *in vitro*. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 226–234.
34. Bakker PR, van Harten PN, Van Os J (2006). Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and the Ser9Gly polymorphism in the DRD3 gene: a meta analysis . *Schizophr Res* 2006; 83: 185–192.
35. Bakshi VP & Geyer MA (1995). Antagonism of phencyclidine-induced deficits in prepulse inhibition by the putative atypical antipsychotic olanzapine. *Psychopharmacology* 1995; 122: 198–201.
36. Ballon N., Leroy, S., Roy, C. et coll (2006). (AAT)*n* repeat in the cannabinoid receptor gene (CNR1): association with cocaine addiction in an African-Caribbean population.
37. Barrero FJ, Ampuero I, Morales B et coll (2005). Depression in Parkinson's disease is related to a genetic polymorphism of the cannabinoid receptor gene (CNR1). *Pharmacogenomics J*. 2005;5(2):135-41.
38. Basile VS, Masellis M, De LV, Meltzer HY, Kennedy JL (2002). 759C/T genetic variation of 5HT(2C) receptor and clozapine-induced weight gain. *Lancet* 2002; 360: 1790–1791.
39. Basile VS, Masellis M, Potkin SG, Kennedy JL (2002). Pharmacogenomics in schizophrenia: the quest for individualized therapy. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 2517–2530.
40. Basile VS, Ozdemir V, Masellis M, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin SG et coll (2001). Lack of association between serotonin-2A receptor gene (HTR2A) polymorphisms and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 230–234.
41. Basile VS, Ozdemir V, Masellis M, Walker ML, Meltzer HY, Lieberman JA et coll (2000). A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 410–417.
42. Bassett AS. Chromosome 5 and schizophrenia: implications for genetic linkage studies. *Schizophr Bull*. 1989;15(3):393-402
43. Bastianetto S, Ramassamy C, Poirier J & Quirion R. Dehydroepiandrosterone (DHEA) protects hippocampal cells from oxidative stress-induced damage (1999). *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 66: 35–41.
44. Batkai, S., Jarai, Z., Wagner, J. A. *et al.* (2001) Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nature Medicine* 7, 827–832
45. Bellivier F, Nosten-Bertrand M, Leboyer M (1998). Génétique et psychiatrie : à la recherche de phénotypes. *Méd Sci*, 14 : 1406-12.

46. Beratis S, Gabriel J, Hoidas S (1994). Age at onset in subtypes of schizophrenic disorders. *Schiz Bull*, 20 (2): 287-96.
47. Berry N, Jobanputra V, Pal H (2003). Molecular genetics of schizophrenia: a critical review, *J Psy Neurosc*, 28(6): 415-429.
48. Bertolino A, Caforio G, Blasi G, De Candia M, Latorre V, Petruzzella V et coll (2004). Interaction of COMT (Val (108/158) Met) genotype and olanzapine treatment on prefrontal cortical function in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1798–1805.
49. Birkett JT, Arranz MJ, Munro J, Osbourn S, Kerwin RW, Collier DA (2000). Association analysis of the 5-HT5A gene in depression, psychosis and antipsychotic response. *Neuroreport* 2000; 11: 2017–2020.
50. Bishop JR, Ellingrod VL, Moline J, Miller D (2005). Association between the polymorphic GRM3 gene and negative symptom improvement during olanzapine treatment. *Schizophr Res* 2005; 77: 253–260.
51. Bishop JR, Ellingrod VL, 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* 2006; 12: BR47–BR50.
52. Bisogno, T., Howell, F., Williams, G. *et al.* (2003) Cloning of the first sn1-DAG lipases points to the spatial and temporal regulation of endocannabinoid signalling in the brain. *Journal of Cell Biology* **163**, 463–468.
53. Block RI, O'Leary DS, Ehrhardt JC, Augustinack JC, Ghoneim MM, Arndt S, Hall JA (2000). Effects of frequent marijuana use on brain tissue volume and composition. *Neuroreport*. 2000 Feb 28;11(3):491-6.
54. Bodick NC, Offen WW, Levey AI, Cutler NR, Gauthier SG & Satlin A et coll (1997). Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1997; 54: 465–473.
55. Bodkin JA, Cohen BM, Salomon MS, Cannon SE, Zornberg GL & Cole JO. Treatment of negative symptoms in schizophrenia and schizoaffective disorder by selegiline augmentation of antipsychotic medication (1996). A pilot study examining the role of dopamine. *J Nerv Ment Dis* 1996; 184: 295–301.
56. Bolonna AA, Arranz MJ, Munro J, Osborne S, Petouni M, Martinez M et coll (2000). No influence of adrenergic receptor polymorphisms on schizophrenia and antipsychotic response. *Neurosci Lett* 2000; 280: 65–68.
57. Bonnier B, Gorwood P, Hamon M et coll (2002). Association of 5-HT(2A) receptor gene polymorphism with major affective disorders: the case of a subgroup of bipolar disorder with low suicide risk. *Biol Psychiatry*. 2002 May 1;51(9):762-5.
58. Bontempi B, Whelan KT, Risbrough VB, Rao TS, Buccafusco JJ & Lloyd GK et coll (2001). SIB-1553A, (+/-)-4-[[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]thio]phenol hydrochloride, a subtype-selective ligand for nicotinic acetylcholine receptors with putative cognitive-enhancing properties: effects on working and reference memory performances in aged rodents and nonhuman primates. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 297–306.
59. Borges N. Tolcapone-related liver dysfunction: implications for use in Parkinson's disease therapy (2003). *Drug Saf* 2003; 26: 743–747.

60. Boston PF, Dursun MS, Zafar R, Reveley M (1996). Serum cholesterol and treatment-resistance in schizophrenia. *Biol Psy*, 40: 542-3.
61. Bowers MB, Mazure CM, Craig NJ, Jatlow PI (1990). Psychotogenic drug use and neuroleptic response. *Schizo Bull*, 16 (1): 81-85.
62. Bozina N, Kuzman MR, Medved V, Jovanovic N, Sertic J, Hotujac L (2006). Associations between MDR1 gene polymorphisms and schizophrenia and therapeutic response to olanzapine in female schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* 2006 (sous presse).
63. Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants (2002). *Pharmacogenomics* 2002; 3: 229–243.
64. Breivogel CS, Childers SR. The functional neuroanatomy of brain cannabinoid receptors. [Review]. *Neurobiol Dis* 1998; 5: 417–31
65. Breivogel CS, Griffin G, Di Marzo V, et al. Evidence for a new G protein-coupled cannabinoid receptor in mouse brain. *Mol Pharmacol* 2001; 60: 155–63
66. Bressan RA, Erlandsson K, Jones HM, Mulligan R, Flanagan RJ & Ell PJ *et al.* Is regionally selective D2/D3 dopamine occupancy sufficient for atypical antipsychotic effect? An *in vivo* quantitative epideptide SPET study of amisulpride-treated patients (2003). *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1413–1420
67. Brockmoller J, Kirchheiner J, Schmider J, Walter S, Sachse C, Muller-Oerlinghausen B *et al.* The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 438–452.
68. Brown CS, Farmer RG, Soberman JE, Eichner SF. Pharmacokinetic factors in the adverse cardiovascular effects of antipsychotic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 33–56.
69. Brzustowicz LM, Hodgkinson KA, Chow EW, Honer WG, Bassett AS. Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science*. 2000 Apr 28;288(5466):678-82.
70. Buckland PR, Hoogendoorn B, Guy CA, Smith SK, Coleman SL, O'Donovan MC. Low gene expression conferred by association of an allele of the 5-HT2C receptor gene with antipsychotic-induced weight gain. *Am J Psychiatry*. 2005 Mar;162(3):613-5.
71. Bühler B, Hambrecht M, Löffler W, an der Heiden W, Häfner H (2002). Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse--a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophr Res*. 2002 Apr 1;54(3):243-51.
72. Bultynck G, Vermassen E, Szlufcik K, De Smet P, Fissore RA & Callewaert G *et coll* (2003). Calcineurin and intracellular Ca²⁺-release channels: regulation or association? *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 311: 1181–1193.
73. Burnet P. W., Eastwood S. L. and Harrison P. J. (1996) 5-HT1A and 5-HT2A receptor mRNAs and binding site densities are differentially altered in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 15, 442–455.
74. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K & Kikuchi T *et al.* Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors (2002). *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 381–389.

75. Bymaster FP. Possible role of muscarinic receptor agonists as therapeutic agents for psychosis. In: Breier A, Tran PV, Herrera JM, Tollefson GD, Bymaster FP (eds). *Current Issues in the Psychopharmacology of Schizophrenia* Lippincott Williams & Wilkins Healthcare, Philadelphia 2001; pp 333–348.
76. Cantwell, R., Brewin, J., Glazebrook, C., et coll (1999) Prevalence of substance misuse in first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 174, 150 -153.
77. Cantwell R; Scottish Comorbidity Study Group (2003). Substance use and schizophrenia: effects on symptoms, social functioning and service use. *Br J Psychiatry*. 2003 Apr;182:324-9
78. Cao Q, Martinez M, Zhang J, Sanders AR, Badner JA, Cravchik A et coll (1997). Suggestive evidence for a schizophrenia susceptibility locus on chromosome 6q and a confirmation in an independent series of pedigrees. *Genomics* 1997; 43: 1-8.
79. Carlsson A, Waters N, Waters S & Carlsson ML (2000). Network interactions in schizophrenia—therapeutic implications. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31: 342–349.
80. Casey DE. Implications of the CATIE trial on treatment: extrapyramidal symptoms (2006). *CNS Spectr* 2006; 11: 25–31.
81. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M et coll (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the COMT gene: longitudinal evidence of a gene X-environment interaction. *Biol Psy*, 57: 1117-1127.
82. Chagnon YC, Merette C, Bouchard RH, Emond C, Roy MA, Maziade M (2004). A genome wide linkage study of obesity as secondary effect of antipsychotics in multigenerational families of eastern Quebec affected by psychoses. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 1067–1074.
83. Chavez-Noriega LE, Schaffhauser H & Campbell UC. Metabotropic glutamate receptors: potential drug targets for the treatment of schizophrenia (2002). *Curr Drug Target CNS Neurol Disord* 2002; 1: 261–281.
84. Chen et al 1992 K. Chen, W. Yang, J. Grimsby and J.C. Shih (1992). The human 5HT_{2A} receptor is encoded by a multiple intron-exon gene, *Brain Res Mol Brain Res* 14 (1992), pp. 20–26.
85. Chen ML, Chen CH. Chronic antipsychotics treatment regulates MAOA, MAOB and COMT gene expression in rat frontal cortex (2007). *J Psychiatr Res* 2007; 41: 57–62.
86. Chen JP, Paredes W, Li J, Smith D, Lowinson J, Gardner EL. Delta 9-tetrahydrocannabinol produces naloxone-blockable enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats as measured by intracerebral microdialysis (1990). *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;102(2):156-62.
87. Chen et al., 2001. R.Y. Chen, P. Sham, E.Y. Chen, T. Li, E.F. Cheung, T.C. Hui, C.L. Kwok, F. Lieh-Mak, J.H. Zhao, D (2001). Collier and R. Murray, No association between T102C polymorphism of serotonin-2A receptor gene and clinical phenotypes of Chinese schizophrenic patients. *Psychiatry Res*. 105 (2001), pp. 175–185.
88. Childers, S. R. and Deadwyler, S. A. (1996) Role of cyclic AMP in the actions of cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology* 52, 819–827.
89. Chiu HJ, Wang YC, Liou YJ, Lai IC, Chen JY. Association analysis of the genetic variants of the *N*-methyl D-aspartate receptor subunit 2b (NR2b) and treatment-refractory schizophrenia in the Chinese (2003). *Neuropsychobiology* 2003; 47: 178–181.

90. Choi MJ, Lee HJ, Lee HJ, Ham BJ, Cha JH, Ryu SH, Lee MS. Association between major depressive disorder and the -1438A/G polymorphism of the serotonin 2A receptor gene (2004). *Neuropsychobiology*. 2004;49(1):38-41.
91. Chong SA, Tan EC, Tan CH, Mahendren R, Tay AH, Chua HC. Tardive dyskinesia is not associated with the serotonin gene polymorphism (5-HTTLPR) in Chinese (2000). *Am J Med Genet* 2000; 96: 712–715.
92. Chong SA, Tan EC, Tan CH, Mythily S, Chan YH. Polymorphisms of dopamine receptors and tardive dyskinesia among Chinese patients with schizophrenia (2003). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 116: 51–54.
93. Chung H, Mahler JC, Kakuna T (1995). Racial differences in the treatment of psychiatric inpatients. *Psy Serv*, 46: 586-91.
94. Cohen BM, Ennulat DJ, Centorrino F, Matthysse S, Konieczna H, Chu HM et coll (1999). Polymorphisms of the dopamine D-4 receptor and response to antipsychotic drugs. *Psychopharmacology* 1999; 141: 6–10.
95. Cole JO, Goldberg SC, Davis JM. Drugs in the treatment of psychosis controlled studies. In : Solomon T, ed. *Psychiatric Drugs*. New York, Groller and Straton, 1966: 153-80.
96. Comings, DE, Muhleman, D., Gade, R. et coll (1997) Cannabinoid receptor gene (CNR1): association with i.v. drug use. *Mol. Psychiatry*. 2(2):161-8.
97. Compagnone NA & Mellon SH. Dehydroepiandrosterone: a potential signalling molecule for neocortical organization during development (1998). *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 4678–4683.
98. Conley R, Kelly D (2001). Management treatment resistance in schizophrenia. *Biol Psy*, 50: 898-911.
99. Cornblatt BA, Lesenweger MF, Dworkin RH (1992). Childhood attentional dysfunctions predict social deficits in unaffected adults at risk for schizophrenia. *Br J Psy*, 161 (suppl. 18): 59-64.
100. Cravatt BF, Demarest K, Patricelli MP, Bracey MH, Giang DK, Martin BR, et al. Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase (2001). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:9371–9376.
101. Dahmen N, Muller MJ, Germeyer S, Rujescu D, Angheliescu I, Hiemke C et coll (2001). Genetic polymorphisms of the dopamine D2 and D3 receptor and neuroleptic drug effects in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2001; 49: 223–225.
102. Dai D, Tang J, Rose R, Hodgson E, Bienstock RJ, Mohrenweiser HW et coll (2001). Identification of variants of CYP3A4 and characterization of their abilities to metabolize testosterone and chlorpyrifos. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 825–831.
103. Dalery J, D'Amato T (1999). *La schizophrénie. Recherches actuelles et perspectives. Médecine et psychothérapie*, deuxième édition. Masson.
104. D'Amato T, Karoumi B (1999). Facteurs de risque et schizophrénie. In: *La schizophrénie. Recherches actuelles et perspectives. Médecine et psychothérapie*, deuxième édition. Masson, pp 35-42.
105. Danysz W. Sonopiprazole. *Curr Opin CPNS Invest Drugs* 2000; 2: 97–104.

106. Dawson E, Powell JF, Sham PC, Nothen M, Crocq MA, Propping P *et al.* An association study of a neurotrophin-3 (NT-3) gene polymorphism with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92: 425-428.
107. Dean B., Hayes W., Hill C. and Copolov D. (1998) Decreased serotonin 2A receptors in Brodmann's area 9 from schizophrenic subjects. A pathological or pharmacological phenomenon? *Mol. Chem. Neuropathol.* 34, 133–145.
108. Dean B., Pavey G., McLeod M., Opeskin K., Keks N. and Copolov D. (2001) A change in the density of [(3) H]flumazenil, but not [(3) H]muscimol binding, in Brodmann's Area 9 from subjects with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 66, 147–158.
109. Dean B, Sundram S, Bradbury R, Scarr E and Copolov D (2001). Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use, *Neuroscience* 103 (1) (2001), pp. 9–15.
110. Dean B, Hussain T. Studies on dopaminergic and GABAergic markers in striatum reveals a decrease in the dopamine transporter in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001 Oct 1;52(1-2):107-14.
111. Dean B, Bradbury R, Copolov DL (2003). Cannabis-sensitive dopaminergic markers in postmortem central nervous system: changes in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* Apr 1;53(7):585-92.
112. de Fonseca FR, Del Araco I , Bermudez-Silva FJ et coll (2005). The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol & Alcoholism*, 40: 2-14.
113. Degenhardt L, Hall W (2002). Cannabis and psychosis. *Curr Psychiatry Rep.* 2002 Jun 4(3):191-6.
114. 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* 2005; 66: 15–27.
115. De Leon J, Susce MT, Pan RM, Koch WH, Wedlund PJ. Polymorphic variations in GSTM1, GSTT1, PgP, CYP2D6, CYP3A5, and dopamine D2 and D3 receptors and their association with tardive dyskinesia in severe mental illness (2005). *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 448–456. |
116. DeLisi LE, Dauphinais D. Neuroleptic responsiveness in siblings concordant for schizophrenia (1989). *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 477.
117. De Luca V, Vincent JB, Muller DJ, Hwang R, Shinkai T, Volavka J et coll (2005). Identification of a naturally occurring 21 bp deletion in alpha 2c noradrenergic receptor gene and cognitive correlates to antipsychotic treatment. *Pharmacol Res* 2005; 51: 381–384.
118. Deshpande SN, Varma PG, Semwal P, Rao AR, Bhatia T, Nimgaonkar VL et coll (2005). II. Serotonin receptor gene polymorphisms and their association with tardive dyskinesia among schizophrenia patients from North India. *Psychiatr Genet* 2005; 15: 157–158.
119. Dettling M, Cascorbi I. Genetic determinants of clozapine-induced agranulocytosis: recent results of HLA subtyping in a non-Jewish Caucasian sample (2001). *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 93–94. |
120. Dettling M, Sachse C, Muller-Oerlinghausen B, Roots I, Brockmoller J, Rolfs A *et al.* Clozapine-induced agranulocytosis and hereditary polymorphisms of clozapine metabolizing enzymes: no association with myeloperoxidase and cytochrome P4502D6 (2000). *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 218–220.

121. Devane, W. A., Dysarz, F. A. 3rd, Johnson, M., Melvin, L. S. and Howlett, A. C. (1988) Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology* 34, 605–613
122. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G et coll (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258:1946–1949.
123. Di Marzo V, Berrendero F, Bisogno T, Gonzalez S, Cavaliere P, Romero J, Cebeira M, Ramos JA, Fernandez-Ruiz JJ (2000). Enhancement of anandamide formation in the limbic forebrain and reduction of endocannabinoid contents in the striatum of delta9-tetrahydrocannabinol-tolerant rats, *J. Neurochem.* 74 (4) (2000), pp. 1627–1635.
124. Dixon L, Haas G, Weiden P, Sweeney J, Frances A (1990). Acute effects of drug abuse in schizophrenic patients: clinical observations and patients' self-reports. *Schizophr Bull.* 1990;16(1):69-79.
125. Dixon L, Haas G, Weiden PJ, Sweeney J, Frances AJ (1991). Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry.* 1991 Feb;148(2):224-30.
126. D'Souza DC, Perry E, McDougall L et coll (2004). The psychomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 29: 1558-1572.
127. Deutsch SI, Mastropaolo J, Schwartz BL, Rosse R & Morihisa JM (1989). A 'glutamatergic hypothesis' of schizophrenia. Rationale for pharmacotherapy with glycine. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 1–13.
128. Dubertret C, Adès J, Gorwood P (2004). Clinical and etiopathogenic specificities of the French concept of psychose hallucinatoire chronique compared to schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2004;30(1):173-84.
129. Dubertret C, Hanoun N, Adès J et coll (2005). Family-based association study of the 5-HT transporter gene and schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005 Mar;8(1):87-92.
130. Duke, P. J., Pantelis, C., McPhillips, M. A., et coll (2001) Comorbid non-alcohol substance misuse among people with schizophrenia. Epidemiological study in central London. *British Journal of Psychiatry*, 179, 509 -513.
131. Duncan GE, Miyamoto S, Leipzig JN & Lieberman JA (2000). Comparison of the effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on ketamine-induced alterations in regional brain metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 293: 8–14.
132. Duncan GE, Sheitman BB & Lieberman JA (1999). An integrated view of pathophysiological models of schizophrenia. *Brain Res Rev* 1999; 29: 250–264.
133. Drewe M, Drewe J, Riecher-Rossler A. Cannabis and risk of psychosis. *Swiss Med Wkly.* 2004 Nov, Wkly. 2004 Nov, 13: 134 (45-46): 659-63.
134. Dworkin RH, Lewis JA, Cornblatt BA, Erlenmeyer-Kimling l (1994). Social competence deficits in adolescents at risk for schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, 182: 103-108.
135. Eap CB, Bender S, Jaquenoud SE, Cucchia G, Jonzier-Perey M, Baumann P et coll (2004). Nonresponse to clozapine and ultrarapid CYP1A2 activity: clinical data and analysis of CYP1A2 gene. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 214–219.
136. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM & Straub RE et coll (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6917–6922.

137. Egashira N, Mishima K, Iwasaki K, Fujiwara M. Intracerebral microinjections of delta 9-tetrahydrocannabinol: search for the impairment of spatial memory in the eight-arm radial maze in rats. *Brain Res.* 2002 Oct 18;952(2):239-45
138. Eichhammer P, Albus M, Borrmann-Hassenbach M, Schoeler A, Putzhammer A, Frick U *et al.* Association of dopamine D3-receptor gene variants with neuroleptic induced akathisia in schizophrenic patients: a generalization of Steen's study on DRD3 and tardive dyskinesia (2000). *Am J Med Genet* 2000; 96: 187–191.
139. Ekelund J, Hovatta I, Parker A *et coll* (2001). Chromosome 1 loci in Finnish schizophrenia families. *Hum Mol Genet.* 2001 Jul 15;10(15):1611-7
140. Emrich HM, Leweke FM & Schneider U. Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia: cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system (1997). *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56: 803–807.
141. Ellingrod VL, Lund BC, Perry BJ, Fleming F *et coll* (2003). 5-HT_{2A} receptor promoter polymorphism, -1438A/G and negative symptom response to olanzapine in schizophrenia, *Psychopharmacol Bull*, 37 (2003) 109-112.
142. Ellingrod VL, Perry PJ, Ringold JC, Lund BC, Bever-Stille K, Fleming F *et coll* (2005). Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT_{2C} receptor and olanzapine (2005). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 134: 76–78.
143. Elman I, Goldstein DS, Eisenhofer G, Folio J, Malhotra AK & Adler CM *et al.* Mechanism of peripheral noradrenergic stimulation by clozapine (1999). *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 29–34.
144. Egertová M, Giang DK, Cravatt BF, *et al.* A new perspective on cannabinoid signalling: complementary localization of fatty acid amide hydrolase and the CB₁ receptor in rat brain. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1998; **265**: 2081–5
145. Egertová M, Elphick MR. Localisation of cannabinoid receptors in the rat brain using antibodies to the intracellular C-terminal tail of CB₁. *J Comp Neurol* 2000; **422**: 159–71
146. Essock SM, Hargreaves WA, Dohm FA *et coll* (1996). Clozapine eligibility among state hospital patients. *Schizo Bull*, 22: 15-25.
147. Farde L, Wiesel FA, Stone-Elander S, Halldin C, Nordström AL, Hall H, Sedvall G (1990). D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients. A positron emission tomography study with [¹¹C]raclopride. *Arch Gen Psychiatry.* 1990 Mar;47(3):213-9
148. Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA *et coll* (1992). Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extra-pyramidal side effects. *Arch Gen Psy*, 49: 538-44.
149. Farde L, Nyberg S, Oxenstierna G, Nakashima Y, Halldin C & Ericsson B (1995). Positron emission tomography studies on D2 and 5-HT₂ receptor binding in risperidone-treated schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 19S–23S.
150. Farde L (1997). Brain imaging of schizophrenia—the dopamine hypothesis. *Schizophrenia Research*, Volume 28, Issues 2-3, 19 December 1997, Pages 157-162
151. Farde L, Suhara T, Nyberg S, Karlsson P, Nakashima Y, Hietala J, Halldin C. A PET-study of [¹¹C]FLB 457 binding to extrastriatal D2-dopamine receptors in healthy subjects and antipsychotic drug-treated patients (1997). *Psychopharmacology (Berl)*. 1997 Oct;133(4):396-404.

152. Farmer A, Mc Guffin P, Gottesman I (1987). Twin concordance for DSM-III schizophrenia. *Arch Gen Psy*, 44: 634-41.
153. Feher LZ, Kalman J, Puskas LG, Gyulveszi G, Kitajka K, Penke B et coll (2005). Impact of haloperidol and risperidone on gene expression profile in the rat cortex. *Neurochem Int* 2005; 47: 271–280.
154. Fehsel K, Loeffler S, Krieger K, Henning U, Agelink M, Kolb-Bachofen V et coll (2005). Clozapine induces oxidative stress and proapoptotic gene expression in neutrophils of schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 419–426.
155. Felder CC, Nielsen A, Briley EM, et al. Isolation and measurement of the endogenous cannabinoid receptor agonist, anandamide, in brain and peripheral tissues of human and rat. *FEBS Lett* 1996; **393**: 231–5
156. Felder CC, Glass M. Cannabinoid receptors and their endogenous agonists. [Review]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; **38**: 179–200
157. Fentress HM, Grinde E, Mazurkiewicz JE, Backstrom JR, Herrick-Davis K, Sanders-Bush E. Pharmacological properties of the Cys23Ser single nucleotide polymorphism in human 5-HT_{2C} receptor isoforms. *Pharmacogenomics J*. 2005;5(4):244-54.
158. Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med*. 2003 Jan;33(1):15-21.
159. Fields RB, Van Kammen DP, Peters JL, Rosen J, Van Kammen WB & Nugent A et coll (1988). Clonidine improves memory function in schizophrenia independently from change in psychosis. Preliminary findings. *Schizophr Res* 1988; 1: 417–423.
160. Fiorella, D., Helsley, S., Rabin, R.A., Winter, J.C (1995). The interactions of typical and atypical antipsychotics with the (-)-2,5-dimethoxy-4-methamphetamine (DOM) discriminative stimulus. *Neuropharmacology* 34, pp. 1297–1303
161. Fischman AJ, Bonab AA, Babich JW, Alpert NM, Rauch SL & Elmaleh DR et coll (1996). Positron emission tomographic analysis of central 5-hydroxytryptamine₂ receptor occupancy in healthy volunteers treated with the novel antipsychotic agent, ziprasidone. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279: 939–947.
162. Flomen R, Knight J, Sham P, Kerwin R, Makoff A (2004). Evidence that RNA editing modulates splice site selection in the 5-HT_{2C} receptor gene. *Nucleic Acids Res* 2004; 32: 2113–2122.
163. Freedman R, Leonard S, Gault JM, et coll (2001). Linkage disequilibrium for schizophrenia at the chromosome 15q13-14 locus of the alpha7-nicotinic acetylcholine receptor subunit gene (CHRNA7). *Am J Med Genet*. 2001 Jan 8;105(1):20-2.
164. Friedman JI, Adler DN, Temporini HD, Kemether E, Harvey PD & White L et coll (2001). Guanfacine treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 402–409.
165. Friedman JI, Temporini H & Davis KL. Pharmacologic strategies for augmenting cognitive performance in schizophrenia (1999). *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1–16.
166. Fritzsche M. Are cannabinoid receptor knockout mice animal models for schizophrenia Med Hypotheses. 2001 Jun;56(6):638-43.

167. Frisch A, Postilnick D, Rockah R et coll (1999). Association of unipolar major depressive disorder with genes of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Mol Psychiatry*. 1999 Jul;4(4):389-92.
168. Frisch A, Michaelovsky E, Rockah R et coll (2000). Association between obsessive-compulsive disorder and polymorphisms of genes encoding components of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2000 May;10(3):205-9.
169. Fu Y, Fan CH, Deng HH, Hu SH, Lv DP, Li LH *et al*. Association of CYP2D6 and CYP1A2 gene polymorphism with tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Acta Pharmacol Sin* 2006; 27: 328–332.
170. Gadzicki D, Muller-Vahl K, Stuhmann M. A frequent polymorphism in the coding exon of the human cannabinoid receptor (CNR1) gene. *Mol Cell Probes* 1999; 13: 321-323.
171. Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussosoy D et coll (1995). Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem*. 1995 Aug 15;232(1):54-61
172. Garcia-Barcelo MM, Lam LC, Ungvari GS, Lam VK, Tang WK. Dopamine D3 receptor gene and tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *J Neural Transm* 2001; 108: 671–677.
173. Gasparini M, Fabrizio E, Bonifati V & Meco G. Cognitive improvement during Tolcapone treatment in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1997; 104: 887–894.
174. Geddes JR, Lawrie SM (1995). Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psy*, 167: 786-93.
175. Geddes JR, Verdoux H, Takei N et coll (1997). Individual patients data meta-analysis of the association between schizophrenia and abnormalities of pregnancy and labour. *Schizo Bull*
176. Gerard C, Mollereau C, Vassart G, Parmentier M (1990). Nucleotide sequence of a human cannabinoid receptor cDNA. *Nucleic Acids Res* 1990; 18: 7142.
177. Gerard CM, Mollereau C, Vassart G, Parmentier M (1991). Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. *Biochem J* 1991; 279: 129-134.
178. Gerard CM, Mollereau C, Vassart G, Parmentier M (1991). Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in the testis. *Biochem. J.* 279 (1991), pp. 129–134
179. Giuffrida A, F.M. Leweke, C.W. Gerth, D. Schreiber, D. Koethe, J. Faulhaber, J. Klosterkötter and D. Piomelli (2004), Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms, *Neuropsychopharmacology* 29 (11) pp. 2108–2114.
180. Gobert A, Rivet JM, Audinot V, Newman-Tancredi A, Cistarelli L & Millan MJ (1998). Simultaneous quantification of serotonin, dopamine and noradrenaline levels in single frontal cortex dialysates of freely-moving rats reveals a complex pattern of reciprocal auto- and heteroreceptor-mediated control of release. *Neuroscience* 1998; 84: 413–20.
181. Goff D, Berman I, Posever T, Leahy L & Lynch G (1999). A preliminary dose-escalation trial of CX 516 (ampakine) added to clozapine in schizophrenia. *Schizophr Res* 1999; 36: 280.
182. Goff DC, Tsai G, Levitt J, Amico E, Manoach D & Schoenfeld DA et coll (1999). A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 21–27.

183. Gogos JA, Morgan M, Luine V, Santha M, Ogawa S & Pfaff D et coll (1998). Catechol-*O*-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9991–9996.
184. Gordon JH, Borison RL, Diamond BI (1980). Modulation of dopamine receptor sensitivity by estrogen. *Biol Psy*, 15: 389-96.
185. Gorwood P, Leboyer M, Hillaire D et coll (1991). Cytogenetic studies of familial schizophrenics. *Biol Psychiatry*. 1991 Mar 15;29(6):624-5.
186. Gorwood P, Leboyer M, d'Amato T et coll (1992). Evidence for a pseudoautosomal locus for schizophrenia. I: A replication study using phenotype analysis. *Br J Psychiatry*. 1992 Jul;161:55-8.
187. Gorwood P, Leboyer M, Jay M, Payan C, Feingold J (1995). Gender and age at onset in schizophrenia: impact of family history. *Am J Psychiatry*. 1995 Feb;152(2):208-12.
188. Gorwood P, Leboyer M, Falissard B et coll (1996). Anticipation in schizophrenia: new light on a controversial problem. *Am J Psychiatry*. 1996 Sep;153(9):1173-7.
189. Gorwood P, Adès J, Bellodi L et coll (2002). The 5-HT(2A) -1438G/A polymorphism in anorexia nervosa: a combined analysis of 316 trios from six European centres. *Mol Psychiatry*. 2002;7(1):90-4.
190. Gottesman I, Bertelsen A (1989). Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. *Arch Gen Psy*, 46: 867-72.
191. Gottesman I, Shields J (1982). *The epigenetic puzzle*. Cambridge University Press, Cambridge.
192. Gough AL, Olley JE. Catalepsy induced by intrastriatal injections of delta9-THC and 11-OH-delta9-THC in the rat. *Neuropharmacology*. 1978 Feb;17(2):137-44
193. Goy Gay-Crosier V. Les neuroleptiques. *Bulletin thématique de la Fovham* 1999, 4-7.
194. Grech, A., Takei, N. & Murray, R. (1998) Comparison of cannabis use in psychotic patients and controls in London and Malta. *Schizophrenia Research*, 29, 22.
195. Gruber SA, Yurgelun-Todd DA (2005). Neuroimaging of marijuana smokers during inhibitory processing: a pilot investigation. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005 Apr;23(1):107-18.
196. Guillin O, Laruelle M (2005). Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *Cellscience*, 2: 1-20
197. Gunther-Genta F, Bovet P, Hohfeld P (1994). Obstetric complications and schizophrenia : a case control study. *Br J Psy*, 164: 165-70.
198. Gureje O (1991). Age at onset and sociodemographic attributes. *Acta Psy Scan*, 83: 402-5.
199. Gurevich EV, Bordelon Y, Shapiro RM, Arnold SE, Gur RE & Joyce JN (1997). Mesolimbic dopamine D3 receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. A postmortem study. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 225–232.
200. Gutierrez B, Arranz MJ, Huezio-Diaz P et coll (2002). Novel mutations in 5-HT3A and 5-HT3B receptor genes not associated with clozapine response. *Schizophr Res* 2002; 58: 93–97.
201. Gupta S, Dronney T, Kyser A & Keller P (1999). Selegiline augmentation of antipsychotics for the treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 1999; 40: 148–150.
202. Häfner H, Reicher A, Maurer K et coll (1991). Geschlechtsuntershiede bei schizophrenen Erkrankungen. *Fotschr Neurol Psychiatr*, 59 : 343-60.

203. Häfner H, Maurer K, Löffler W et coll (1998). The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1998 Aug;33(8):380-6
204. Hájos N, Ledent C, Freund TF (2001) Novel cannabinoid-sensitive receptor mediates inhibition of glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus. *Neuroscience*. 2001;106(1):1-4
205. Hall, W. & Degenhardt, L. (2004). Is there a specific 'cannabis psychosis'? In *Marijuana and Madness* (eds D. J. Castle & R. Murray). Cambridge: Cambridge University Press.
206. Hambrecht M, Häfner H, Riecher-Rössler A (1996). « Weiche » Drogen : Eine ursache von schizophrenie ? *Münch Med Wschr*, 138 : 430-1.
207. Hamdani N, Adès J, Gorwood P. Heritability and candidate genes in tobacco use. *Encephale*. 2006 Nov-Dec;32(6 Pt 1):966-75.
208. Hamelin BA, Dorson PG, Pabis D et coll (1999). CYP2D6 mutations and therapeutic outcome in schizophrenic patients. *Pharmacotherapy*. 1999 Sep;19(9):1057-63.
209. Hamon M (1997). Sérotonine et schizophrénie. *La lettre du pharmacologue*, 11 (suppl 10) : 11-17.
210. Hampson RE, Rogers G, Lynch G & Deadwyler SA. Facilitative effects of the ampakine CX516 on short-term memory in rats: enhancement of delayed-nonmatch-to-sample performance. *J Neurosci* 1998; 18: 2740–2747.
211. Harrow M, Sands JR, Silverstein ML et coll (1997). Course and outcome for schizophrenia versus other psychotic patients: a longitudinal study. *Schizo Bull*, 23: 287-303.
212. Harvey PD, Davidson M, Powchik P et coll (1991). Time course and clinical predictors of treatment response in schizophrenia. *Schizo Res*, 5: 161-66.
213. Hashimoto A & Oka T. Free D-aspartate and D-serine in the mammalian brain and periphery. *Prog Neurobiol* 1997; 52: 325–353.
214. Hawi Z, M.V. Myakishev, R.E. Straub, A. et coll (1997). No association or linkage between the 5-HT2a/T102C polymorphism and schizophrenia in Irish families. *Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiat. Genet.)* 74 (1997), pp. 370–373.
215. Hawton K, Cowen P, Owens D et coll (1993). Low serum cholesterol and suicide. *Br J Psy*, 162: 818-25.
216. Hazelwood LA, Sanders-Bush E. His452Tyr polymorphism in the human 5-HT2A receptor destabilizes the signaling conformation. *Mol Pharmacol* 2004; 66: 1293–1300.
217. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M et coll (1994). One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psy*, 151: 1409-16.
218. Henquet, C, Krabbendam, L, Spauwen, J, et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *Brit Med J* 2005; 330:11.
219. Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J (2005). The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull*. 2005 Jul;31(3):608-12.
220. Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Silipo G & Lichtenstein M. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 29–36.

221. Herken H, M.E. Erdal, K. Esgü, O. Virit, A.S. Aynacıoğlu (2003). The relationship between the response to risperidone treatment and 5-HT_{2A} receptor gene (T102C and 1438G/A) polymorphism in schizophrenia, *Bull Clin Psychopharmacol*, 13 (2003) 161-166.
222. Herken H, Erdal ME, Boke O, Savas HA. Tardive dyskinesia is not associated with the polymorphisms of 5-HT_{2A} receptor gene, serotonin transporter gene and catechol-*o*-methyltransferase gene. *Eur Psychiatry* 2003; 18: 77–81.
223. Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, et al. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci* 1991; 11: 563–83.
224. Hermann H, Marsicano G, Lutz B. Coexpression of the cannabinoid receptor type 1 with dopamine and serotonin receptors in distinct neuronal subpopulations of the adult mouse forebrain. *Neuroscience*, Volume 109, Issue 3, 14 February 2002, Pages 451-460
225. Hernandez I et B.P. Sokolov, Abnormalities in 5-HT_{2A} receptor mRNA expression in frontal cortex of chronic elderly schizophrenics with varying histories of neuroleptic treatment, *J Neurosci Res* 59 (2000), pp. 218–225.
226. Hietala J, Syvälahti E, Vuorio K, Nägren K, Lehtikoinen P, Ruotsalainen U, Rääköläinen V, Lehtinen V, Wegelius U. Striatal D2 dopamine receptor characteristics in neuroleptic-naive schizophrenic patients studied with positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Feb;51(2):116-23.
227. Hietala J, Syvälahti E, Vuorio K et coll (1994). Presynaptic dopamine function in striatum of neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Lancet*. 1995 Oct 28;346(8983):1130-1.
228. Himei A, Koh J, Sakai J, Inada Y, Akabame K, Yoneda H. The influence on the schizophrenic symptoms by the DRD2Ser/Cys311 and -141C Ins/Del polymorphisms. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 56: 97–102.
229. Holden JM, Itil TM, Keskiner A, Fink M (1968). Thioridazine and chlordiazepoxide, alone and combined, in the treatment of schizophrenia. *Compr Psy*, 9: 633-43.
230. Honer WG, Mc Ewan GW, Kopala L et coll (1995). A clinical study of clozapine treatment and predictors of response in a Canadian sample. *Can J Psy*, 40: 208-11.
231. Honer WG, Smith GN, Lapointe JS et coll (1995). Regional cortical anatomy and clozapine response in refractory schizophrenia. *Neuropsychopharmacol*, 13 (1): 85-87.
232. Hong CJ, Lin CH, Yu YW, Yang KH, Tsai SJ. Genetic variants of the serotonin system and weight change during clozapine treatment. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 265–268.
233. Hong CJ, Yu YW, Lin CH, Cheng CY, Tsai SJ. Association analysis for NMDA receptor subunit 2B (GRIN2B) genetic variants and psychopathology and clozapine response in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2001; 11: 219–222.
234. Hong CJ, Yu YW, Lin CH, Tsai SJ. An association study of a brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and clozapine response of schizophrenic patients. *Neurosci Lett* 2003; 349: 206–208.
235. Horacek J, Libiger J, Hoschl C, Borzova K, Hendrychova I. Clozapine-induced concordant agranulocytosis in monozygotic twins. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2001; 5: 71–73

236. Hori H, Ohmori O, Shinkai T, Kojima H, Nakamura J. Association between three functional polymorphisms of dopamine D2 receptor gene and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Am J Med Genet* 2001; 105: 774–778.
237. Hover D, Clarke DE, Fozard JR et coll (1994). VII international Union of Pharmacology classification of receptors of 5-hydroxytryptamine. *Pharmacol Rev*, 46: 157-203.
238. Howlett AC, Johnson MR, Melvin LS. Classical and nonclassical cannabinoids: mechanism of action--brain binding. *NIDA Res Monogr*. 1990;96:100-11.
239. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et coll (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*. 2002 Jun; 54(2):161-202.
240. Hoyer D., Clarke D. E., Fozard J. R., Hartig P. R., Martin G. R., Mylecharane E. J., Saxena P. R. and Humphrey P. P. (1994) International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol. Rev.* 46, 157–203.
241. Hsiao JK, Colison J, Bartko JJ, Doran AR, Konicki PE, Potter WZ, Pickar D. Monoamine neurotransmitter interactions in drug-free and neuroleptic-treated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*. 1993 Aug;50(8):606-14.
242. Huang Y, Liu X, Li T, Guo L, Sun X, Xiao X, Ma X, Wang Y, Collier DA. [Cases-Control association study and transmission disequilibrium test of T102C polymorphism in 5HT2A and Tourette syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2001 Feb;18(1):11-3.
243. Huez-Diaz P, Arranz MJ, Munro J, Osborne S, Makoff A, Kerwin RW *et al*. An association study of the neurotensin receptor gene with schizophrenia and clozapine response. *Schizophr Res* 2004; 66: 193–195.
244. Hurlemann R, C. Boy, P.T. Meyer, H. Scherk, M. Wagner and H. Herzog *et al.*, Decreased prefrontal 5-HT(2A) receptor binding in subjects at enhanced risk for schizophrenia, *Anat Embryol (Berl)* 210 (2005), pp. 519–523.
245. Hwang R, Shinkai T, De Luca V, Muller DJ, 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 (Berl)* 2005; 181: 179–187.
246. Hwang R, Shinkai T, Deluca V, Macciardi F, Potkin S, Meltzer HY *et al*. Dopamine D2 receptor gene variants and quantitative measures of positive and negative symptom response following clozapine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: 248–259.
247. Hwu HG, Chen CH. Association of 5HT2A receptor gene polymorphism and alcohol abuse with behavior problems. *Am J Med Genet*. 2000 Dec 4;96(6):797-800.
248. Hwu HG, Hong C-J, Lee YL, Lee PC, Lee SFC. Dopamine D4 receptor gene polymorphisms and neuroleptic response in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 483–487.

249. Inada T, Senoo H, Iijima Y, Yamauchi T, Yagi G. Cytochrome P450 II D6 gene polymorphisms and the neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms in Japanese schizophrenic patients. *Psychiatr Genet* 2003; 13: 163–168.
250. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 193–200.
251. Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, Fowler WL, O'Laughlin IA & Meltzer HY. 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem* 2001; 76: 1521–1531.
252. Inayama et al., 1996. Y. Inayama, H. Yoneda, T. Sakai, T. Ishida, Y. Nonomura, Y. Kono, R. Takahata, J. Koh, J. Sakai, A. Takai, Y. Inada and H. Asaba, Positive association between a DNA sequence variant in the serotonin 2A receptor gene and schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 67 (1996), pp. 103–105.
253. Ishigaki et al., 1996. T. Ishigaki, D.W. Xie, J.C. Liu, Y. Nakamura, H.Y. Zhang, K. Tani, Y. Shimazu, K. Chen, J.C. Shih, K. Miyasato and K. Ohara, Intact 5-HT2A receptor exons and the adjoining intron regions in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 14 (1996), pp. 339–347.
254. Iversen L (2003). Cannabis and the brain. *Brain*, 126: 1252-70.
255. Jansson M, Gatz M, Berg S et coll (2003). Association between depressed mood in the elderly and a 5-HTR2A gene variant. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003 Jul 1;120(1):79-84.
256. Jauss M, Krack P, Franz M, Klett R, Bauer R, Gallhofer B *et al.* Imaging of dopamine receptors with [123I]iodobenzamide single-photon emission-computed tomography in neuroleptic malignant syndrome. *Mov Disord* 1996; 11: 726–728.
257. Javitt DC, Sershen H, Hashim A & Lajtha A. Reversal of phencyclidine-induced hyperactivity by glycine and the glycine uptake inhibitor glycyldodecylamide. *Neuropsychopharmacology* 1997; 17: 202–204.
258. Johnson JP, Muhleman D, MacMurray J, Gade R, Verde R, Ask M *et al.* Association between the cannabinoid receptor gene (CNR1) and the P300 event-related potential. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 169–171.
259. Jonsson E, Nothen MM, Bunzel R, Propping P, Sedvall G. 5HT 2a receptor T102C polymorphism and schizophrenia. *Lancet* 1996; 347: 1831.
260. Jonsson EG, Nothen MM, 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: 290–296.

261. Jooper R, Benkelfat C, Brisebois K, Toulouse A, Turecki G, Lal S *et al.* T102C polymorphism in the 5HT2A gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability. *J Psychiatry Neuroscience* 1999; 24: 141–146.
262. Jooper R, Toulouse A, Benkelfat C, Lal S, Bloom D, Labelle A *et al.* DRD3 and DAT1 genes in schizophrenia: an association study. *J Psychiatr Res* 2000; 34: 285–291.
263. Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, Kikuchi T & Altar CA. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor. *Eur J Pharmacol* 2002; 441: 137–140.
264. Joyce JN. Dopamine D3 receptor as a therapeutic target for antipsychotic and antiparkinsonian drugs. *Pharmacol Ther.* 2001 May-Jun;90(2-3):231-59.
265. Juarez-Reyes MG, Shumway M, Battle C *et coll* (1995). Effects of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients. *Psychiatr Serv*, 46: 801-6.
266. Kaiser R, Konneker M, Henneken M, Dettling M, Muller-Oerlinghausen B, Roots I *et al.* Dopamine D4 receptor 48-bp repeat polymorphisms: no association with response to antipsychotic treatment, but association with catatonic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 418–424.
267. Kaiser R, Tremblay PB, 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 schizophrenic and residual subtypes of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 179–185.
268. Kaiser R, Tremblay PB, Klufmoller F, Roots I, Brockmoller J. Relationship between adverse effects of antipsychotic treatment and dopamine D-2 receptor polymorphisms in patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 695–705.
269. Kakihara S, Yoshimura R, Shinkai K, Matsumoto C, Goto M, Kaji K *et al.* Prediction of response to risperidone treatment with respect to plasma concentrations of risperidone, catecholamine metabolites, and polymorphism of cytochrome P450 2D6. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 71–78.
270. Kalow W (1962). *Pharmacogenetics. Heredity and the responses to drugs.* Philadelphia: W.B. Saunders Company.
271. Kampman O, Anttila S, Illi A, Saarela M, Rontu R, Mattila K *et al.* Neuregulin genotype and medication response in Finnish patients with schizophrenia. *Neuroreport* 2004; 15: 2517–2520.
272. Kane JM, Honigfield G, Singer J *et coll* (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Arch Gen Psy*, 45: 789-96
273. Kane JM (1996). Treatment-resistant schizophrenic patients. *J Clin Psy*, 57 (suppl 9): 35-40.
274. Kapur, S. Remington, G., 1996. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153, pp. 466–476.

275. Kapur S, Zipursky RB, Remington G, Jones C, DaSilva J & Wilson AA *et al.* 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 921–928.
276. Kapur S, Zipursky R, Roy P, Jones C, Remington G, Reed K, Houle S. The relationship between D₂ receptor occupancy and plasma levels on low dose oral haloperidol: a PET study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997 May;131(2):148-52.
277. Kapur S, Zipursky RB & Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 286–293.
278. Kapur S, Seeman P. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D₂ receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *J Psychiatry Neurosci*. 2000 Mar;25(2):161-6.
279. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G & Seeman P. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D₂ receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 553–559.
280. Karson CN, Bigelow LB, Kleinman JE *et coll* (1982). Haloperidol-induced changes in blink rates correlate with changes in BPRS scores. *Br J Psy*, 140: 503-7.
281. Keck PE Jr, Pope HG Jr, McElroy SL. Declining frequency of neuroleptic malignant syndrome in a hospital population. *Am J Psychiatry*. 1991, 148(7):880-2.
282. Keefe RSE, Mohs R, Losonczy MF *et coll* (1987). Characteristics of very poor outcome schizophrenia. *Am J Psy*, 144 (7): 889-95.
283. Kelley ME, Gilbertson MBS, Mouton A, Van Kammen DP (1992). Deterioration in premorbid functioning in schizophrenia: a developmental model of negative symptoms in drug-free patients. *Am J Psy*, 149: 1534-48.
284. Keltner NL & Johnson V. Biological perspectives. Aripiprazole: a third generation of antipsychotics begins? *Perspect Psychiatr Care* 2002; 38: 157–159.
285. Kendler KS, Prescott CA. Cannabis use, abuse, and dependence in a population-based sample of female twins. *Am J Psychiatry*. 1998 Aug;155(8):1016-22.
286. Kendler KS, Karkowski LM, Neale MC, Prescott CA. Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Mar;57(3):261-9
287. Kety S, Rosenthal D, Wender P *et coll.*, (1975). Mental illness in the biological and adoptive families of adopted individuals who have become schizophrenic: a preliminary report based on psychiatric interviews. In: Genetic research in psychiatry, Fieve D., Rosenthal D. and Brill H (eds), Pergamon press, Baltimore, 147-165.
288. Kety SS, Wender PH, Jacobsen B *et coll.*, (1994). Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees: replication of the Copenhagen study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psy*, 51: 442-55.

289. Kim JY, Jung IK, Han C, Cho SH, Kim L, Kim SH *et al.* Antipsychotics and dopamine transporter gene polymorphisms in delirium patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 59: 183–188.
290. Kinkead B & Nemeroff CB. Neurotensin: an endogenous antipsychotic? *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2: 99–103.
291. Kinon B, Kane JM, Perovish R (1992). Influence of neuroleptic dose and class in treatment-resistant schizophrenia relapse. Presented at the 32nd Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit, Key Biscane, FL.
292. Kipman A, Bruins-Slot L, Boni C *et coll* (2002). 5-HT(2A) gene promoter polymorphism as a modifying rather than a vulnerability factor in anorexia nervosa. *Eur Psychiatry*. 2002 Jul;17(4):227-9.
293. Kishida I, Kawanishi C, Furuno T, Matsumura T, Hasegawa H, Sugiyama N *et al.* Lack of association in Japanese patients between neuroleptic malignant syndrome and the TaqI A polymorphism of the dopamine D2 receptor gene. *Psychiatr Genet* 2003; 13: 55–57.
294. Kishida I, Kawanishi C, Furuno T, Kato D, Ishigami T, Kosaka K. Association in Japanese patients between neuroleptic malignant syndrome and functional polymorphisms of the dopamine D(2) receptor gene. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 293–298.
295. Koethe D, Gerth CW, Neatby MA, Haensel A, Thies M, Schneider U, Emrich HM, Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Leweke FM. Disturbances of visual information processing in early states of psychosis and experimental delta-9-tetrahydrocannabinol altered states of consciousness. *Schizophr Res*. 2006 Dec;88(1-3):142-50. Epub 2006 Sep 26.
296. Kolakowska T, Williams O, Ardern M *et coll* (1985). Schizophrenia with good and poor outcome I: early clinical features, response to neuroleptics and signs of organic dysfunction. *Br J Psy*, 146: 229-46.
297. Kontkanen O, Toronen P, Lakso M, Wong G & Castren E. Antipsychotic drug treatment induces differential gene expression in the rat cortex. *J Neurochem* 2002; 83: 1043–1053.
298. Kootstra-Ros JE, Smallegoor W, van der WJ. The cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphisms *1F and *1D do not affect clozapine clearance in a group of schizophrenic patients. *Ann Clin Biochem* 2005; 42: 216–219.
299. Krebs MO, Guillin O, Bourdel MC, Schwartz JC, Olie JP, Poirier MF *et al.* Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants association with age at onset and therapeutic response in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 558–562.
300. Kristensen K, Cadenhead KS (2007). Cannabis abuse and risk for psychosis in a prodromal sample. *Psychiatry Res*. 2007 May 30;151(1-2):151-4.
301. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R & Bremner JD *et al.* Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 199–214.
302. Ku CA (2004). Dopamine hypothesis in the pathophysiology of schizophrenia. *Psychweb*, Whittier College, 16-17: 40-63.
303. Kunos G, Bátkai S, Offertáler L *et coll* (2002). The quest for a vascular endothelial cannabinoid receptor. *Chem Phys Lipids*. 2002 Dec 31;121(1-2):45-56

304. Kunugi H, Nanko S, Takei N et coll (1996). Perinatal complications and schizophrenia. *J Nerv & Ment Dis*, 184: 542-6.
305. Kuroki T, Meltzer HY, Ichikawa J (1999). Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 Feb;288(2):774-81.
306. Lachman HM, Papolos DF, Saito T et coll (1996). Human catechol-O methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*. 1996 Jun;6(3):243-50.
307. Lacroix LP, Hows ME, Shah AJ, Hagan JJ & Heidebreder CA. Selective antagonism at dopamine D3 receptors enhances monoaminergic and cholinergic neurotransmission in the rat anterior cingulate cortex. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 839–849.
308. Lahti RA, Roberts RC, Cochrane EV, Primus RJ, Gallager DW & Conley RR *et al*. Direct determination of dopamine D4 receptors in normal and schizophrenic postmortem brain tissue: a NGD-94-1 study. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 528–533.
309. Lane HY, Hu OY, Jann MW et coll (1997). Dextromethorphan phenotyping and haloperidol disposition in schizophrenic patients. *Psychiatry Res*. 1997 Mar 24;69(2-3):105-11.
310. Lane HY, Chang YC, Chiu CC, Chen ML, Hsieh MH, Chang WH. Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT(2A) receptor gene. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1593–1595.
311. Lane HY, Hsu SK, Liu YC, Chang YC, Huang CH, Chang WH. Dopamine D3 receptor Ser9Gly polymorphism and risperidone response. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 6–11.
312. Lane HY, Lee CC, Chang YC, Lu CT, Huang CH, Chang WH. 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: 461–470.
313. Lane HY, Lin CC, Huang CH, Chang YC, Hsu SK, Chang WH. Risperidone response and 5-HT6 receptor gene variance: genetic association analysis with adjustment for nongenetic confounders. *Schizophr Res* 2004; 67: 63–70.
314. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck C, Gil R, D'Souza DC, Krystal J, Seibyl J, Baldwin R, Innis R. Dopamine and serotonin transporters in patients with schizophrenia: an imaging study with [(123)I]beta-CIT. *Biol Psychiatry*. 2000 Mar 1;47(5):371-9.
315. Lattuada E, Cavallaro R, Serretti A, Lorenzi C, Smeraldi E. Tardive dyskinesia and DRD2, DRD3, DRD4, 5-HT2A variants in schizophrenia: an association study with repeated assessment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 489–493.
316. Lawler CP, Prioleau C, Lewis MM, Mak C, Jiang D & Schetz JA *et al*. Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 612–627.
317. Ledent, O. Valverde, G. Cossu, F. Petitet, J.F. Aubert, F. Beslot, G.-A. Bohme, A. Imperato, T. Pedrazzini, B.P. Roques, G. Vassart, W. Fratta and M. Parmentier, Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 283 (1999), pp. 401–404

318. Lee T, Seeman P, Rajput A, Farley IJ, Hornykiewicz O. Receptor basis for dopaminergic supersensitivity in Parkinson's disease. *Nature*. 1978 May 4;273(5657):59-61.
319. Lee MD, Somerville EM, Kennett GA, Dourish CT, Clifton PG. Reduced hypophagic effects of d-fenfluramine and the 5-HT_{2C} receptor agonist mCPP in 5-HT_{1B} receptor knockout mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Oct;176(1):39-49. Epub 2004 May 8.
320. Lencz T, Robinson DG, 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: 529–531.
321. Leonard S, Gault J, Moore T, Hopkins J, Robinson M, Olincy A, Adler LE, Cloninger CR, Kaufmann CA, Tsuang MT, Faraone SV, Malaspina D, Svrakic DM, Freedman R. Further investigation of a chromosome 15 locus in schizophrenia: analysis of affected sibpairs from the NIMH Genetics Initiative. *Am J Med Genet*. 1998 Jul 10;81(4):308-12.
322. Lerer B, Segman RH, Fangerau H, Daly AK, Basile VS, Cavallaro R *et al*. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia. Combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D₃ receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 105–119.
323. Lerer B, Segman RH, Tan EC, Basile VS, Cavallaro R, Aschauer HN *et al*. Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 411–425.
324. Leroy, S., Griffon, N., Bourdel, M.C., Olie, J.P., Poirier, M.F., Krebs, M.O. (2001). Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB1): association study using a single-base polymorphism in coding exon 1. *Am J Med Genet* 105: 749-52.
325. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1985 Oct;142(10):1137-45.
326. Levinson DF, Holmans P, Straub RE, Owen MJ, Wildenauer DB, Gejman PV *et al*. Multicenter linkage study of schizophrenia candidate regions on chromosomes 5q, 6q, 10p, and 13q: schizophrenia linkage collaborative group III. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 652-663.
327. Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM & Piomelli D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 1999; 10: 1665–1669.
328. Leweke FM, Giuffrida A, Koethe D, Schreiber D, Nolden BM, Kranaster L, Neatby MA, Schneider M, Gerth CW, Hellmich M, Klosterkötter J, Piomelli D (2007). Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients: impact of cannabis use. *Schizophr Res*. 2007 Aug;94(1-3):29-36.
329. Lewine rrj (1980). Sex differences in age of symptom onset and first hospitalisation in schizophrenia. *Am J Orthopsy*, 50: 316-22.
330. Lewis R., Kapur S., Jones C., DaSilva J., Brown G. M., Wilson A. A., Houle S. and Zipursky R. B. (1999) Serotonin 5-HT₂ receptors in schizophrenia: a PET study using [18F]setoperone in neuroleptic-naive patients and normal subjects. *Am. J. Psychiatry* 156, 72–78.
331. Lewis CM, Levinson DF, Wise LH *et coll* (2003). Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2003 Jul;73(1):34-48.
332. Li, T., Liu, X., Zhu, Z.H. *et al* (2000) No association between (AAT)_n repeats in the cannabinoid receptor gene (CNR1) and heroin abuse in a Chinese population. *Mol. Psychiatry*. 5(2):128-30.

333. Li X-M, Perry KW, Wong DT & Bymaster FP. Olanzapine increases *in vivo* dopamine and norepinephrine release in rat prefrontal cortex, nucleus accumbens and striatum. *Psychopharmacology* 1998; 136: 153–161.
334. Liao DL, Yeh YC, Chen HM, Chen H, Hong CJ, Tsai SJ. Association between the Ser9Gly polymorphism of the dopamine D3 receptor gene and tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 2001; 44: 95–98.
335. Lieberman JA, Mailman RB, Duncan G, Sikich L, Chakos M & Nichols DE *et al.* Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1099–1117.
336. Lin KM, Poland RE, Lau JK *et coll* (1988). Haloperidol and prolactin concentrations in Asians and Caucasians. *J Clin Psychopharmacol*, 8: 195-201.
337. Lin km, Poland RE, Nakasaki G, eds (1993). *Psychopharmacology and Psychobiology of Ethnicity*, Washington, DC: American Psychiatric Press.
338. Lin CH, Tsai SJ, Yu YW, Song HL, Tu PC, Sim CB *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: 57–60.
339. Lingjaerde O, Engstrand E, Ellingsen P *et coll* (1979). Antipsychotic effect of diazepam when given in addition to neuroleptics in chronic psychotic patients: a double blind clinical trial. *Curr Ther Res Clin Exp*, 26: 505-14.
340. Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME (1994). Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Apr;51(4):273-9.
341. Linszen D, Van Amelsvoort T (2007). Cannabis and psychosis : an update on course and biological plausible mechanisms. *Curr Opin Psy*, 20: 116-20.
342. Liou YJ, Lai IC, Liao DL, Chen JY, Lin CC, Lin CY *et al.* The human dopamine receptor D2 (DRD2) gene is associated with tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 86: 323–325.
343. Liou YJ, Liao DL, Chen JY, Wang YC, Lin CC, Bai YM *et al.* Association analysis of the dopamine D3 receptor gene ser9gly and brain-derived neurotrophic factor gene val66met polymorphisms with antipsychotic-induced persistent tardive dyskinesia and clinical expression in Chinese schizophrenic patients. *Neuromolecular Med* 2004; 5: 243–251.
344. Liou YJ, Wang YC, Bai YM, Lin CC, Yu SC, Liao DL *et al.* Cytochrome P-450 2D6*10 C188 T polymorphism is associated with antipsychotic-induced persistent tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 2004; 49: 167–173.
345. Litman RE, Su TP, Potter WZ, Hong WW & Pickar D. Idazoxan and response to typical neuroleptics in treatment-resistant schizophrenia. Comparison with the atypical neuroleptic, clozapine. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 571–579.
346. Lohmann PL, Bagli M, Krauss H, Muller DJ, Schulze TG, Fangerau H *et al.* CYP2D6 polymorphism and tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: 73–78.
347. Loranger AW (1984). Sex differences in age-at-onset of schizophrenia. *Arch Gen Psy*, 41: 157-61.

348. Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C et coll (1995). Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry*. 1995 Apr 4;34(13):4202-10
349. Lovlie R, Daly AK, Blennerhassett R, Ferrier N, Steen VM. Homozygosity for the Gly-9 variant of the dopamine D3 receptor and risk for tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3: 61–65.
350. Lucas G, Bonhomme N, De Deurwaerdere P, Le Moal M & Spampinato U. 8-OH-DPAT, a 5-HT1A agonist and ritanserin, a 5-HT2A/C antagonist, reverse haloperidol-induced catalepsy in rats independently of striatal dopamine release. *Psychopharmacology* 1997; 131: 57–63.
351. Lundstrom K, Turpin MP. Proposed schizophrenia-related gene polymorphism: expression of the Ser9Gly mutant human dopamine D3 receptor with the Semliki Forest virus system. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 225: 1068–1072.
352. Luxenburger, H. (1928) Vorläufiger Bericht über psychiatrische Serienuntersuchungen an Zwillingen (Preliminary report on psychiatric studies of twins series). *Zeitschrift für gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 116, 297-326.
353. Lynskey MT, Heath AC, Nelson EC et coll (2002). Genetic and environmental contributions to cannabis dependence in a national young adult twin sample. *Psychol Med*. 2002 Feb;32(2):195-207.
354. McGuffin P, Owen MJ, Farmer AE. Genetic basis of schizophrenia. *Lancet* 1995; 346: 678–682.
355. Mc Glashan TH (1988). A selective review of recent North American long term follow-up studies of schizophrenia. *Schizo Bull*, 14: 515-42.
356. McGuire, PK, Jones, P, Harvey, I, Williams, M, McGuffin, P, Murray, RM. Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophr Res* 1995; 15:277–281.
357. McCreadie, R. G. (2002) Use of drugs, alcohol and tobacco by people with schizophrenia: case-control study. *British Journal of Psychiatry*, 181, 321 -325.
358. Mackie, K. and Hille, B. (1992) Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma–glioma cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **89**, 3825–3829.
359. Mackie, K., Lai, Y., Westenbroek, R. and Mitchell, R. (1995) Cannabinoids activate an inwardly rectifying potassium conductance and inhibit Q-type calcium currents in AtT20 cells transfected with rat brain cannabinoid receptor. *Journal of Neuroscience* **15**, 6552–6561.
360. Malhotra AK, 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: 1092–1094.
361. Malhotra AK, Pinals DA, Weingartner H, Sirocco K, Missar CD & Pickar D *et al*. NMDA receptor function and human cognition—The effects of ketamine in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 301–307.
362. Mancama D, Arranz MJ, 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: 207–211.

363. Mansbach RS, Brooks EW, Sanner MA & Zorn SH. Selective dopamine D4 receptor antagonists reverse apomorphine-induced blockade of prepulse inhibition. *Psychopharmacology* 1998; 135: 194–200.
364. Mao X & Barger SW. Neuroprotection by dehydroepiandrosterone-sulfate: role of an NFkappaB-like factor. *Neuroreport* 1998; 9: 759–763.
365. Manzanares J, Corchero J, Romero J, et al. Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 287–94.
366. Marchese G, Casti P, Ruiu S et coll (2003). Haloperidol, but not clozapine, produces dramatic catalepsy in delta9-THC-treated rats: possible clinical implications. *Br J Pharmacol*. 2003 Oct;140(3):520-6.
367. Marengo S, Egan MF, Goldberg TE, Knable MB, McClure RK & Winterer G *et al*. Preliminary experience with an ampakine (CX516) as a single agent for the treatment of schizophrenia: a case series. *Schizophr Res* 2002; 57: 221–226.
368. Martin, P., Water, N., Carlsson, A. and Carlsson, M.L., 1997. The apparent antipsychotic action of the 5-HT_{2a} receptor antagonist M100907 in a mouse model of schizophrenia is counteracted by ritanserin. *J Neural Transm* 104, pp. 561–564.
369. Martinez-Arevalo MJ, Calcedo-Ordoñez A, Varo-Prieto JR. Cannabis consumption as a prognostic factor in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1994 May;164(5):679-81.
370. Martinez M, Goldin LR, Cao Q, Zhang J, Sanders AR, Nancarrow DJ *et al*. Follow-up study on a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 6q. *Am J Med Genet* 1999; 88: 337–343.
371. Martin-Ruiz R, Puig MV, Celada P, Shapiro DA, Roth BL & Mengod G *et al*. Control of serotonergic function in medial prefrontal cortex by serotonin-2A receptors through a glutamate-dependent mechanism. *J Neurosci* 2001; 21: 9856–9866.
372. Maruyama W, Akao Y, Carrillo MC, Kitani K, Youdi MB & Naoi M. Neuroprotection by propargylamines in Parkinson's disease: suppression of apoptosis and induction of prosurvival genes. *Neurotoxicol Teratol* 2002; 24: 675–682.
373. Masellis M, Basile VS, Meltzer HY, Lieberman JA, Sevy S, Macciardi F *et al*. Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19: 123–132.
374. Masellis M, Basile VS, Meltzer HY, Lieberman JA, Sevy S, Goldman D *et al*. Lack of association between the T-C267 serotonin 5-HT₆ receptor gene (HTR6) polymorphism and prediction of response to clozapine in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 47: 49–58.
375. Masellis M, Paterson AD, Badri F, Lieberman JA, Meltzer HY, Cavazzoni P *et al*. Genetic variation of 5-HT_{2A} receptor and response to clozapine. *Lancet* 1995; 346: 1108.
376. Mata I, Madoz V, Arranz MJ, Sham P, Murray RM. Olanzapine: concordant response in monozygotic twins with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 86.
377. Matochik JA, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI. Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug Alcohol Depend*. 2005 Jan 7;77(1):23-30.
378. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561–564.

379. Matsumoto, Y. Inoue, T. Iwazaki, G. Pavey and B. Dean, 5-HT_{2A} and muscarinic receptors in schizophrenia: a postmortem study, *Neurosci Lett* 379 (2005), pp. 164–168.
380. Matsumoto C, Ohmori O, Shinkai T, Hori H, Nakamura J. Genetic association analysis of functional polymorphisms in the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene with tardive dyskinesia in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2004; 14: 209–213
381. Matsumoto C, Shinkai T, Hori H, Ohmori O, Nakamura J. Polymorphisms of dopamine degradation enzyme (COMT and MAO) genes and tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004; 127: 1–7.
382. Maurice T, Junien JL & Privat A. Dehydroepiandrosterone sulfate attenuates dizocilpine-induced learning impairment in mice via sigma 1-receptors. *Behav Brain Res* 1997; 83: 159–164.
383. May P.R., ADencker, S.J., Hubbard J.W et coll (1988). A systematic approach to treatment resistance in schizophrenic disorders. In: S.J. Dencker, F. Kulhanek (eds.), *Treatment resistance in schizophrenia*, Braunschweig/Wiesbaden, Vieweg Verlag, 1988, pp. 22-33.
384. Maziade M, Raymond V, Cliche D, Fournier JP, Caron C, Garneau Y, Nicole L, Marcotte P, Couture C, Simard C, et al. Linkage results on 11Q21-22 in Eastern Quebec pedigrees densely affected by schizophrenia. *Am J Med Genet*. 1995 Dec 18;60(6):522-8.
385. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol*. 1995;50:83–90.
386. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin₂ pKi values. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989 Oct;251(1):238-46.
387. Meltzer, H.Y. and Nash, J.F., 1991. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors. *Pharmacol Rev* 43, pp. 587–604.
388. Meltzer HY (1992). Treatment of the neuroleptic-non responsive schizophrenic patient. *Schizo Bull*, 18 (3): 515-42.
389. Meltzer HY. Pre-clinical pharmacology of atypical antipsychotic drugs: a selective review. *Br J Psychiatry* 1996; 29 Suppl: 23–31.
390. Meltzer, H.Y., Roth, B. and Thompson, P., 1996. Serotonin and dopamine receptor affinities predict atypical antipsychotic drug (AAD) activity. *Neurosci Abstr* 22, p. 480 b.
391. Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA et coll (1997). Age at onset and gender in schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *Am J Psy*, 154 (4): 475-82.
392. Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA et coll (1997). Age at onset and gender in schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *Am J Psy*, 154 (4): 475-82.
393. Meltzer hy, Lee m, Cola p (1998). The evolution of treatment resistance: biological implications. *J Clin Psychopharmacol*, 18 (2): 5S-11S.
394. Meltzer HY (1999). The Role of Serotonin in Antipsychotic Drug Action. *Neuropsychopharmacology*. Volume 21, Issue 2, Supplement 1, August 1999, Pages 106S-115S
395. Merchant KM, Gill GS, Harris DW, Huff RM, Eaton MJ & Lookingland K *et al*. Pharmacological characterization of U-101387, a dopamine D₄ receptor selective antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279: 1392–1403.

396. Mihara K, Suzuki A, Kondo T, Nagashima U, Ono S, Otani K *et al.* No relationship between Taq1 a polymorphism of dopamine D(2) receptor gene and extrapyramidal adverse effects of selective dopamine D(2) antagonists, bromperidol, and nemonapride in schizophrenia: a preliminary study. *Am J Med Genet* 2000; 96: 422–424.
397. Mihara K, Kondo T, Suzuki A, Yasui N, Ono S, Otani K *et al.* No relationship between -141C Ins/Del polymorphism in the promoter region of dopamine D2 receptor and extrapyramidal adverse effects of selective dopamine D2 antagonists in schizophrenic patients: a preliminary study. *Psychiatry Res* 2001; 101: 33–38.
398. Mihara K, Kondo T, Suzuki A, Yasui-Furukori N, Ono S, Sano A *et al.* Relationship between functional dopamine D2 and D3 receptors gene polymorphisms and neuroleptic malignant syndrome. *Am J Med Genet* 2003; 117B: 57–60.
399. Miller DD, Ellingrod VL, Holman TL, Buckley PF, Arndt S. Clozapine-induced weight gain associated with the 5-HT_{2C} receptor -759-C/T polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 133B: 97–100.
400. Miles DR, van den Bree MB, Gupman AE et coll (2001). A twin study on sensation seeking, risk taking behavior and marijuana use. *Drug Alcohol Depend.* 2001 Mar 1;62(1):57-68.
401. Mirnics K, Middleton FA, Marquez A, Lewis DA & Levitt P. Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. *Neuron* 2000; 28: 53–67.
402. Mita T., Hanada S., Nishino N., Kuno T., Nakai H., Yamadori T., Mizoi Y. and Tanaka C. (1986) Decreased serotonin S₂ and increased dopamine D₂ receptors in chronic schizophrenics. *Biol. Psychiatry* 21, 1407–1414.
403. Mitiushina NG, Abramova LI, Kaleda VG, Golimbet VE. [A-1438-G serotonin receptor type 2A (5-HT_{2A}) gene polymorphism in patients in patients with schizophrenia]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2003;103(3):43-6.
404. Miyamoto S, Duncan GE, Goff DC & Lieberman JA. Therapeutics of schizophrenia. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C (eds). *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002; pp 775–807.
405. Miyamoto S, Stroup TS, Duncan GE, Aoba A & Lieberman JA. Acute pharmacologic treatment of schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger DR (eds). *Schizophrenia* 2nd edn. Blackwell Science, Oxford 2003; pp 442–473.
406. Moghaddam B, Adams B, Verman A & Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine—a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci* 1997; 17: 2921–2927.
407. Moghaddam B & Adams BW. Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. *Science* 1998; 281: 1349–1352.
408. Mori A, Maruo Y, Iwai M, Sato H, Takeuchi Y. UDP-glucuronosyltransferase 1A4 polymorphisms in a Japanese population and kinetics of clozapine glucuronidation. *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 672–675.
409. Motulsky A (1957). Drug reactions, enzymes and biochemical genetics. *JAMA*, 165: 835-37.
410. Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Uchida N, Nomura A, Ohtani K, et al. A nonsynonymous polymorphism in the human fatty acid amide hydrolase gene did not associate with either methamphetamine dependence or schizophrenia. *Neurosci Lett* 376 (3) : 182-7.

411. Mosyagin I, Dettling M, Roots I, Mueller-Oerlinghausen B, Cascorbi I. Impact of myeloperoxidase and NADPH-oxidase polymorphisms in drug-induced agranulocytosis. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 613–617.
412. Muller DJ, Schulze TG, Knapp M, Held T, Krauss H, Weber T *et al.* Familial occurrence of tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 375–379.
413. Muller, T.D., Reichwald, K., Wermter, A.K. *et al* (2007). No evidence for an involvement of variants in the cannabinoid receptor gene (CNR1) in obesity in German children and adolescents. *Mol Genet Metab.* 90(4):429-34
414. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; **365**: 61–5
415. Munro J, O'Sullivan D, Andrews C, Arana A, Mortimer A, Kerwin R. Active monitoring of 12 760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 576–580.
416. Murayama N, Soyama A, Saito Y, Nakajima Y, Komamura K, Ueno K *et al.* Six novel nonsynonymous CYP1A2 gene polymorphisms: catalytic activities of the naturally occurring variant enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 300–306.
417. Murphy KC. Schizophrenia and velo-cardio-facial syndrome. *Lancet.* 359(9304):426-30
418. Myers RL, Airey DC, Manier DH, Shelton RC, Sanders-Bush E. Polymorphisms in the regulatory region of the human serotonin 5-HT_{2A} receptor gene (HTR2A) influence gene expression. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 167–173.
419. Myles-Worsley M, Coon H, McDowell *et coll* (1999). Linkage of composite inhibitory phenotype to a chromosome 22q locus in eight Utah families. *Am J Med Genet*, 88: 544-50.
420. Nacmias B, Ricca V, Tedde A, Mezzani B, Rotella CM, Sorbi S. 5-HT_{2A} receptor gene polymorphisms in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Neurosci Lett.* 1999 Dec 24;277(2):134-6.
421. Nakazi M., Bauer U., Nickel T, Kathmann M., E. Schlicker, Inhibition of serotonin release in the mouse brain via presynaptic cannabinoid CB1 receptors, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **361** (2000), pp. 19–24.
422. Nemeroff CB. Neurotensin: perchance an endogenous neuroleptic? *Biol Psychiatry* 1980; 15: 283–302.
423. Ngan ET, L.N. Yatham, T.J. Ruth and P.F. Liddle, Decreased serotonin 2A receptor densities in neuroleptic-naïve patients with schizophrenia: a PET study using [(18)F]setoperone, *Am J Psychiatry* 157 (2000), pp. 1016–1018.
424. Nimgaonkar VL, Zhang XR, Brar JS, *et al*: 5-HT_{2A} receptor gene locus: association with schizophrenia or treatment response not detected. *Psy Genet* 1996, 6: 23-27.
425. Noreik K, Odegaard O (1967). Age at onset of schizophrenia in relation to socio-economic factors. *Br J Soc Psy*, 1: 243-9.
426. Nothen MM, Rietschel M, Erdmann J, Oberlander H, Moller HJ, Nober D *et al.* Genetic variation of the 5-HT_{2A} receptor and response to clozapine. *Lancet* 1995; 346: 908–909
427. Ohara K, Nagai M, Tani K, Tsukamoto T, Ohara K. Schizophrenia and the serotonin-2A receptor promoter polymorphism. *Psychiatry Res.* 1999 Feb 22;85(2):221-4.

428. Ohmori O, Shinkai T, Hori H, Nakamura J. Genetic association analysis of 5-HT(6) receptor gene polymorphism (267C/T) with tardive dyskinesia. *Psychiatry Res* 2002; 110: 97–102.
429. Okubo Y., Suhara T., Suzuki K., Kobayashi K., Inoue O., Terasaki O., Someya Y., Sassa T., Sudo Y., Matsushima E., Iyo M., Tateno Y. and Toru M. (2000) Serotonin 5-HT₂ receptors in schizophrenic patients studied by positron emission tomography. *Life Sci.* 66, 2455–2464.
430. Onaivi ES, Leonard CM, Ishiguro H et coll (2002). Endocannabinoids and cannabinoid receptor genetics. *Progr Neurob*, 66: 307-44.
431. Otani K, Horiuchi M, Kondo T, Kaneko S, Fukushima Y. Is the predisposition to neuroleptic malignant syndrome genetically transmitted? *Br J Psychiatry*. 1991 Jun;158:850-3.
432. Ozdemir V, Kalow W, Okey AB, Lam MS, Albers LJ, Reist C *et al.* Treatment-resistance to clozapine in association with ultrarapid CYP1A2 activity and the C->A polymorphism in intron 1 of the CYP1A2 gene: effect of grapefruit juice and low-dose fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 603–607.
433. Pae CU, Artioli P, Serretti A et coll (2005). No evidence for interaction between 5-HT_{2A} receptor and serotonin transporter genes in schizophrenia. *Neurosci Res.* 2005 Jun;52(2):195-9. Epub 2005 Apr 7.
434. Park YM, Chung YC, Lee SH, Lee KJ, Kim H, Byun YC *et al.* Weight gain associated with the alpha_{2A}-adrenergic receptor -1,291 C/G polymorphism and olanzapine treatment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141: 394–397.
435. Parsons MJ, D'Souza UM, Arranz MJ et coll (2004). The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biol Psychiatry*. 2004 Sep 15;56(6):406-10.
436. Peñas-Lledó EM, Dorado P, Cáceres MC et coll (2007). Association between T102C and A-1438G polymorphisms in the serotonin receptor 2A (5-HT_{2A}) gene and schizophrenia: relevance for treatment with antipsychotic drugs. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(7):835-8.
437. Perrault G, Depoortere R, Morel E, Sanger DJ, Scatton B. Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D₂/D₃ dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997 Jan;280(1):73-82
438. Pettit DAD, Harrison MP, Olson JM, et al. Immunohistochemical localization of the neural cannabinoid receptor in rat brain. *J Neurosci Res* 1998; **51**: 391–402
439. Peuskens J (1999). The evolving definition of treatment resistance. *J Clin Psy*, 60 (suppl 12): 4 –8.
440. Pietraszek M & Ossowska K. Chronic treatment with haloperidol diminishes the phencyclidine-induced sensorimotor gating deficit in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1998; 357: 466–471.
441. Philips L (1953). Case history data and prognosis in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, 117: 515-25.
442. Pickar D, Labarca R, Linnoila M et coll (1984). Neuroleptic induced decreased in plasma homovanilic acid and antipsychotic activity in schizophrenia. *Science*, 225: 954-7.
443. Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, et al. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. [Review]. *Trends Pharmacol Sci* 2000; **21**: 218–24.

444. Pisanu A, Acquas E, Fenu S, Di Chiara G. Modulation of Delta(9)-THC-induced increase of cortical and hippocampal acetylcholine release by micro opioid and D(1) dopamine receptors. *Neuropharmacology*. 2006 May;50(6):661-70. Epub 2006 Jan 19.
445. Polesskaya and Sokolov, 2002. O.O. Polesskaya and B.P. Sokolov, Differential expression of the “C” and “T” alleles of the 5-HT_{2A} receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *J. Neurosci. Res.* 67 (2002), pp. 812–822
446. Polesskaya OO, Aston C, Sokolov BP. Allele C-specific methylation of the 5-HT_{2A} receptor gene: evidence for correlation with its expression and expression of DNA methylase DNMT1. *J Neurosci Res.* 2006;83:362–373. doi: 10.1002/jnr.20732.
447. Poncelet M, Barnouin MC, Breliere JC, Le Fur G & Soubrie P. Blockade of cannabinoid (CB1) receptors by 141716 selectively antagonizes drug-induced reinstatement of exploratory behaviour in gerbils. *Psychopharmacology* 1999; 144: 144–150.
448. Potkin SG, Chen Y, Pardes H et coll (1984). Haloperidol concentrations elevated in chinese patients. *Psy Res*, 12: 167-72.
449. Pozzi L, Hakansson K, Usiello A, Borgkvist A, Lindskog M, Greengard P *et al.* Opposite regulation by typical and atypical anti-psychotics of ERK1/2, CREB and Elk-1 phosphorylation in mouse dorsal striatum. *J Neurochem* 2003; 86: 451–459.
450. Pralong D, E. Tomaskovic-Crook, K. Opeskin, D. Copolov and B. Dean, Serotonin(2A) receptors are reduced in the planum temporale from subjects with schizophrenia, *Schizophr Res* 44 (2000), pp. 35–45.
451. Preuss UW, Koller G, Zill P et al (2003) Alcoholism-related phenotypes and genetic variants of the CB1 receptor. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 253(6):275-80.
452. Quickfall J, Crockford D. Brain neuroimaging in cannabis use: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006 Summer;18(3):318-32.
453. Randrup A, I. Munkvad. Stereotyped activities produced by amphetamine in several animal species and man, *Psychopharmacologia (Berl.)* 11 (1967), pp. 300–310.
454. Reddy DS & Kulkarni SK. The effects of neurosteroids on acquisition and retention of a modified passive-avoidance learning task in mice. *Brain Res* 1998; 791: 108–116.
455. Regier, D., Farmer, M. E., Rae, D. S., D., *et al* (1990) Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the epidemiologic catchment area (ECA) study. *Journal of the American Medical Association*, 264, 2511 -2518
456. Reith J, Benkelfat C, Sherwin A et coll (1994). Elevated dopa decarboxylase activity in living brain of patients with psychosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 Nov 22;91(24):11651-4.
457. Reist C, Mazzanti C, Vu R, Fujimoto K, Goldman D. Inter-relationships of intermediate phenotypes for serotonin function, impulsivity, and a 5-HT_{2A} candidate allele: His452Tyr. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 871–878.
458. Remington G, Kapur S. D₂ and 5-HT₂ receptor effects of antipsychotics: bridging basic and clinical findings using PET. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Suppl 10:15-9.
459. Reynolds G. P., Garrett N. J., Rupniak N., Jenner P. and Marsden C. D. (1983a) Chronic clozapine treatment of rats down-regulates cortical 5-HT₂ receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 89, 325–326.

460. Reynolds GP, Arranz B, Templeman LA, Fertuzinhos S, San L. Effect of 5-HT_{1A} receptor gene polymorphism on negative and depressive symptom response to antipsychotic treatment of drug-naive psychotic patients. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1826–1829.
461. Reynolds GP, Yao Z, Zhang X, Sun J, Zhang Z. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D₃ and 5-HT_{2C} receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 143–151.
462. Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism. *Lancet* 2002; 359: 2086–2087.
463. Reynolds GP, Zhang Z, Zhang X. Polymorphism of the promoter region of the serotonin 5-HT_{2C} receptor gene and clozapine-induced weight gain. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 677–679.
464. Reynolds GP, Zhang Z, Zhang X. Polymorphism of the promoter region of the serotonin 5-HT_{2C} receptor gene and clozapine-induced weight gain. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 677–679.
465. Rezvani AH & Levin ED. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 258–267.
466. Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, Spellmann I, Muller-Arends A, Weber K *et al.* Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 261–268.
467. Rietschel M, Kennedy JL, Macciardi F, Meltzer HY. Application of pharmacogenetics to psychotic disorders: the first consensus conference. *Schizophr Res* 1999; 37: 191–196.
468. Rietschel M, Krauss H, Muller DJ, Schulze TG, Knapp M, Marwinski K *et al.* Dopamine D₃ receptor variant and tardive dyskinesia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250: 31–35.
469. Rietschel M, Naber D, Fimmers R, Moeller HJ, Propping P, Nothen MM. Efficacy and side-effects of clozapine not associated with variation in the 5-HT_{2C} receptor. *Neuroreport* 1999; 8: 1999–2003.
470. Rietschel M, Naber D, Fimmers R, Moller HJ, Propping P, Nothen MM. Efficacy and side-effects of clozapine not associated with variation in the 5-HT_{2C} receptor. *Neuroreport* 1997; 8: 1999–2003.
471. 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: 491–496.

472. Ring BJ, Catlow J, Lindsay TJ, Gillespie T, Roskos LK, Cerimele BJ *et al.* Identification of the human cytochromes P450 responsible for the *in vitro* formation of the major oxidative metabolites of the antipsychotic agent olanzapine. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 276: 658–666.
473. Roberts E, Bologna L, Flood JF & Smith GE. Effects of dehydroepiandrosterone and its sulfate on brain tissue in culture and on memory in mice. *Brain Res* 1987; 406: 357–362.
474. Roth SH. Stereospecific presynaptic inhibitory effect of delta9-tetrahydrocannabinol on cholinergic transmission in the myenteric plexus of the guinea pig. *Can J Physiol Pharmacol.* 1978 Dec;56(6):968-75
475. Roth BL, Meltzer HY. The role of serotonin in schizophrenia. In : FE Bloom, DJ Kupfer (eds) *Psychopharmacology, The Fourth Generation of Progress.* pp. 1215-1227. Raven Press, New York, 1995.
476. Rouillon F, Dansette GY, Le Floch C (1994) : Etude de la prise en charge thérapeutique des schizophrènes et de son coût. *L'Encephale XX* : 303-9.
477. Rowley M, Bristow LJ & Hutson PH. Current and novel approaches to the drug treatment of schizophrenia. *J Med Chem* 2001; 44: 477–501.
478. Rudin E (1916). *Zur vererbung und neventsehund der dementia praecox.* Rudin E (ed), Springer Verlag Inc., New York.
479. Saltzman A. G., Morse B., Whitman M. M., Ivanshchenko Y., Jaye M. and Felder S. (1991) Cloning of the human serotonin 5-HT₂ and 5-HT_{1C} receptor subtypes. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 181, 1469–1478
480. Ruiz P (2000). *Ethnicity and psychopharmacology.* Review of Psychiatry, vol 19, Washington DC : American Psychiatric Press.
481. Sands DE. Further studies on endocrine treatment in adolescence and early adult life. *J Ment Sci* 1954; 100: 211–219.
482. 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: 802–804.
483. Scharfetter J, Chaudhry HR, Hornik K, Fuchs K, Sieghart W, Kasper S *et al.* Dopamine D3 receptor gene polymorphism and response to clozapine in schizophrenic Pakistani patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998; 10: 17–20.

484. Schmidt, L.G., Samochowiec, J., Finckh, U et al (2002) Association of a CB1 cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism with severe alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend.* 65(3):221-4.
485. Schillevoort I, de Boer A, van der WJ, Steijns LS, Roos RA, Jansen PA *et al.* Antipsychotic-induced extrapyramidal syndromes and cytochrome P450 2D6 genotype: a case-control study. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 235-240.
486. Schlicker, E. and Kathmann, M. (2001) Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptor. *Trends in Pharmacological Sciences* 22, 565-572.
487. Schmidt, L.G., Samochowiec, J., Finckh, U et al (2002) Association of a CB1 cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism with severe alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend.* 65 (3): 221-4.
488. Schotte, A., Janssen, P.F.M., Gommeren, W., Luyten, W.H.M.L., Van Gompel, P., Lesage, A.S., De Loore, K. and Leysen, J.E., 1996. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: In vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology* 124, pp. 57-73.
489. Schreiber R, Dalmus M & De Vry J. Effects of alpha 4/beta 2- and alpha 7-nicotine acetylcholine receptor agonists on prepulse inhibition of the acoustic startle response in rats and mice. *Psychopharmacology* 2002; 159: 248-257.
490. Schulze TG, Schumacher J, Muller DJ, Krauss H, Alfter D, Maroldt A *et al.* Lack of association between a functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Am J Med Genet* 2001; 105: 498-501.
491. Schultz SC, BUCKLEY PF (1995). Treatment resistant schizophrenia. In Hirsch SR, Weinberger DR. eds. *Schizophrenia*. Oxford. England: Blackwell Science: 469-84.
492. Schürhoff F, Stevanin G, Trottier Y et coll (2002). A preliminary study on early onset schizophrenia and bipolar disorder: large polyglutamine expansions are not involved. *Psychiatry Res.* 1997 Sep 19;72(2):141-4
493. Schürhoff F, Szöke A, Bellivier F et coll (2003). Anhedonia in schizophrenia: a distinct familial subtype? *Schizophr Res.* 2003 May 1;61(1):59-66
494. Schwartz JC, Diaz J, Pilon C & Sokoloff P. Possible implications of the dopamine D(3) receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31: 277-287.
495. Seeman MV (1981). Gender and the onset of schizophrenia: neurohumoral influences. *Psy J Unit Ottawa*, 6: 136-38.
496. Seeman MV (1983). Interaction of sex, age, and neuroleptic dose. *Compr Psy*, 24: 125-28.
497. Seeman P, Kapur S. Schizophrenia: more dopamine, more D2 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Jul 5;97(14):7673-5.

498. Seeman P (2002). Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry*. 2002 Feb;47(1):27-38.
499. Segal SP, Bola J, Watson M (1996). Race, quality of care, and antipsychotic prescribing practices in psychiatric emergency services. *Psy Serv*, 47: 282-6.
500. Segman R, Fishburn CS, Drago J, Steiner H, Lachowicz JE, Park BH *et al*. Genotypic association between the dopamine D3 receptor and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 247–253.
501. Segman RH, Heresco-Levy U, Finkel B, Goltser T, Shalem R, Schlafman M *et al*. Association between the serotonin 2A receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 225–229.
502. Segman RH, Heresco-Levy U, Finkel B, Inbar R, Neeman T, Schlafman M *et al*. Association between the serotonin 2C receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia: additive contribution of 5-HT_{2C}ser and DRD₃gly alleles to susceptibility. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 152: 408–413.
503. Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Lattuada E, Cusin C, Smeraldi E. Serotonin transporter gene (5-HTTLPR) and major psychoses. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 95–99.
504. Shafer RA, Levant B. The D3 dopamine receptor in cellular and organismal function. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998 Jan;135(1):1-16.
505. Sham PC, Jones P, Russell A *et coll* (1994). Age at onset, sex, and familial psychiatric morbidity in schizophrenia. Camberwell collaboration psychosis study. *Br J Psy*, 165: 466-73.
506. Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu LX & Sibley DR *et al*. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1400–1411.
507. Sherrington R, Brynjolfsson J, Petursson H, Potter M, Dudleston K, Barraclough B, Wasmuth J, Dobbs M, Gurling H. Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature*. 1988 Nov 10;336(6195):164-7
508. Shilling PD, Richelson E & Feifel D. The effects of systemic NT69L, a neurotensin agonist, on baseline and drug-disrupted prepulse inhibition. *Behav Brain Res* 2003; 143: 7–14.
509. Shinkai *et al.*, 1998. T. Shinkai, O. Ohmori, H. Kojima, T. Terao, T. Suzuki and K. Abe, Negative association between T102C polymorphism of the 5-HT_{2a} receptor gene and schizophrenia in Japan. *Hum. Hered.* 48 (1998), pp. 212–215.

510. Shipley J (1998): M100907 Phase IIB Trial. Presented at Hoechst Marion Roussel Conference on M100907. West Palm Beach Florida, April 1998.
511. Shire D, Carillon C, Kaghad M, Calandra B, Rinaldi-Carmona M, Le Fur G *et al.* An amino-terminal variant of the central cannabinoid receptor resulting from alternative splicing. *J Biol Chem* 1995; 270: 3726-3731.
512. Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC *et coll* (2000). Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000 Oct;152(2):174-80.
513. Simosky JK, Stevens KE, Adler LE & Freedman R. Clozapine improves deficient inhibitory auditory processing in DBA/2 mice, via a nicotinic cholinergic mechanism. *Psychopharmacology* 2003; 165: 386–396.
514. Sipe JC, Chiang K, Gerber AL, Beutler E, Cravatt BF. A missense mutation in human fatty acid amide hydrolase associated with problem drug use. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:8394–8399.
515. Small JG, Kellams JJ, Milstein V, Moore J (1975). A placebo controlled study of lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic patients. *Am J Psy*, 132: 1315-17.
516. Smit F, Bolier L, Cuijpers P. Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. *Addiction*. 2004 Apr;99(4):425-30.
517. Srivastava V, Varma PG, Prasad S, Semwal P, Nimgaonkar VL, Lerer B *et al.* Genetic susceptibility to tardive dyskinesia among schizophrenia subjects: IV. Role of dopaminergic pathway gene polymorphisms. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16: 111–117.
518. Sodhi M, Arranz MJ, Curtis D, Ball D, Sham P, Roberts G *et al.* Association between clozapine response and allelic variation in the 5-HT_{2C} receptor gene. *Neuroreport* 1995; 7: 169–172.
519. Sparkes *et al* 1991 R.S. Sparkes, N. Lan, I. Klisak, T. Mohanda, A. Diep and T Kojis *et al.*, Assignment of a serotonin 5HT-2 receptor gene to human chromosome 13q14-q21 and mouse chromosome 14, *Genomics* 9 (1991), pp. 461–465
520. Spurlock *et al* 1998 G. Spurlock, A. Heils, P. Holmans, J. Williams, U.M. Dsouza and A Cardno *et al.*, A family based association study of T102C polymorphism in 5HT_{2A} and schizophrenia plus identification of new polymorphisms in the promoter, *Mol Psychiatry* 3 (1998), pp. 42–49.
521. Staddon S, Arranz MJ, Mancama D, Mata I, Kerwin RW. Clinical applications of pharmacogenetics in psychiatry. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 162: 18–23.
522. Stahl SM. When neurotrophic factors get on your nerves: therapy for neurodegenerative disorders. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 277–278.
523. Stahl SM (2000). *Psychopharmacologie essentielle*. Médecine-Sciences Flammarion.
524. Stam N. J., Van Huizen F., Van Alebeek C., Brands J., Dijkema R., Tonnaer J. A. and Olijve W. (1992) Genomic organization, coding sequence and functional expression of human 5-HT₂ and 5-HT_{1A} receptor genes. *Eur. J. Pharmacol.* 227, 153–162.

525. Steen VM, Lovlie R, MacEwan T, McCreadie RG. Dopamine D3-receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 139–145.
526. Steiner H., T.I. Bonner, A.M. Zimmer, S.T. Kitai and A. Zimmer, Altered gene expression in striatal projection neurons in CB1 cannabinoid receptor knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96 (1999), pp. 5786–5790.
527. Stevens JR (1978). Blink rates: psychosis or tardive dyskinesia? *Am J Psy*, 135 223-7.
528. Straub RE, MacLean CJ, O'Neill FA, Burke J, Murphy B, Duke F, Shinkwin R, Webb BT, Zhang J, Walsh D, et al (1995). A potential vulnerability locus for schizophrenia on chromosome 6p24-22: evidence for genetic heterogeneity. *Nat Genet*, 11 (3): 287-93.
529. Strauss EB, Sands DE, Robibson AM, Tindall WJ & Stevenson WAH. Use of dehydroisoandrosterone in psychiatric treatment: a preliminary survey. *Br Med J* 1952; 2: 64–66.
530. Strous RD, Maayan R, Lapidus R, Stryjer R, Lustig M & Kotler M *et al.* Dehydroepiandrosterone augmentation in the management of negative, depressive, and anxiety symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 133–141.
531. Sahara T, Okubo Y, Yasuno F et coll (2002). Decreased dopamine D2 receptor binding in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Jan;59(1):25-30.
532. Sur C, Mallorga PJ, Wittmann M, Jacobson MA, Pascarella D & Williams JB *et al.* *N*-desmethylclozapine, an allosteric agonist at muscarinic 1 receptor, potentiates *N*-methyl-D-aspartate receptor activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 13674–13679.
533. 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: 545–550.
534. Suzuki A, Kondo T, Otani K, Mihara K, Yasui-Furukori N, Sano A *et al.* Association of the TaqI A polymorphism of the dopamine D(2) receptor gene with predisposition to neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1714–1716.
535. Szekeres G, Keri S, Juhasz A, Rimanczy 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: 1–5.
536. Szymanski S, Lieberman J, Pollack S, Kane JM, Safferman A, Munne R, Umbricht D, Woerner M, Masiar S, Kronig M. Gender differences in neuroleptic nonresponsive clozapine-treated schizophrenics. *Biol Psychiatry*. 1996; 39:249–254.
537. Takao T, Tachikawa H, Kawanishi Y, Katano T, Sen B, Homma M *et al.* Association of treatment-resistant schizophrenia with the G2677A/T and C3435T polymorphisms in the ATP-binding cassette subfamily B member 1 gene. *Psychiatr Genet* 2006; 16: 47–48.
538. Takahashi Y, Kumanishi T, Hayashi S. Using a DNA microarray method to examine gene expression in brain from clozapine-injected mice. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1025: 561–569.
539. Tan EC, Chong SA, Mahendran R, Dong F, Tan CH. Susceptibility to neuroleptic-induced tardive dyskinesia and the T102C polymorphism in the serotonin type 2A receptor. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 144–147.

540. Tanaka E & North RA. Actions of 5-hydroxytryptamine on neurons of the rat cingulate cortex. *J Neurophysiol* 1993; 69: 1749–1757.
541. Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. Polymorphisms of the 5-HT_{2C} receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 195–200.
542. Tennant FS Jr, Groesbeck CJ (1972). Psychiatric effects of hashish. *Arch Gen Psychiatry*. 1972 Jul;27(1):133-6.
543. Theisen FM, Gebhardt S, Haberhausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, Wehmeier PM, Krieg JC *et al*. Clozapine-induced weight gain: a study in monozygotic twins and same-sex sib pairs. *Psychiatr Genet* 2005; 15: 285–289.
544. Theisen FM, Hinney A, Bromel T, Heinzl-Gutenbrunner M, Martin M, Krieg JC *et al*. Lack of association between the -759C/T polymorphism of the 5-HT_{2C} receptor gene and clozapine-induced weight gain among German schizophrenic individuals. *Psychiatr Genet* 2004; 14: 139–142.
545. Thomas H (1996). A community survey of adverse effects of cannabis use. *Drug Alcohol Depend*. Nov;42(3):201-7.
546. Thome J, Foley P & Riederer P. Neurotrophic factors and the maldevelopmental hypothesis of schizophrenic psychoses. *Review article. J Neural Transm* 1998; 105: 85–100
547. Tiwari AK, Deshpande SN, Rao AR, Bhatia T, Lerer B, Nimgaonkar VL *et al*. Genetic susceptibility to tardive dyskinesia in chronic schizophrenia subjects: I. Association of CYP1A2 gene polymorphism. *Pharmacogenomics J* 2005; 5: 60–69.
548. Tiwari AK, Deshpande SN, Rao AR, Bhatia T, Lerer B, Nimgaonkar VL *et al*. Genetic susceptibility to tardive dyskinesia in chronic schizophrenia subjects: III. Lack of association of CYP3A4 and CYP2D6 gene polymorphisms. *Schizophr Res* 2005; 75: 21–26.
549. Tollefson GD, Sanger TM (1996). Anxious-depressive symptoms in schizophrenia: a new treatment target for pharmacotherapy? *Schizophr Res*. 1999 Mar 1;35 Suppl:S13-21.
550. Tournay G & Erb JL. Temporal variations in androgens and stress hormones in control and schizophrenic subjects. *Biol Psychiatry* 1979; 14: 395–404.
551. Trichard C, Paillere-Martinot ML, Attar-Levy D, Recassens C, Monnet F & Martinot JL. Binding of antipsychotic drugs to cortical 5-HT_{2A} receptors: a PET study of chlorpromazine, clozapine, and amisulpride in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 505–508.
552. Truffinet P, Tamminga CA, Fabre LF, Meltzer HY, Riviere ME & Papillon-Downey C. Placebo-controlled study of the D₄/5-HT_{2A} antagonist fananserin in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 419–425.
553. Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Lin CH, Liu LL. No association of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms with schizophrenia or response to clozapine. *Schizophr Res* 2003; 65: 27–32.
554. Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Lin CH, Song HL, Lai HC *et al*. Association study of a functional serotonin transporter gene polymorphism with schizophrenia, psychopathology and clozapine response. *Schizophr Res* 2000; 44: 177–181.

555. Tsai G, Yang P, Chung LC, Lange N & Coyle JT. D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1081–1089.
556. Tsai SJ, Yu YW, Lin CH, Wang YC, Chen JY, Hong CJ. Association study of adrenergic beta3 receptor (Trp64Arg) and G-protein beta3 subunit gene (C825T) polymorphisms and weight change during clozapine treatment. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 37–40.
557. Tsai SJ, Wang YC, Hong CJ. Association study of a cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism and schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2000; 10: 149-151.
558. Tsai SJ, Wang YC, Yu Younger WY, Lin CH, Yang KH, Hong CJ. Association analysis of polymorphism in the promoter region of the alpha2a-adrenoceptor gene with schizophrenia and clozapine response. *Schizophr Res* 2001; 49: 53–58.
559. Tzilos GK, Cintron CB, Wood JB, Simpson NS, Young AD, Pope HG Jr, Yurgelun-Todd DA. *Am J Addict.* 2005 Jan-Feb;14(1):64-72.Lack of hippocampal volume change in long-term heavy cannabis users.
560. Turbay D, Lieberman J, Alper CA, Delgado JC, Corzo D, Yunis JJ *et al.* Tumor necrosis factor constellation polymorphism and clozapin-induced agranulocytosis in two different ethnic groups. *Blood* 1997; 89: 4167–4174.
561. Turkelsen KG, Grosser RC (1990). Estimating clozapine's cost to the nation. *Hosp Community Psychiatry*, 41: 863-9.
562. Ujike H, Takaki M, Nakata K, Tanaka Y, Takeda T, Kodama M *et al.* CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 515-518.
563. Ujike H, Morita Y (2004). New perspectives in the studies on endocannabinoid and cannabis: cannabinoid receptors and schizophrenia. *J Pharmacol Sci.* 96(4):376-81.
564. Umbricht DS, Wirshing WC, Wirshing DA *et coll* (2002). Clinical predictors of response to clozapine treatment in ambulatory patients with schizophrenia. *J Clin Psy*, 63 (5): 420-4.
565. Uematsu M, Kaiya H (1988). Cerebellar vermal size predicts drug response in schizophrenic patients: a magnetic resonance imaging study. *Progr Neuropsychopharmacol & Biol Psy*, 12: 837-48.
566. Van der Stelt M, Di Marzo V. The endocannabinoid system in the basal ganglia and in the mesolimbic reward system: implications for neurological and psychiatric disorders. *Eur J Pharmacol.* 2003 Nov 7; 480(1-3):133-50.
567. Van Os, J., Bak, M., Bijl, R. V., *et al* (2002) Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *American Journal of Epidemiology*, 156, 319 –327
568. Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol.* 2002 Aug 15;156(4):319-27.
569. Van Tol HH, Bunzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Seeman P & Niznik HB *et al.* Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 1991; 350: 610–614.
570. Van putten T, Marder SR, Mintz J (1990). A controlled dose comparison of haloperidol in newly admitted schizophrenic patients. *Arch Gen Psy*, 47: 754-8.

571. Van Rossum J. The significance of dopamine receptor blockade for the action of neuroleptic drugs. In: H. Brill, J. Cole, P. Deniker, H. Hippus and P. Bradley, Editors, *Proceedings of the 5th CINP* Washington DC (1967), pp. 321–329.
572. Verhoeff N. P., Meyer J. H., Kecojevic A., Hussey D., Lewis R., Tauscher J., Zipursky R. B. and Kapur S. (2000) A voxel-by-voxel analysis of [¹⁸F]setoperone PET data shows no substantial serotonin 5-HT (2A) receptor changes in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 99, 123–135.
573. Verdoux H, Gindre C, Sorbara F, Tournier M, Swendsen JD (2003). Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychol Med.* 2003 Jan;33(1):23-32
574. Verrico CD, Jentsch JD, Roth RH. Persistent and anatomically selective reduction in prefrontal cortical dopamine metabolism after repeated, intermittent cannabinoid administration to rats. *Synapse.* 2003 Jul;49(1):61-6.
575. Vogel F. Moderne probleme der humangenetick. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd* 1959; 12 : 52-5.
576. Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, Tancredi L, Grant C, Ivanovic M, Hollister L. Cerebellar metabolic activation by delta-9-tetrahydro-cannabinol in human brain: a study with positron emission tomography and 18F-2-fluoro-2-deoxyglucose. *Psychiatry Res.* 1991 May;40(1):69-78.
577. Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, Tancredi L, Grant C, Valentine A, Hollister L. Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry Res.* 1996 May 31;67(1):29-38.
578. Vojvoda D, Grimmell K, Sernyak M. Monozygotic twins concordant for response to clozapine. *Lancet* 1996; 347: 61.
579. Waddington JL, Kapur S & Remington GJ. The neuroscience and clinical psychopharmacology of first- and second-generation antipsychotic drugs. In: Hirsch SR, Weinberger DR (eds). *Schizophrenia* 2nd edn. Blackwell Science: Oxford 2003; pp 421–441.
580. Walitza S, Wewetzer C, Warnke A et coll (2002). 5-HT2A promoter polymorphism -1438G/A in children and adolescents with obsessive-compulsive disorders. *Mol Psychiatry.* 2002;7(10):1054-7
581. Watkins P. COMT inhibitors and liver toxicity. *Neurology* 2000; 55: S51–S52.
582. Wang YC, Bai YM, Chen JY, Lin CC, Lai IC, Liou YJ. Polymorphism of the adrenergic receptor alpha 2a -1291C>G genetic variation and clozapine-induced weight gain. *J Neural Transm* 2005; 112: 1463–1468.
583. Warren JT Jr, Peacock ML, Rodriguez LC, Fink JK. An MspI polymorphism in the human serotonin receptor gene (HTR2): detection by DGGE and RFLP analysis. *Hum Mol Genet.* 1993 Mar;2(3):338.
584. Waterworth DM, Bassett AS, Brzustowicz LM. Recent advances in the genetics of schizophrenia. *Cell Mol Life Sci,* 2002, 59 (2): 331-48.
585. Watt NF, Anthony EJ, Wynne L, Rolf TE (1984). *Children at risk for schizophrenia.* London, Cambridge University Press.
586. Weber WW. Pharmacogenetic concepts. In *Pharmacogenetics,* New York, Oxford University Press.
587. Wehmeier PM, Gebhardt S, Schmidtke J, Remschmidt H, Hebebrand J, Theisen FM. Clozapine: weight gain in a pair of monozygotic twins concordant for schizophrenia and mild mental retardation. *Psychiatry Res* 2005; 133: 273–276.

588. Weickert TW, Goldberg TE, Mishara A, Apud JA, Kolachana BS, Egan MF *et al.* Catechol-*O*-methyltransferase val108/158met genotype predicts working memory response to antipsychotic medications. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 677–682.
589. Weinberger DR, Bigelow LB, Leinman JE *et coll* (1980). Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia: an association with poor response to treatment. *Arch Gen Psy*, 37: 11-13.
590. Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS & Lipska BK *et al.* Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 825–844.
591. Wilcox J, Nasrallah HA (1987). Perinatal distress and prognosis of psychotic illness. *Biol Psy*, 17: 173-5.
592. Williams *et al.*, 1996. J. Williams, G. Spurlock, P. McGuffin, J. Mallet, M.M. Nothen, M. Gill, H. Aschauer, P.O. Nylander, F. Macciardi and M.J. Owen, Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2a-receptor gene. European Multicentre Association Study of Schizophrenia (EMASS) Group. *Lancet* 347 (1996), pp. 1294–1296.
593. Williams *et al.*, 1997. J. Williams, P. McGuffin, M. Nothen and M.J. Owen, Meta-analysis of association between the 5-HT_{2a} receptor T102C polymorphism and schizophrenia. EMASS Collaborative Group. European Multicentre Association Study of Schizophrenia. *Lancet* 349 (1997), p. 1221.
594. Wilson WH, Ellinwood EH, Mathew RJ, Johnson K. Effects of marijuana on performance of a computerized cognitive-neuromotor test battery. *Psychiatry Res.* 1994 Feb;51(2):115-25.
595. Wilson W, Mathew R, Turkington T, Hawk T, Coleman RE, Provenzale J. Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J Addict Dis.* 2000;19(1):1-22.
596. Witkin J, Gasior M, Acri J, Beekman M, Thurkauf A & Yuan J *et al.* Atypical antipsychotic-like effects of the dopamine D3 receptor agonist, (+)-PD 128,907. *Eur J Pharmacol* 1998; 347: R1–R3.
597. Wittman P (1941). Scale for measuring prognosis in schizophrenic patients. *Elgin State Hospital Papers*, 4: 20-33.
598. Wohl M, Purper-Ouakil D, Mouren MC, Ades J, Gorwood P. [Meta-analysis of candidate genes in attention-deficit hyperactivity disorder]. *Encephale.* 2005 Jul-Aug;31(4 Pt 1):437-47.
599. Woo SI, Kim JW, Rha E, Han SH, Hahn KH, Park CS *et al.* Association of the Ser9Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene with tardive dyskinesia in Korean schizophrenics. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 56: 469–474.
600. Woodward ND, Jayathilake K, Meltzer HY. COMT val108/158met genotype, cognitive function, and cognitive improvement with clozapine in schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 90: 86–96.
601. Wooley DW, Shaw E (1954). A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proc Nat Acad Sci*, 40: 228-31.
602. 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: 1–4.
603. Yang BH, Son H, Kim SH, Nam JH, Choi JH, Lee JS. Phosphorylation of ERK and CREB in cultured hippocampal neurons after haloperidol and risperidone administration. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58: 262–267.

604. Yasui-Furukori N, Saito M, Nakagami T, Kaneda A, Tateishi T, Kaneko S. Association between multidrug resistance 1 (MDR1) gene polymorphisms and therapeutic response to bromperidol in schizophrenic patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 286–91.
605. Yesavage JA, Leirer VO, Denari M, Hollister LE. Carry-over effects of marijuana intoxication on aircraft pilot performance: a preliminary report. *Am J Psychiatry*. 1985 Nov;142(11):1325-9.
606. Yokoi F, Grunder G, Biziere K, Stephane M, Dogan AS & Dannals RF *et al.* Dopamine D2 and D3 receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): a study using positron emission tomography and raclopride. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 248–259.
607. Yu YWY, Tsai S-J, Lin C-H, Hsu C-P, Ynagk K-H, Hong C-J. Serotonin-6 receptor variant (C267 T) and clinical response to clozapine. *Neuroreport* 1999; 10: 1231–1233
608. Yu YW, Tsai SJ, Yang KH, Lin CH, Chen MC, Hong CJ. Evidence for an association between polymorphism in the serotonin-2A receptor variant (102T/C) and increment of N100 amplitude in schizophrenics treated with clozapine. *Neuropsychobiology* 2001; 43: 79–82.
609. Zai G, Muller DJ, Volavka J, Czobor P, Lieberman JA, Meltzer HY *et al.* Family and case-control association study of the tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene with schizophrenia and response to antipsychotic medication. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 188: 171–182.
610. 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: 183–185.
611. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*. 2002 Nov 23;325(7374):1199.
612. Zavitsanou K, Garrick T, Huang XF. Selective antagonist [3H]SR141716A binding to cannabinoid CB1 receptors is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28:355–360.
613. Zhang ZJ, Zhang XB, Sha WW, Zhang XB, Reynolds GP. Association of a polymorphism in the promoter region of the serotonin 5-HT_{2C} receptor gene with tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 670–671.
614. Zhang ZJ, Yao ZJ, Zhang XB, Chen JF, Sun J, Yao H *et coll* (2003). No association of antipsychotic agent-induced weight gain with a DA receptor gene polymorphism and therapeutic response. *Acta Pharmacol Sin* 2003; 24: 235–240.
615. Zhang PW, Ishiguro H, Ohtsuki T *et coll* (2004). Human cannabinoid receptor 1: 5' exons, candidate regulatory regions, polymorphisms, haplotypes and association with polysubstance abuse. *Mol Psychiatry*. 2004 Oct;9(10):916-31.
616. Zhao AL, Zhao JP, Zhang YH, Xue ZM, Chen JD, Chen XG. Dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism and interindividual variation in response to clozapine. *Int J Neurosci* 2005; 115: 1539–1547.

617. Zimmer A, Zimmer AM, Hohmann AG, et al. Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB₁ receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5780–5.
618. Zhu et al 1995 Q. Zhu, K. Chen and J.C. Shih, Characterization of the human 5HT_{2A} receptor gene promoter, *J Neurosci* 15 (1995), pp. 4885–4895.
619. Zuardi, A.W., Rodrigues, J.A., Cunha, J.M. (1991) Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity. *Psychopharmacol. Bull* 104: 260-4.
620. Zuardi AW, Hallak JE, Dursun SM et coll (2006). Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2006 Sep;20(5):683-6.
621. Zygmunt, P. M., Petersson, J., Andersson, D. A., Chuang, H., Sörgård, M., Di Marzo, V., Julius, D. and Högestätt, E. D. (1999) Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature* **400**, 452–457.