

Supplément à *Neurone* 2009; Vol 14 (N° 2)

# Pharmacogénétique et psychose schizophrénique

C Mertens, E De Bleeker, M De Hert, J Hulselmans, F Janssen,  
F Vandendriessche, D Lecompte, J Peuskens, M Wampers

## Sommaire

0. Introduction	3
1. Pharmacogénétique	3
1.1. Pharmacocinétique	4
1.1.1. Cytochrome P450	4
1.2. Facteurs pharmacodynamiques	4
1.2.1. Système sérotoninergique	4
1.2.2. Système dopaminergique	5
1.2.3. COMT	5
1.3. Effets secondaires	5
1.3.1. Prise de poids	5
1.3.2. Dyskinésie tardive (DT)	5
1.3.3. Agranulocytose	5
1.3.4. Syndrome neuroleptique malin	5
2. Problèmes des études pharmacogénétiques	6
3. Conclusion	6

## 0. Introduction

Les antipsychotiques sont la pierre angulaire du traitement de la psychose schizophrénique. Ceux actuellement disponibles permettent une amélioration du tableau clinique chez 50% des patients environ (29). La réponse au traitement par antipsychotiques connaît donc une grande variabilité. En cas d'échec d'un traitement par antipsychotiques, l'impact financier et personnel est considérable. Si une médication adéquate n'est pas rapidement trouvée, le pronostic s'en trouvera beaucoup moins optimiste. De même, le coût économique sera aussi très élevé.

Les cliniciens qui traitent les patients souffrant de psychose schizophrénique ont dès lors besoin d'un moyen d'optimiser les réactions aux antipsychotiques, de minimiser les effets secondaires et d'individualiser le traitement pour chaque patient.

Plusieurs facteurs interviennent dans la variabilité de la réponse à la médication: le sexe, l'âge, l'ethnicité, les habitudes alimentaires, l'interaction avec d'autres médicaments, etc. On estime en outre que 20 à 95% de la variabilité de la réponse à la médication résulte de facteurs génétiques. Le terme «pharmacogénétique» a été inventé par Vögel dans les années 1950 pour désigner cette variabilité de la réponse aux médicaments en fonction de la génétique (37).

L'objectif de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique, deux domaines en plein essor, est de découvrir et d'utiliser des variations génétiques qui permettent aux cliniciens de sélectionner pour chaque patient, sur la base du génotype, les antipsychotiques présentant le plus de chances de réussite et le moins de risques d'effets secondaires.

Le terme «pharmacogénétique» renvoie à la variabilité de la réponse aux médicaments en fonction de la génétique.

Les termes «pharmacogénétique» et «pharmacogénomique» sont généralement utilisés comme synonymes et la distinction entre ces deux concepts est difficile à exprimer avec des mots. La pharmacogénétique étudie l'influence des variations génétiques sur la réaction à une médication. En revanche, la pharmacogénomique se réfère à l'application de la technologie génomique pour identifier de nouveaux médicaments et caractériser davantage des produits existants. La pharmacogénétique se concentre sur un ou deux gènes au maximum, tandis que la pharmacogénomique prend en compte tout le génome humain. Le terme «pharmacogénomique» est

donc plus large que le concept de pharmacogénétique, mais les différences de fond entre les deux termes sont minimales. Dès lors, les deux concepts seront considérés comme équivalents dans ce texte.

Ces derniers temps, l'épigénétique suscite, elle aussi, un intérêt croissant. Elle désigne l'étude de changements héréditaires réversibles au niveau de la fonction génique qui interviennent sans modifier la séquence ADN. Il s'agit donc de découvrir comment les informations de régulation génique qui ne sont pas reprises dans cette dernière se transmettent d'une génération à l'autre. Ce domaine ne relève toutefois pas de l'objet de ce texte.

## 1. Pharmacogénétique

C'est au début du XX<sup>e</sup> siècle que l'on commence à s'intéresser à l'incidence des gènes sur les affections somatiques et psychiatriques. A l'époque, on ignorait pourtant encore la composition moléculaire et le rôle de l'ADN. L'émergence de la génétique moléculaire commence donc avec la découverte de la structure en double hélice de l'ADN par Crick et Watson en 1953. Quelques décennies plus tard (en 1988), le Projet du Génome humain (*Human Genome Project*) est lancé en vue de déterminer la totalité de l'ADN humain. Le projet s'est terminé avec succès en 2003; 99% du génome humain ont ainsi été décryptés.

Après la découverte de la structure moléculaire de l'ADN et l'inventorisation du génome humain, des espoirs immenses sont apparus quant à l'identification de la base génétique d'affections complexes comme la psychose schizophrénique.

La recherche des gènes à l'origine d'une affection s'apparente à la quête d'une maison précise dans une ville sans en connaître l'adresse exacte. En réduisant petit à petit la zone des recherches grâce à des points d'orientation (monuments, parcs, etc.), on parvient finalement à trouver la bonne maison. De la même manière, les chercheurs utilisent des «marqueurs» pour localiser les gènes.

L'ADN est constitué de nucléotides, lesquels se composent d'une base, d'un sucre et d'un groupement phosphate. La base détermine le nom du nucléotide. Il existe quatre bases différentes: l'adénine (A), la cytosine (C), la guanine (G) et la thymine (T). L'ordre dans lequel apparaissent ces nucléotides définit la manière dont sont fabriquées les protéines. Les marqueurs désignent, quant à eux, de courtes séquences d'ADN sur les chromosomes qui diffèrent légèrement d'une personne à l'autre. Ces différences, appelées «polymorphismes», n'ont en général aucune influence sur la santé d'une personne, mais peuvent être facilement identifiées et sont utilisées pour la recherche de gènes.

Une analyse de liaison (*linkage analysis*) s'effectue ainsi par la recherche d'un grand nombre de marqueurs sur tous les chromosomes afin de repérer les marqueurs qui reviennent constamment chez les personnes souffrant d'une affection particulière, alors qu'ils sont absents chez les sujets non touchés par la maladie en question. Ces marqueurs servent de repères pour déterminer avec précision le chromosome sur lequel se trouve un gène pertinent en la matière. Sur la base de techniques statistiques précises, il est possible de déterminer la proximité des marqueurs par rapport aux gènes. Si un marqueur est très proche d'un gène, on dit de lui qu'il est lié à ce gène, d'où le nom d'analyse de liaison.

Les marqueurs génétiques sont des polymorphismes mononucléotidiques (SNP).

Les marqueurs génétiques les plus utilisés pour le moment dans la recherche génétique sont les polymorphismes mononucléotidiques (SNP – *Single Nucleotide Polymorphism*). Un SNP désigne ainsi une petite variation de la séquence ADN, dans laquelle un seul nucléotide (A, par exemple) remplace un des trois autres.

Exemple: Séquence ADN 1: ATTAATCCA  
Séquence ADN 2: ATTTAATCCA

La variante la moins fréquente se nomme «allèle mineur». Pour qu'une variation de l'ADN soit reconnue en tant que SNP, la variante la plus rare doit revenir chez 1% au moins d'une population déterminée. On estime qu'environ 90% des variations du génome humain sont des SNP et qu'il existe quelque 10 millions de SNP répartis dans tout le génome humain.

L'étude de gènes candidats (*candidate gene analysis*) examine des «gènes candidats» chez des individus ayant une affection donnée afin de vérifier si le gène présente une certaine modification (mutation) qui serait absente chez les sujets ne souffrant pas de l'affection en question. Si des modifications génétiques sont repérées au niveau de gènes candidats, il est alors possible que ce gène joue un rôle dans le développement de la maladie.

Un gène candidat est un gène dont on soupçonne l'implication dans une affection sur la base de la protéine qu'il produit. Il peut aussi être identifié grâce à une analyse de liaison ou par association au phénotype.

Au cours de l'examen génétique visant le dépistage d'affections psychiatriques, la psychose schizophrénique est un point d'attention majeur.

Des méta-analyses récentes d'études de liaison fournissent des données probantes indiquant la présence de gènes de vulnérabilité sur les chromosomes 8p et 22q. L'implication de régions telles que 2q, 5q, 3p, 11q, 6p, 1q et 20q est, en revanche, moins évidente (9). D'autres études ont examiné des gènes candidats comme la neuréguline sur le chromosome 8 et la dysbindine sur le chromosome 6. La catécholamine-O-méthyltransférase (COMT) et la proline déshydrogénase, associées à des délétions sur le chromosome 22, ainsi que les gènes DISC1 et DISC2 (*Disrupted In Schizophrenia*), perturbés par une translocation sur le chromosome 1, ont également été étudiés en rapport avec la schizophrénie. Sur la base de la littérature relative aux gènes candidats fonctionnels concernant la schizophrénie, les gènes qui codent les récepteurs de dopamine DRD2 et DRD3 et le récepteur de sérotonine HT2A ont été mis en avant comme facteurs de risque potentiels. La dysbindine et la neuréguline sont considérées comme d'importants gènes de vulnérabilité pour la schizophrénie (25).

La dysbindine et la neuréguline sont considérées comme d'importants gènes de vulnérabilité pour la schizophrénie.

Après l'administration d'une médication, on peut distinguer quatre phases:

- l'absorption,
- la distribution,
- le métabolisme,
- l'élimination.

Au cours de chacune de ces phases, les variations au niveau des gènes responsables du métabolisme, des récepteurs et du transport du médicament peuvent avoir des effets significatifs sur l'efficacité et la toxicité de ce dernier. La connaissance des polymorphismes concernant ces gènes permettrait aux cliniciens de personnaliser le traitement médicamenteux. On pourrait alors réduire le temps de réaction et éviter d'éventuels effets secondaires, de manière à diminuer les répercussions négatives d'un traitement pour une affection psychiatrique.

**Tableau 1: Enzymes CYP responsables de la détoxification d'antipsychotiques (33).**

Enzyme CYP	Antipsychotiques
CYP-1A2	Chloropromazine, clozapine, halopéridol, olanzapine, perphénazine, thioridazine, zotépine
CYP-2C9	Pérazine
CYP-2C19	Clozapine, perphénazine, thioridazine
CYP-2D6	Bromperidol, chloropromazine, clozapine, halopéridol, olanzapine, perphénazine, rispéridone, thioridazine, zotépine, zuclopenthixol
CYP-3A4	Bromperidol, clozapine, halopéridol, olanzapine, pérazine, perphénazine, quétiapine, rispéridone, ziprasidone, zotépine

Le décryptage du génome humain a nourri de grands espoirs quant aux développements pharmacogénétiques dans chacun de ces domaines.

### 1.1. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique traite du devenir des médicaments une fois administrés. Elle examine la vitesse d'absorption, la distribution dans les tissus, la biotransformation et l'excrétion. La pharmacocinétique est souvent étudiée en même temps que la pharmacodynamique.

Cette dernière discipline s'intéresse au fonctionnement des médicaments au sein de l'organisme. En résumé, on peut dès lors dire que la pharmacocinétique étudie ce que l'organisme fait du médicament, tandis que la pharmacodynamique se penche sur les effets de la médication sur l'organisme. A l'origine de la pharmacogénétique se trouve une observation, à savoir qu'il existe dans les enzymes responsables de la métabolisation des médicaments des différences héréditaires importantes d'un point de vue clinique. Ces différences génétiques peuvent augmenter ou diminuer l'activité de ces enzymes et ainsi influencer le taux métabolique des médicaments.

#### 1.1.1. Cytochrome P450

Les oxydations, principales réactions de métabolisation, sont médiées par le système cytochrome P450 (CYP). Il existe plus de 30 enzymes CYP différentes et les substances pharmacologiques spécifiques sont détoxifiées de préférence par une enzyme CYP spécifique. Le **tableau 1** en donne un bref aperçu. Pour de plus amples informations, voir le lien suivant (en anglais): <http://medicine.iupui.edu/flockhart>.

Pour la CYP2D6, encodée par un gène sur le chromosome 22, plusieurs polymorphismes ont été décrits, lesquels donnent lieu à 4 phénotypes.

- a) Les métaboliseurs rapides ont une ou deux copies fonctionnelles du gène 2D6, ce qui donne un taux métabolique normal (2).
- b) Les métaboliseurs intermédiaires ont un allèle non fonctionnel et un allèle 2D6 à faible activité: le taux métabolique est alors inférieur à la normale.
- c) Les métaboliseurs lents ont deux allèles 2D6 non fonctionnels: l'activité du 2D6 est fort ralentie, voire inexistante, et il y a risque d'effets secondaires.

Les différences génétiques peuvent fortement influencer l'activité d'enzymes responsables de la métabolisation de médicaments, comme le cytochrome P450 et la COMT.

- d) Les métaboliseurs ultra-rapides ont 3 copies, ou plus, du gène actif 2D6. La métabolisation est alors rapide et la réponse clinique peut être limitée en cas de doses standard.

Trois études ont permis de constater que les variantes génétiques de la CYP2D6, qui provoquent une diminution de l'activité du 2D6 et, de ce fait, probablement une concentration plasmatique plus élevée de médicaments antipsychotiques, présentaient une corrélation positive avec des scores plus élevés sur une échelle de mouvements involontaires et le développement d'une dyskinésie tardive (DT) (24, 30, 12).

Toutefois, les résultats d'une étude ciblée sur le cytochrome P450 et la variante CYP2D6 sont pour la plupart décevants. Arranz et al. (3) n'ont trouvé aucun lien entre le statut de métabolisation basé sur les polymorphismes de la CYP2D6 et la réponse à la clozapine. Lane et al. (1997) (28) et Hamelin et al. (16) n'ont, eux non plus, découvert aucun lien entre les polymorphismes CYP2D6 et, respectivement, la réponse à l'haldol et la réponse d'un échantillon de patients traités avec différents antipsychotiques. Aitchison et al. (1) et Brockmøller et al. (6) n'ont observé aucune relation entre les polymorphismes CYP2D6 et, respectivement, la réponse à l'haldol et celle à différents antipsychotiques.

### 1.2. Facteurs pharmacodynamiques

Le développement actuel des connaissances au sujet des effets des produits pharmacologiques sur les cibles telles que les récepteurs de neurotransmetteurs s'accompagne d'une intensification des recherches pharmacogénétiques ayant trait aux aspects pharmacodynamiques.

#### 1.2.1. Système sérotoninergique

Les recherches sur les polymorphismes du 5-HT1A sont motivées par l'observation selon laquelle les agonistes de ce récepteur incitent les rats à manger plus. De plus, les récepteurs 5-HT1A sont présents en concentration importante au niveau du centre de la satiété. D'autres polymorphismes au sein du système sérotoninergique ont également été étudiés. Cependant, les recherches relatives à ce système fournissent en général des résultats non significatifs ou non reproductibles.

Ainsi, Arranz et al. (2) ont combiné les informations sur des polymorphismes de gènes pour les récepteurs H2 et le transporteur de la sérotonine 5-HT dans un algorithme ayant pour but de prévoir la réponse à la clozapine. Dans 76% des cas, Arranz et al. sont parvenus à pronostiquer correctement la réponse. Mais ces résultats n'ont pas été reproduits dans une étude indépendante (34). Cette discordance résulterait de différences au niveau des caractéristiques cliniques, de la durée du traitement, etc.

### 1.2.2. Système dopaminergique

De plus en plus d'indices suggèrent que la dopamine joue un rôle médiateur important dans l'activité antipsychotique. Tous les antipsychotiques inhibent le gène DRD2; plusieurs polymorphismes de ce gène font l'objet de descriptions et de recherches.

Les travaux sur le lien entre les polymorphismes et le DRD2 ont fourni des résultats incohérents. Certaines études n'ont mis aucun lien en évidence entre le polymorphisme 141 C Ins/Del de ce gène et la réponse au traitement. D'autres ont rapporté que ce polymorphisme était associé à

La plupart des recherches sur le lien entre les polymorphismes des gènes qui codent notamment les récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques ont jusqu'à présent fourni des résultats incohérents.

une meilleure réponse au traitement, tandis que les résultats d'une étude différente ont justement indiqué l'inverse (17, 38).

Des études portant sur les polymorphismes d'autres gènes dopaminergiques ont, elles aussi, donné des résultats incohérents.

### 1.2.3. COMT

La COMT est une enzyme impliquée dans la dégradation de la dopamine et de la norépinéphrine. Il existe des variantes de cette enzyme ayant une activité faible, moyenne ou élevée en raison d'un polymorphisme très courant, à savoir une transition de G vers A qui a pour conséquence une transformation de la valine (Val) en une méthionine (Met). Le génotype Met/Met entraîne une activité enzymatique trois à quatre fois plus faible que celle du génotype Val/Val. Celle du génotype Val/Met se situe entre les deux (Illj, 2003). Etant donné que la COMT joue un rôle dans la dégradation de la dopamine et que de plus en plus de données probantes indiquent l'implication de la dopamine dans l'activité antipsychotique, les variations de l'activité enzymatique associées aux différents génotypes peuvent donner lieu à des différences d'efficacité des antipsychotiques.

Les polymorphismes de la COMT ne sont toutefois pas uniquement étudiés en relation avec l'efficacité des antipsychotiques chez les patients souffrant de psychose schizophrénique. Au sein des populations normales, on examine notamment leur rapport avec des processus cognitifs tels que le fonctionnement exécutif, la mémoire déclarative, etc. (10, 11). Les résultats initiaux étaient très prometteurs, mais une méta-analyse récente n'a fourni aucune donnée probante concernant une association entre le polymorphisme Val/Met de la COMT et le fonctionnement cognitif (5).

## 1.3. Effets secondaires

### 1.3.1. Prise de poids

En cas de traitement aux antipsychotiques, des facteurs tant pharmacocinétiques que pharmacodynamiques peuvent influencer la survenue éventuelle d'une prise de poids. En raison de variations génétiques, certains patients peuvent avoir des récepteurs présentant une meilleure affinité pour une médication spécifique, de sorte qu'il est possible de prévoir quels patients courent un plus grand risque de prendre du poids. Des différences génétiques au niveau d'enzymes qui métabolisent les médicaments, par exemple, peuvent faire en sorte que certains patients ont une forme moins active d'une enzyme. Cela peut entraîner des concentrations plasmatiques plus élevées et, par conséquent, une prédisposition à la prise de poids. La connaissance de tels polymorphismes permettrait alors de prévoir cette tendance.

Il existerait une prédisposition génétique à la prise de poids induite par des antipsychotiques de deuxième génération (SGA – *Second Generation Antipsychotics*) et de nombreux éléments probants indiquent que le poids et les habitudes alimentaires sont influencés par des facteurs génétiques (14).

L'augmentation de poids induite par les SGA est vraisemblablement attribuable à une combinaison de changements au niveau du centre de satiété, de la gestion énergétique, du métabolisme et de la lipogenèse.

De nombreuses recherches mettent en évidence le rôle du système sérotoninergique dans la régulation du comportement alimentaire. Reynolds et al. (31) ont trouvé un lien entre le SNP -759 C/T du récepteur 5-HT<sub>2C</sub> et une augmentation de l'IMC après 6 à 10 semaines de traitement aux antipsychotiques chez des patients connaissant un premier épisode de l'affection (N = 123) (32). Ellingrod et al. (13) ont constaté lors d'un essai de 6 semaines avec de l'olanzapine chez des patients souffrant de schizophrénie aiguë (N = 42) que les sujets qui ne possédaient pas l'allèle -759 T étaient plus susceptibles de prendre du poids que ceux la possédant. Miller et al. (28) ont également vérifié la relation entre le polymorphisme -759 T/C et la prise de poids chez les patients

résistant à la médication (N = 41) traités à la clozapine.

Eux aussi ont observé que les patients sans allèle -759 T grossissaient plus que ceux qui la possédaient. Ces auteurs concluent que les patients dotés de l'allèle T ont moins de risques de prendre du poids que les personnes qui en sont dépourvues.

Les effets secondaires causés par des antipsychotiques, comme la prise de poids, la dyskinesie tardive, l'agranulocytose et le syndrome neuroleptique malin, sont influencés par des facteurs génétiques. Il est cependant nécessaire de mener d'autres études et de reproduire les résultats.

### 1.3.2. Dyskinésie tardive (DT)

Les études pharmacogénétiques sur la DT se sont principalement concentrées sur les récepteurs dopaminergiques et surtout sur les polymorphismes du gène DRD2. Les résultats sont toutefois incohérents. Zai et al. (39) ont examiné le lien entre 12 polymorphismes du gène DRD2 et la DT. Il en est ressorti que deux polymorphismes (C957T et C939T) sont associés de manière significative à la DT mais pas à sa gravité. Hori et al. (18) et Chong et al. (8) n'ont cependant pas trouvé de preuve du rôle des polymorphismes du gène DRD2 dans l'apparition de la DT. Dès lors, il est nécessaire de mener d'autres études et de reproduire les résultats.

### 1.3.3. Agranulocytose

La plupart des études d'association sur l'agranulocytose induite par la clozapine se sont penchées sur le système HLA. Néanmoins, l'interprétation des résultats pose problème en raison de défauts méthodologiques de ces études: échantillons réduits, pas de correction pour tests multiples, problèmes au niveau de la composition ethnique de l'échantillon, etc. La plupart des travaux n'ont montré aucun lien entre l'agranulocytose induite par la clozapine et le système HLA. Une exception: l'association constamment rapportée d'un polymorphisme de HLA-B38 à une agranulocytose provoquée par la clozapine chez les patients juifs (27).

### 1.3.4. Syndrome neuroleptique malin

Dans ce cas, les observations portent essentiellement sur les polymorphismes du CYP2D6 et les gènes qui codent le récepteur D2. Ueno et al. (36), Iwahashi et al. (20) et Kawanishi et al. (24), notamment, n'ont constaté aucune association significative pour le CYP2D6. En revanche, Kato

et al. (22, 23) ont trouvé des indications sérieuses d'un lien entre les polymorphismes CYP2D6 et l'apparition du syndrome neuroleptique malin. Suzuki et al. (35) ont noté une association entre ce syndrome et l'allèle DRD2 TaqI A1. Kishida et al. (26) n'ont toutefois pas pu reproduire ce résultat.

## 2. Problèmes des études pharmacogénétiques

Malgré de grandes espérances, les résultats des études pharmacogénétiques sont encore très limités et souvent incohérents, et les applications pratiques des connaissances acquises sont rares. Un certain nombre de facteurs y contribuent.

1. Les études sur les jumeaux, les familles et les adoptions ont apporté une preuve évidente du rôle de l'hérédité dans l'étiologie de la psychose schizophrénique. De telles études font cependant défaut concernant la réponse à un traitement aux antipsychotiques. Il est difficile de trouver des jumeaux monozygotes ou des membres d'une famille qui à la fois présentent la pathologie étudiée et ont suivi le même traitement. Si, par exemple, on veut évaluer l'hérédité de certains effets secondaires au moyen d'une étude sur des jumeaux ou des familles, il faut alors réunir un grand nombre de jumeaux monozygotes ou dizygotes ou des membres d'une même famille qui ont la même maladie, sont traités avec la même médication aux mêmes doses, durant une période similaire, etc.
2. Les études génétiques sont encore compliquées par le fait communément admis que la variabilité de la réponse à une médication est aussi en partie déterminée par des facteurs cliniques et environnementaux. Le tabagisme, le régime alimentaire ainsi que des aspects cliniques et démographiques influencent la réponse à la médication. Ainsi, il a notamment été démontré que la réponse à la clozapine est influencée par des facteurs cliniques et démographiques. Etre de sexe masculin et avoir déclaré les troubles à un jeune âge sont associés à une mauvaise réponse à la clozapine. La présence de symptômes extrapyramidaux au cours d'un traitement précédent et de symptômes paranoïaques présage, au contraire, une bonne réponse à la clozapine.  
Le rôle des facteurs environnementaux, cliniques et démographiques dans la réponse à la médication implique que pour déterminer l'influence des polymorphismes génétiques sur la variabilité de la réponse aux médicaments, les patients ne doivent pas seulement présenter les gènes concernés mais doivent en outre être comparables au niveau de la dose des produits administrés, de l'origine ethnique, de la comédication, de l'observance thérapeutique, etc.

A l'heure actuelle, les stratégies de traitement se basent en grande partie sur des ensembles de symptômes et non sur la neurobiologie sous-jacente. Par conséquent, il arrive qu'on diagnostique la même pathologie chez des sujets ayant une étiologie différente. Cette hétérogénéité complique l'obtention de résultats cohérents.

C'est entre autres en raison de ce manque de validité interne du phénotype étudié que, souvent, la pharmacogénétique n'est pas considérée comme une science exacte. Afin de contourner cette hétérogénéité incontrôlée, il convient de veiller à ce que les patients participant à des études pharmacogénétiques soient comparables à au moins trois points de vue:

- a) l'origine ethnique;
  - b) le même type de trouble, non seulement au niveau du diagnostic mais aussi par rapport à la durée de la maladie, sa gravité et les principaux symptômes;
  - c) un contrôle optimal des facteurs confondants pharmacologiques, tels que la comédication, le régime alimentaire, le tabagisme, etc.
3. Le grand nombre de SNP que compte le génome humain et la quantité considérable d'interactions possibles qui y sont liées signifient que les avancées en matière de biostatistique et de statistique génétique sont cruciales pour le développement de la pharmacogénétique. Il existe en effet trop de variations et d'interactions pour les étudier de manière expérimentale. Il faut donc trouver des méthodes pour identifier les variantes biologiquement pertinentes.
  4. La plupart des gènes qui contribuent à la variabilité de la réponse à la médication n'ont qu'une influence limitée sur celle-ci. Si on prend en compte l'hétérogénéité phénotypique des patients psychiatriques et que l'on formule l'hypothèse qu'environ la moitié des 30.000 gènes du génome humain peuvent être considérés comme gènes candidats pour la pharmacogénétique, il faut s'attendre à des faux positifs et des résultats non reproductibles dans des échantillons indépendants. L'une des possibilités pour éviter ce problème consiste à adapter le niveau alpha des tests statistiques. Toutefois, cette approche augmente le risque de faux négatifs. L'utilisation d'échantillons plus importants et des mesures visant à limiter l'hétérogénéité des échantillons, associées aux progrès en matière de génotypage et de méthodes statistiques, pourront à l'avenir, espérons-le, réduire ces difficultés.

5. Ce n'est que lorsque toute la séquence ADN du génome humain aura été cartographiée que l'on connaîtra clairement les énormes variations du matériel génétique. Jusqu'à présent, quelque 12 millions de SNP ont été identifiés. Par ailleurs, il existe vraisemblablement plus de 100.000 insertions et délétions. Face à cette multitude d'informations, il convient de s'interroger sur la manière d'identifier les variantes biologiquement et médicalement pertinentes. La plupart des études pharmacogénétiques effectuées jusqu'à aujourd'hui se sont basées sur l'approche du gène candidat. Cela signifie que les chercheurs analysent les gènes dont ils supposent, d'après les connaissances biologiques, qu'ils pourraient être intéressants. L'approche alternative, à savoir l'analyse de liaison sur tout le génome, n'a été que rarement appliquée dans les études pharmacogénétiques.

La recherche pharmacogénétique se heurte à la multitude de SNP que compte le génome humain et aux nombreux facteurs environnementaux qui influent sur la variabilité de la réponse à la médication.

## 3. Conclusion

Les recherches pharmacogénétiques portant sur le traitement par antipsychotiques ont récemment bénéficié de beaucoup d'attention, mais les résultats cliniquement pertinents sont rares. De même, les recherches pharmacogénétiques relatives à la médication somatique n'ont fourni que quatre résultats cohérents. Ainsi, la dégradation de l'anti-épileptique phénythoïne peut, chez certains patients, être ralentie à cause de variations génétiques, ce qui peut entraîner l'apparition de seuils toxiques. Les N-acétyltransférases sont des enzymes de phase II importantes dont les variantes qui diffèrent par leur degré d'activité sont très courantes dans la population. L'isoniazide, remède contre la tuberculose, est un médicament qui peut atteindre une trop forte concentration dans le sang en cas d'activité faible de ces N-acétyltransférases (15), provoquant des effets secondaires tels que somnolence, troubles de la concentration, etc. C'est pourquoi, en pratique, l'isoniazide est presque toujours combinée à la pyridoxine. On sait que l'un des défauts les plus répandus parmi les enzymes humaines, le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, offre une protection partielle contre la malaria (7). Le rôle du système cytochrome P450 dans la métabolisation des médicaments a été, lui aussi, mis en évidence.  
La pharmacogénétique n'en est encore clairement qu'à ses balbutiements, et les tests géné-

tiques proposés par les entreprises commerciales sont difficilement utilisables en pratique. Des méthodes d'étude et d'analyse adaptées permettront à l'avenir d'obtenir des résultats plus cohérents et cliniquement exploitables.

#### Références

1. Aitchison, K., Munro, J., Wright, P., Smith, S., Makkoff, A., Sachse, C., et.al. (1999). Failure to respond to treatment with typical antipsychotics is not associated with CYP2D6 ultrarapid hydroxylation. *British Journal of clinical psychopharmacology*, 48, 388-394.
2. Arranz, M., Bolonna, A., Munro, J., Curtis, C., Collier, D., Kerwin, R. (2000). The serotonin transporter and clozapine response. *Molecular Psychiatry*, 5, 124-125.
3. Arranz, M., Li, T., Munro, J., Liu, X., Murray, R., Collier, D., et.al. (1998). Lack of association between a polymorphism in the promoter region of the dopamine-2 receptor gene and clozapine response. *Pharmacogenetics*, 8, 481-484.
4. Arranz, M., Mancama, D., Kerwin, R. (2001). Neurotransmitter receptor variants and their influence on antipsychotic treatment. *International Journal of Molecular Medicine*, 7, 27-30.
5. Barnett, J., Scoriels, L., Munafo, M. (2008). Meta-analysis of the cognitive effects of the catechol-O-methyltransferase gene Val158/108Met polymorphism. *Biological Psychiatry*, 64, 137-144.
6. Bröckmöller, J., Kircheiner, J., Schmider, J., Walters, S., Sachse, C., Müller-Öhringhausen, B., Roots, I. (2002). *Clinical Pharmacological therapy*, 72, 438-452.
7. Cappellini, M., Fiorelli, G. (2008). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*, 371, 64-74.
8. Chong, S., Tan, E., Tan, C., Myhill, Chang, Y. (2003). Polymorphisms of dopamine receptors and tardive dyskinesia among Chinese patients with schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric Genetics*, 116B, 51-54.
9. Craddock, N., O'Donovan, M., Owen, M. (2005). The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *Journal of Medical Genetics*, 42, 193 – 204.
10. De Frias, C., Annerbrink, K., Westberg, L., Erikson, E., Adolfsson, R., Nilsson, L. (2004). COMT gene polymorphism is associated with declarative memory in adulthood and old age. *Behavioural Genetics*, 34, 533-539.
11. De Frias, C., Annerbrink, K., Westberg, L., Erikson, E., Adolfsson, R., Nilsson, L. (2005). Catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with cognitive performance in nondemented adults. *Cognitive neuroscience*, 17, 1018-1025.
12. Ellingrod, V., Schultz, S., Arndt, S. (2000). Association between cytochrome P4502D6 (CYP2D6) genotype, antipsychotic exposure and abnormal involuntary movement scale (AIMS) score. *Psychiatric Genetics*, 10, 9-11.
13. Ellingrod, V., Perry, P., Ringold, J., Lund, B., Bever-Stille, K., Fleming, F., Holman, T., Miller, D. (2005). Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT2C receptor and olanzapine. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric genetics*, 134B, 76-78.
14. Elman, I., Borsook, D., Lukas, S.E. (2006). Food intake and reward mechanisms in patients with schizophrenia: implications for metabolic disturbances and treatment with second-generation antipsychotic agents. *Neuropsychopharmacology* 31:2091–2120
15. Evans, D., Manley, K., McKusick, V. (1960). Genetic control of isoniazid metabolism in man. *British Medical Journal*, 2, 485-491.
16. Hamelin, B., Dorson, P., Pabis, D., Still, D., Bouchard, R., Pourcher, E., Rail, J., Turgeon, J., Crismon, M. (1999). CYP2D6 mutations and therapeutic outcome in schizophrenic patients. *Pharmacotherapy*, 19, 1057-1063.
17. Himei, A., Koh, J., Sakai, J., Inada, Y., Akabame, K., Yoneda, H. (2002). The influence on the schizophrenic symptoms by the DRD2Ser/Cys311 and -141C Ins/Del polymorphisms. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 56, 97-102.
18. Hori, H., Ohmori, O., Shinkai, T., Kojima, H., Nakamura, J. (2001). Association between three functional polymorphisms of dopamine D2 receptor gene and tardive dyskinesia in schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 105, 774-778.
19. Illi, A., Matilla, K., Kampman, O., Antilla, S., Roivas, M., Lehtimäki, T., Leinonen, E. (2003). Catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase A genotypes and drug response to conventional neuroleptics in schizophrenia. *Journal of clinical Psychopharmacology*, 23, 429-434.
20. Iwahashi, K., Nakamura, K., Suwaki, H., Tsuneoka, Y., Ichikawa, Y. (1997). CYP2D6 HhaI genotype and the neuroleptic malignant syndrome. *Clinica Chimica Acta*, 265, 143-144.
21. Kapitany, T., Meszaros, K., Lenzinger, E., Schindler, S., Barnas, C., Fuchs, K., Sieghart, W., Aschauer, H., Kasper, S. (1998). Genetic polymorphisms for drug metabolism (CYP2D6) and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 32, 101-106.
22. Kato, D., Kawanishi, C., Kishida, I., Furuno, T., Matsumura, T., Hasegawa, H., Suzuki, K., Hirayasu, Y. (2005). CYP2D6 gene deletion allele in patients with neuroleptic malignant syndrome: preliminary report. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 59, 504-507.
23. Kato, D., Kawanishi, C., Kishida, I., Furuno, T., Suzuki, K., Onishi, H., Hirayasu, Y. (2007). Effects of CYP2D6 polymorphisms on the neuroleptic malignant syndrome. *European Journal of clinical pharmacology*, 63, 991-996.
24. Kawanishi, C., Furuno, T., Onishi, H., Sugiyama, N., Suzuki, K., Matsumura, T., Ishigami, T., Kosaka, K. (2000). Lack of association in Japanese patients between neuroleptic malignant syndrome and a debrisoquine 4-hydroxylase genotype with low enzyme activity. *Psychiatric Genetics*, 10, 145-147.
25. Kirov, G., O'Donovan, M., Owen, M. (2005). Finding schizophrenia genes. *Journal of Clinical Investigations*, 115, 1440-1448.
26. Kishida, I., Kawanishi, C., Furuno, T., Matsumuro, T., Hasegawa, H., Sugiyama, N., Suzuki, K., Yamada, Y., Kosaka, K. (2003). Lack of association in Japanese patients between neuroleptic malignant syndrome and the TaqI A polymorphism of the dopamine D2 receptor gene. *Psychiatric Genetics*, 13, 55-57.
27. Lahdema, L., Ahokas, A., Andersson, L., Suvisaari, J., Hovata, I., Huttunen, M., Koskimies, S. (2001). Human leucocyte antigen-A1 predicts a good therapeutic response to clozapine with a low risk of agranulocytosis in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21, 4-7
28. Lane, H., Hu, O., Jann, M., Deng, H., Lin, H., Chang, W. (1997). Dextrometorphan phenotyping and haloperidol disposition in schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 69:105-111.
29. Miller, D., Ellingrod, V., Holman, T., Buckley, P., Arndt, S. (2005). Clozapine-induced weight gain associated with the 5HT2C receptor -759C/T polymorphism. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric genetics*, 133B, 97-100.
30. Miyamoto, S., Duncan, G., Marx, C., Lieberman, J. (2005). Treatment for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular Psychiatry*, 10, 79 – 104.
31. Ohmori, O., Suzuki, T., Kojima, H., Shinkai, T., Terao, T., Mita, T., Abe, K. (1998). Tardive dyskinesia and debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) genotype in Japanese schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 32, 107-113.
32. Reynolds, G., Zhang, Z., Zhang, X. (2002). Association of antipsychotic drug induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism. *Lancet*, 359, 2056-2087.
33. Reynolds, G., Zhang, Z., Zhang, X. (2003). Polymorphism of the promoter region of the serotonin 5-HT(2C) receptor gene and clozapine-induced weight gain. *American Journal of Psychiatry*, 160, 677-679.
34. Scharfetter, J. (2006). *Psychopharmacogenetics of schizophrenia and psychosis*. In: Gorwood, P., Hamon, M. (Eds.) *Psychopharmacogenetics*. New York: Springer.
35. Schumacher, J., Schulze, T., Wienker, T., Rietschel, M., Nöthen, M. (2000). Pharmacogenetics of clozapine response. *Lancet*, 356, 506-507.
36. Suzuki, A., Kondo, T., Otani, K., Mihara, K., Yasui, Furukori, N., Sano, A., Koshiro, K., Kaneko, S. (2001). Association of the TaqI A polymorphism of the dopamine D2 receptor gene with predisposition to neuroleptic malignant syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1714-1716.
37. Ueno, S., Otani, K., Kaneko, S., Koshiro, S., Kondoh, K., Kotani, Y., Sano, S. (1996). Cytochrome P 450 2D6 gene polymorphism is not associated with neuroleptic malignant syndrome. *Biological Psychiatry*, 40, 72-74.
38. Weber, W. (1997). *Pharmacogenetics*. New York: Oxford University Press.
39. Wu, S., Xing, Q., Gao, R., Li, X., Gu, N., Feng, G., He, L. (2005). Response to chlorpromazine treatment may be associated with polymorphisms of the DRD2 gene in Chinese schizophrenic patients. *Neuroscience Letters*, 376, 1-4.
40. Zai, C., Hwang, R., De Luca, V., Müller, D., King, N., Zai, G., Remington, G., Meltzer, H., Lieberman, J., Potkin, S., Kennedy, J. (2007). Association study of tardive dyskinesia and twelve DRD2 polymorphisms in schizophrenia patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10, 639-651.

