



**HAL**  
open science

## Intérêt du génotypage du cytochrome P450 2D6 en pratique courante dans le traitement de la dépression

N. Petitpain, N. Bertoni, N. Gambier, M. Yelehe, P. Gillet

### ► To cite this version:

N. Petitpain, N. Bertoni, N. Gambier, M. Yelehe, P. Gillet. Intérêt du génotypage du cytochrome P450 2D6 en pratique courante dans le traitement de la dépression. *L'Encéphale*, 2021, 47 (3), pp.285-287. 10.1016/j.encep.2020.06.003 . hal-02969175

**HAL Id: hal-02969175**

**<https://hal.science/hal-02969175v1>**

Submitted on 9 May 2023

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

# Intérêt du génotypage du cytochrome P450 2D6 en pratique courante dans le traitement de la dépression

---

## *Clinical interest of CYP2D6 genotyping to treat depression in practice*

**Nadine PETITPAIN<sup>1\*</sup>, Nadine BERTONI<sup>2</sup>, Nicolas GAMBIER<sup>3</sup>,  
Mélissa YELEHE<sup>1</sup>, Pierre GILLET<sup>1</sup>**

1. , Centre Régional de Pharmacovigilance, CHRU, Nancy
2. , Institut Régional de Réadaptation, Nancy
3. Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, CHRU Nancy

**\* Auteur correspondant** : Nadine PETITPAIN

Centre Régional de pharmacovigilance de Nancy, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy, Bâtiment de Biologie et Biopathologie, Rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

Email : [n.petitpain@chru-nancy.fr](mailto:n.petitpain@chru-nancy.fr)

## Introduction

Le métabolisme des médicaments implique de nombreuses enzymes hépatiques, notamment les cytochromes P450 (CYP). Parmi les 17 familles de cytochromes actuellement décrites chez l'Homme, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, et CYP3A4/5 sont associées au métabolisme des médicaments. Tous peuvent subir l'influence de molécules (médicaments ou aliments) inductrices ou inhibitrices de leur activité et ainsi expliquer certaines interactions médicamenteuses pharmacocinétiques. Les cytochromes CYP2C19 et CYP2D6 sont particulièrement impliqués dans le métabolisme des antidépresseurs et des neuroleptiques <sup>[1]</sup> (tableau 1).

S'il est maintenant reconnu que l'efficacité des antidépresseurs peut être influencée par des facteurs pharmacogénétiques, les génotypes de CYP2D6 et CYP2C19 restent rarement alors que par un examen unique, ils peuvent apporter des éléments de profil de réponse aux traitements <sup>[2,3]</sup>. Nous rapportons l'observation d'une patiente chez qui le génotype du CYP2D6 a permis d'expliquer *a posteriori* l'inefficacité et plusieurs effets indésirables de ses traitements antidépresseurs.

## Observation

Une femme de 33 ans, ayant des troubles anxieux depuis environ dix ans, débute un traitement par paroxétine (20 mg par jour). La patiente signale durant les trois premiers jours une exaltation de l'humeur et une insomnie. Cet état est transitoire et progressivement s'installent une apathie, une indifférence et des troubles cognitifs. La posologie est alors augmentée à 50 mg/j, ce traitement sera poursuivi pendant 3 ans. Devant une efficacité modeste et le développement d'une hypersomnolence, d'hématomes sous cutanés et d'une prise de poids de 25 kg, le traitement sera progressivement arrêté. Environ deux semaines après la dernière prise de paroxétine, elle décrit la survenue soudaine de vertiges avec perte d'équilibre, aggravés par la lumière, avec une sensation de difficulté « à situer dans son corps dans l'espace » ainsi qu'une akathisie. Les examens complémentaires (IRM cérébrale, bilan ORL, examen polysomnographique) sont négatifs et un lien avec l'arrêt de la paroxétine est alors suspecté, malgré leur délai de survenue de deux semaines et leur persistance à distance. Ces symptômes de sevrage dégradent progressivement l'humeur et majorent l'anxiété, nécessitant plusieurs changements d'antidépresseurs motivés par l'inefficacité ou l'apparition d'effets indésirables : paroxétine (5 mg/j), fluoxétine (faible dose, suivie d'une période euphorique avec agitation, insomnie et troubles gastro-intestinaux), sertraline et clomipramine. Dans ce contexte, un génotypage du CYP2D6 est prescrit et les résultats montrent que la patiente est porteuse du variant génétique CYP2D6\*5 correspondant à une délétion du gène entier et au phénotype métaboliseur lent. Le traitement par clomipramine est alors remplacé par de l'escitalopram dont le métabolisme semble moins influencé par le CYP2D6. Quarante-huit heures après le début de l'escitalopram, la patiente décrit une sudation importante avec tachycardie et sensation « de montée d'adrénaline » évoquant un début de syndrome sérotoninergique. Après une fenêtre thérapeutique d'une semaine, l'escitalopram à cinq puis dix milligrammes par jour est réintroduit. Il est bien toléré et efficace depuis plus d'un an.

## Discussion

Le CYP2D6 présente un polymorphisme génétique s'exprimant par plusieurs phénotypes : métaboliseur lent (poor metabolizer (PM)), métaboliseur intermédiaire, bon métaboliseur (extensive metabolizer) et métaboliseur ultrarapide [4,5]. Ces variations interindividuelles sont également liées à une variabilité inter et intra-ethnique [6].

Le phénotype CYP2D6-PM favorise l'accumulation des substrats de CYP2D6 et, chez notre patiente, s'avère respectivement compatible avec i) les manifestations euphoriques lors de l'initiation de la paroxétine puis, par la suite, de la fluoxétine ; ii) les symptômes compatibles avec des signes de surdosage (apathie, indifférence et trouble cognitifs) lors de la majoration de la posologie de paroxétine ; iii) la survenue décalée de vertiges lors de l'arrêt progressif de la paroxétine, alors que, classiquement dans le cadre d'un syndrome de discontinuation, ils apparaissent rapidement et durent quelques jours, voire quelques semaines [7]; iv) des symptômes d'hyperactivité sérotoninergique (sudation, tachycardie, agitation) lors du passage de la clomipramine à l'escitalopram en raison de la persistance de la clomipramine également métabolisée par le CYP2D6. Le millepertuis, pris irrégulièrement, inhibiteur du CYP3A4 et possiblement du CYP2C19 a pu également diminuer le métabolisme de la fluoxétine lorsque celle-ci était prescrite [8].

Le rôle du CYP2D6 et de son polymorphisme est parfaitement identifié depuis de nombreuses années en psychiatrie, tout comme celui de CYP2C19. Une association entre métaboliseurs CYP2D6 ultrarapides et suicidalité a même été décrite, suggérant l'utilité du génotypage avant l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques ou d'ISRS dans le traitement de la dépression, voire de la douleur neuropathique [1,4]. En 2010, des recommandations de posologies d'antidépresseurs basées sur le génotype du CYP2D6 et leurs paramètres pharmacocinétiques préconisaient, chez les CYP2D6-PM, une réduction de la posologie de 50 à 80 % pour les antidépresseurs tricycliques et de 30 % pour les ISRS, avec vérification par la mesure des concentrations sanguines [9].

La connaissance du métabolisme des médicaments et le recours à la pharmacogénétique permettent de mieux comprendre *a posteriori* la résistance de certains patients à leur traitement et la survenue de certains effets indésirables. Les génotypages du CYP2D6, ainsi que celui du CYP2C19, pourraient surtout permettre la prescription personnalisée d'un antidépresseur.

## Conflits d'intérêt

Aucun des auteurs n'a de conflit d'intérêt qui soit directement en relation avec cet article.

## Références

1. Hicks J, Bishop J, Sangkuhl K, Müller D, Ji Y, Leckband S, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for *CYP2D6* and *CYP2C19* Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 2015;98(2):127–34.

2. Estingoy P, Mersni M, Houidi AB. De l'intérêt du profilage cytochromique en psychiatrie : à propos de trois situations cliniques. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 2014;172(7):558–62.
3. Tephany M. La pharmacogénétique en psychiatrie : utilisation de cet outil en pratique clinique quotidienne. Étude descriptive rétrospective sur 4 ans sur l'EPSM de Saint-Cyr-au-Mont-d'Or (69). Université Claude Bernard Lyon 1; 2018; p 1-26.
4. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102(1):37–44.
5. Quaranta S, Dupouey J, Colle R, Verstuyft C. Pharmacogenetics of antidepressant drugs: State of the art and clinical implementation – recommendations from the French National Network of Pharmacogenetics. *Thérapies* 2017;72(2):311–8.
6. Amare AT, Schubert KO, Baune BT. Pharmacogenomics in the treatment of mood disorders: Strategies and Opportunities for personalized psychiatry. *EPMA Journal* 2017;8(3):211–27.
7. Black K, Shea C, Dursun S, Kutcher S. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25(3):255–61.
8. Wang L. St John's wort induces both cytochrome P450 3A4–catalyzed sulfoxidation and 2C19–dependent hydroxylation of omeprazole. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2004;75(3):191–7.
9. Kirchheiner J, Seeringer A, Viviani R. Pharmacogenetics in psychiatry--a useful clinical tool or wishful thinking for the future? *Curr Pharm Des* 2010;16(2):136–44.
10. Hôpitaux Universitaires de Genève. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp) [Internet]. [cited 2019 Oct 17]; Available from: [https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/a5\\_cytochromes\\_6\\_2.pdf](https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf)

Tableau 1. Antidépresseurs et cytochromes P450 [10]

antidépresseur	classe	cytochrome P450						PGP
		1A2	2B6	2D6	2C9	2C19	3A4/5	
agomélatine	autre	<b>S</b>			s	s		
amitriptyline	ADT	s		S!	s	<b>S</b>	S!	<b>S</b>
bupropion	ISRNAD		S!	<b>INH</b>				
citalopram	ISRS			s-inh		<b>S</b>	<b>S</b>	<b>S</b>
clomipramine	ADT	<b>S</b>		S- <b>INH</b>		S!	S!	
duloxétine	ISRS	<b>S</b>		S-inh				<b>INH</b>
escitalopram	ISRS			x		x	x	
fluoxétine	ISRS	inh		S! <b>INH</b>	S-inh	s-inh	s-inh	<b>INH</b>
fluvoxamine	ISRS	s- <b>INH</b>		<b>S</b>	inh	<b>INH</b>	inh	s-inh
imipramine	ADT	<b>S</b>		<b>S</b>		s	<b>S</b>	<b>S</b>
iproniazide	IMAO							
maprotiline	ADTetra			<b>S</b>				
miansérine	ADTetra	<b>S</b>		<b>S</b>			s	
milnacipran	IRSNA							
mirtazapine	IRSNA	s		<b>S</b>			S	
moclobémide	IMAO					S		
paroxétine	ISRS	inh		S- <b>INH</b>				<b>INH</b>
réboxétine	IRSNA			x			<b>S</b>	
sertraline	ISRS	inh	<b>S</b> -inh	s-inh	s	s	s	s
tianeptine	autre							
trimipramine	ADT			<b>S</b>	s	s		<b>S</b>
venlafaxine	IRSNA			S! <b>INH</b>			s	<b>S</b>

**S (gras)**: fortement substrat, s: faiblement substrat ; S! substrat donnant un métabolite actif ; inh : inhibiteur ; **INH (gras)** inhibiteur puissant ; ADT, antidépresseur tricyclique ; ADTetra, antidépresseur tétracyclique; ISRNAD, inhibiteur sélectif de recapture de la noradrénaline ; ISRS, inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine ; IMAO, inhibiteur de la monoamine oxydase ; IRSNA, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.