



HAL
open science

Pharmacorésistance aux psychotropes et anomalies pharmacogénétiques du cytochrome P450 2D6 : vers une médecine personnalisée en pédopsychiatrie, présentation d'un protocole de recherche

A. David, A. Fernandez, M.-L. Menard, E. Dor, G. Leali, F. Maria, E. Fontas, F. Askenazy, C. Verstuyft, S. Thümmeler

► To cite this version:

A. David, A. Fernandez, M.-L. Menard, E. Dor, G. Leali, et al.. Pharmacorésistance aux psychotropes et anomalies pharmacogénétiques du cytochrome P450 2D6 : vers une médecine personnalisée en pédopsychiatrie, présentation d'un protocole de recherche. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 2019, 67, pp.109 - 117. 10.1016/j.neurenf.2018.12.003 . hal-03486734

HAL Id: hal-03486734

<https://hal.science/hal-03486734v1>

Submitted on 20 Dec 2021

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

1
2 **Titre :**
3 Pharmacorésistance aux psychotropes et anomalies pharmacogénétiques du cytochrome P450 2D6 :
4 vers une médecine personnalisée en pédopsychiatrie, **présentation d'un protocole de recherche.**

5
6 **Title (English):**
7 Pharmacoresistance to psychotropic drugs and pharmacogenetic anomalies of Cytochrome P450
8 2D6: towards personalized medicine in child and adolescent psychiatry, **a research protocol.**

9
10
11 **Auteurs :**
12 Alexia DAVID¹, Arnaud FERNANDEZ^{1,2}, Marie-Line MENARD^{1,2}, Emmanuelle DOR^{1,2}, Graziella
13 LEALI³, Fanny MARIA¹, Eric FONTAS⁴, Florence ASKENAZY^{1,2}, Céline VERSTUYFT^{5,6}, Susanne
14 THÜMMLER^{1,2*}

15
16 **Affiliations :**
17 ¹Département Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpitaux Pédiatriques de
18 Nice CHU-Lenval, 06200 Nice, France
19 ²Université Côte d'Azur, CoBTek, France
20 ³Service de Psychiatrie de l'Enfant, Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-Lenval, Nice, France
21 ⁴Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation, CHU de Nice, Nice, France
22 ⁵Service de génétique moléculaire, pharmacogénétique et hormonologie, Centre de Ressource
23 Biologie Paris-Sud, Hôpital Bicêtre, Groupe Hospitalier Paris Sud, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France
24 ⁶Université Paris-Sud, CESP/UMR-S1178, Équipe "Dépression et Antidépresseurs", Université Paris-
25 Sud, Faculté de Médecine, INSERM, Le Kremlin Bicêtre, Paris, France

26
27
28 ***Auteur correspondant :** Susanne THÜMMLER, Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de
29 l'Adolescent, Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-Lenval, 57, avenue de la Californie, 06200 NICE
30 Tél: +33 4 92 03 03 26
31 Fax: +33 4 92 03 04 43
32 Courriel : thummler.s@pediatrie-chulenal-nice.fr

33
34
35
36 **Lien d'intérêt**
37 Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

38

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45

Abstract :

Les psychotropes sont fréquemment utilisés en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent en France avec un taux de prescription en augmentation constante. Néanmoins, peu d'antipsychotiques (AP) atypiques ont une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) chez l'enfant et l'adolescent. De plus, certains patients sont pharmaco-résistants et présentent une inefficacité des traitements psychotropes impliquant des prescriptions hors AMM, de nombreuses molécules, des hospitalisations longues, des rechutes, et des ruptures de parcours de soin.

La plupart des traitements psychotropes est métabolisée majoritairement au niveau hépatique par le cytochrome P450 (CYP) et notamment sa sous-unité 2D6. Une duplication du gène *CYP2D6* est liée à un phénotype métaboliseur ultra-rapide et donc à une inefficacité clinique du traitement.

Nous réalisons actuellement une étude dont l'objectif principal est d'étudier la prévalence de duplications et des polymorphismes génétiques du *CYP2D6*, associés à un phénotype métaboliseur ultrarapide, dans une population d'enfants et d'adolescents pharmaco-résistants aux psychotropes. **Le protocole de cette étude est présenté dans cet article.** Les objectifs secondaires sont d'étudier l'association de ces anomalies avec les caractéristiques liées au patient et à sa pathologie, ainsi que la recherche d'autres anomalies fonctionnelles du gène *CYP2D6*. Cette étude inclue 22 patients mineurs de 4 secteurs de pédopsychiatrie ayant présenté une pharmacorésistance à au moins deux psychotropes métabolisés par CYP2D6.

La mise en évidence d'un lien entre pharmacorésistance et polymorphismes génétiques du *CYP2D6* associés à un phénotype métaboliseur ultra rapide pourrait permettre de privilégier l'utilisation de molécules non métabolisées par le CYP2D6 ayant une AMM très restrictive, plus précocement dans l'évolution de la maladie psychiatrique.

Mots clés : pharmaco-résistance, pharmacogénétique, antipsychotique, antidépresseur, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, CYP2D6 duplication

46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87

Abstract (English)

Background: Psychotropic drugs such as antipsychotics (AP) and antidepressant (AD) are frequently used in children and adolescents for the treatment of psychiatric diseases, with a constantly increasing prescription rate for atypical AP. Nevertheless, in France, only two atypical AP have marketing authorization in children, and 5 in adolescents. Consequently, a significant part of AP prescriptions in the pediatric population is off-label and depends on the experience of each clinician.

In addition, some patients are pharmaco-resistant inducing exposure to several psychotropic molecules, long and/or repeated hospitalizations, relapses, and sometimes interruption of care pathways.

Many psychotropic treatments are metabolized at the hepatic level by cytochrome P450 and in particular its subunit CYP2D6. In child psychiatry, most commonly prescribed AP and AD drugs are metabolized by CYP2D6, e.g. risperidone, aripiprazole and fluoxetine. Duplication of the *CYP2D6* gene is linked to very rapid metabolizer phenotype and thus typically to clinical inefficiency of treatment. The frequency of this pharmacogenetic anomaly is up to 10% in the general population in Southern Europe.

Methods: We describe the implementation of a biomedical study, whose main objective is to describe the prevalence of duplication or polymorphisms of *CYP2D6* gene associated with very rapid metabolizer phenotype, in the pediatric population pharmaco-resistant to CYP2D6-metabolized psychotropic drugs (AP or AD). Secondary objectives are to study the associations between the presence of functional anomalies of *CYP2D6* gene and the characteristics related to patient and mental health disease. This study will include 22 children or adolescents patients from 4 child and adolescent psychiatry (CAP) departments. *CYP2D6* genotyping will be realized from salivary sampling.

Findings: The expected results on the main judgment criterion might highlight a link between pharmacoresistance and duplication of CYP2D6 in our patient population. The results on secondary endpoints should help to better characterize the population of drug-resistant patients and mental health diseases in CAP.

Perspectives: The demonstration of a link between drug resistance and duplication of the *CYP2D6* gene should help to develop treatment strategies using molecules not metabolized by CYP2D6 and/or having a very restrictive marketing authorization earlier in the evolution of psychiatric illness, as well as the intensification of non-pharmacological treatment strategies in such patients. Overall, many links between CYP2D6 and psychiatry remain to be studied, and highlighting functional genetic anomalies of CYP2D6 in psychotropic drug-resistant children and adolescents should participate to the development of personalized medicine in CAP, and thus improve the quality of life and the prognosis of our patients.

Keywords: pharmaco-resistance, pharmacogenetics, antipsychotic, antidepressant, child and adolescent psychiatry, CYP2D6 duplication

88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122

Manuscrit

Introduction :

Contexte :

Les médicaments psychotropes sont fréquemment utilisés chez l'enfant et l'adolescent en France avec un taux de prescription de 2,5% [1]. Les antipsychotiques (AP) et antidépresseurs (AD) concernent chacun 0.3 % de la prescription en population pédiatrique [1].

En France, comme dans d'autres pays, la prescription des AP atypiques a beaucoup augmenté ces 15 dernières années, accompagnée d'une diminution de prescription des AP typiques, notamment en raison d'effets indésirables moins fréquents [2].

Les AP sont autorisés pour le traitement de maladies psychiatriques comme la schizophrénie et le trouble bipolaire, ainsi que pour les troubles du comportement et l'autisme. Néanmoins, seulement deux AP atypiques (ou de 2^{ème} génération) ont une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) chez l'enfant en France (risperidone et sulpiride, tableau 1). Chez l'adolescent, l'aripiprazole, la loxapine et la clozapine ont également une AMM [3], tableau 1.

En conséquence, une partie non négligeable des prescriptions d'AP, notamment dans les services de pédopsychiatrie se fait hors AMM et dépend de l'expérience de chaque clinicien [4].

Dans le contexte pédiatrique, le profil de tolérance de ces molécules reste insuffisamment étudié , or il est admis que la population pédiatrique présente une particulière fragilité avec des effets indésirables fréquents [5-6].

Au niveau des traitements antidépresseurs, 5 molécules ont une AMM chez l'enfant et l'adolescent, avec uniquement la fluoxétine pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés, tableau 2 [3].

Malgré un traitement pharmacologique adapté, certains patients sont pharmaco-résistants et présentent une persistance des symptômes et une inefficacité des traitements psychotropes. Ces enfants et adolescents sont généralement exposés à de nombreuses molécules psychotropes, et souvent à une polythérapie, pouvant induire des risques plus importants d'effets secondaires, d'hospitalisations longues, de rechutes, et de rupture de parcours de soin. [5]

La résistance aux psychotropes est définie comme l'échec d'au moins deux traitements adaptés à dose efficace et d'une durée suffisante (Agence Européenne du Médicament), [6-11]. Pour la schizophrénie de l'adulte, Suzuki et al. 2012 propose la définition de l'échec d'au moins deux antipsychotiques à une dose équivalent à la chlorpromazine de ≥ 600 mg/j et d'une durée de 6 semaines consécutives [9]. Pour la dépression, on parle d'une résistance en cas d'échec de deux traitements AD de classes différentes à dose efficace et d'une durée suffisante de 4 à 8 semaines [7,12].

123 Métabolisation des traitements psychotropes par le cytochrome P450 CYP2D6

124 Les cytochromes P450 sont des hémoprotéines exprimées dans différents organes et impliquées
125 dans le métabolisme, notamment au niveau hépatique [13-14]. Il existe un grand nombre de
126 cytochromes P450 exprimés au niveau hépatique et intestinal, répartis en une vingtaine de familles
127 (e.g. CYP1, CYP2, CYP3 et CYP4). On distingue également des sous-familles (e.g. CYP1A, CYP2D)
128 avec des isoenzymes (e.g. CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2) [15-16]. Les isoenzymes les plus impliqués
129 dans la variabilité de la réponse aux médicaments en psychiatrie sont : CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19,
130 CYP1A2 [17].

131 Bien que le CYP2D6 ne représente que 2% des CYP exprimés au niveau hépatique, la plupart des
132 traitements psychotropes et notamment les AP et AD sont métabolisés par ce CYP2D6 (Tableau 3)
133 [16-19]. Aussi, les psychotropes ayant l'AMM dans la population pédiatrique et couramment prescrits
134 en pédopsychiatrie sont métabolisés majoritairement par le CYP2D6 (e.g. risperidone, aripiprazole,
135 sertraline, fluoxétine ; tableaux 1 et 2).

136 Enfin, certains AP et AD interagissent avec CYP2D6 en tant qu'inhibiteur (tableau 3) et peuvent en
137 conséquence modifier les taux sanguins des molécules métabolisés par ce cytochrome et induire des
138 surdosages (tableau 3) [20].

139 Le gène *CYP2D6* est localisé sur le bras long (q) du chromosome 22 (22q13.1 ; 42.125.656-
140 42.135.378). Il existe plusieurs polymorphismes génétiques du *CYP2D6* avec près de 100 allèles [21],
141 lié à plusieurs phénotypes cliniques. Ainsi, les phénotypes de l'activité du CYP2D6 sont classés en
142 métaboliseur rapide (MR, activité enzymatique normale), métaboliseur ultrarapide (MUR, activité
143 enzymatique augmentée), métaboliseur lent (ML, activité enzymatique déficitaire) et métaboliseur
144 intermédiaire (MI, activité enzymatique réduite) [22 - 23] . Certains polymorphismes génétiques les
145 plus fréquemment retrouvés dans la population caucasienne sont le plus souvent recherchés. Ils
146 doivent être analysés et combinés pour former un score d'activité qui traduit la capacité de
147 métabolisation du CYP2D6. Le CYP2D6 peut entraîner soit une métabolisation trop rapide des
148 médicaments (MUR), soit une métabolisation trop lente (ML ou MI) [16].

149 Le phénotype métabolisation ultra-rapide a souvent été associé à une mauvaise réponse clinique aux
150 traitements [24-25], alors qu'une métabolisation lente est plus préférentiellement associée à de
151 nombreux, et parfois très graves, effets indésirables [23, 25-26].

152 Plus généralement, l'efficacité clinique d'un traitement psychotrope est liée en partie à son
153 métabolisme et, par suite, au génotype CYP2D6 du patient [25, 27- 29] .

154 Une duplication du gène du cytochrome *CYP2D6* est liée à un phénotype métaboliseur ultra-rapide.
155 La fréquence de cette anomalie pharmacogénétique en population générale dépend de la région et de
156 l'origine ethnique. La prévalence va jusqu'à 10 % de la population générale au sud de l'Europe
157 (comme en Italie et en Espagne), alors qu'elle est plus basse dans le nord de l'Europe (1-3% en
158 Suède et en Allemagne) [30]. Elle est plus élevée sur le continent africain allant jusqu'à 29% [31]. Il
159 est à noter qu'à ce jour, il n'existe pas d'étude en population générale française sur la prévalence des
160 anomalies génétiques du CYP2D6.

161 Plusieurs études montrent un lien entre le génotype CYP2D6 et l'efficacité d'un traitement
162 psychotrope et/ou la sévérité de la maladie [18, 25 - 26, 28, 32] . La duplication/multiplication du gène
163 *CYP2D6* et en conséquence le phénotype MUR sont liés à une diminution significative de l'efficacité
164 clinique se traduisant par la persistance des symptômes cliniques et une pharmaco-résistance [21,
165 24-25]. Néanmoins, des anomalies fonctionnelles de type MUR ont été également observés chez des
166 patients présentant de nombreux effets indésirables, pouvant être lié à l'accumulation des métabolites
167 en aval [18]. Il a été également démontré que les durées d'hospitalisation en psychiatrie étaient
168 augmentées chez les patients porteurs d'anomalies du métabolisme du CYP2D6 (MUR ou ML) en
169 comparaison avec les patients dont le métabolisme de CYP2D6 ne présentait pas d'anomalie [33].

170 Les différents phénotypes et génotypes CYP2D6 et leur conséquences cliniques et thérapeutiques
171 sont résumés dans le tableau 4.

172 Le profil pharmacogénétique individuel peut être exploré par l'intermédiaire d'un génotypage du
173 cytochrome P450 CYP2D6 [21]. Cet examen spécialisé est proposé par certains services de
174 pharmacologie français et permet la caractérisation du métabolisme individuel [21]. Cet examen n'est
175 pas remboursé par la sécurité sociale à l'heure actuelle.

176 En France, à ce jour, le praticien pédopsychiatre n'utilise que rarement l'évaluation
177 pharmacogénétique comme outil complémentaire pour la prescription de psychotropes. Néanmoins,
178 une prescription individualisée prenant en considération le métabolisme individuel du patient devrait
179 participer au développement d'une médecine ciblée personnalisée. De plus, elle est développée dans
180 certaines disciplines médicales, notamment en cancérologie [34]. Pour les personnes nécessitant un
181 traitement psychotrope, son développement devrait participer à l'amélioration de la balance du
182 bénéfice-risque et est un réel enjeu pour les années à venir [5,35].

183 Étude préliminaire 184

185 Une étude préliminaire a été réalisée au SUPEA de Nice afin de rechercher des anomalies du
186 cytochrome P450 2D6 chez les enfants et adolescents présentant une pathologie psychiatrique
187 pharmaco-résistante [18]. Neuf patients résistants aux psychotropes (4 filles et 5 garçons) de 11 à 16
188 ans ont bénéficié d'un génotypage du CYP2D6 entre janvier 2015 et avril 2016. Cinq patients
189 présentaient un diagnostic de schizophrénie, deux de trouble du spectre autistique, deux de
190 déficience intellectuelle associée à des troubles du comportement, un de trouble oppositionnel, un de
191 trouble de stress post traumatique avec trouble bipolaire. Ces patients ont reçu en moyenne 6,1 (3-9)
192 psychotropes différents et notamment 5 (3-7) antipsychotiques distincts. Cinq patients (56%)
193 présentaient une anomalie du métabolisme du CYP2D6 : 3 patients (33%) étaient métaboliseurs
194 ultrarapide (MUR) avec une duplication du gène du CYP2D6 et 2 patients métaboliseurs lents (ML)
195 [18]. Dans la population de cette étude, la prévalence de ces anomalies était donc supérieure à celle
196 observée en population générale (10% au sud de l'Europe) [7]. Néanmoins, devant le faible nombre
197 de patients, il est difficile de conclure, et des études complémentaires sont nécessaires dans cette
198 population pédopsychiatrique.

199 **Protocole d'étude M4P**

200 Dans ce contexte, le Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (SUPEA) a mis
201 en place une étude biomédicale intitulée « Médecine Personnalisée : Recherche d'anomalie
202 Pharmacogénétiques chez l'enfant et l'adolescent avec Pharmaco-résistance aux Psychotropes
203 (M4P) ».

204 *L'Objectif principal* de cette étude est d'étudier la prévalence d'une duplication ou de polymorphismes
205 du gène *CYP2D6*, associés à un phénotype métaboliseur ultrarapide, dans une population d'enfants
206 et d'adolescents pharmaco-résistants aux psychotropes de type antipsychotiques et antidépresseurs.

207 *Les objectifs secondaires* sont (1) d'étudier les associations entre la présence d'une duplication ou de
208 polymorphismes du gène *CYP2D6* et les caractéristiques liées au patient et à sa pathologie
209 (diagnostic psychiatrique, sévérité de la maladie, traitement psychotrope actuel et antérieur, effets
210 indésirables lors des différents traitements psychotropes) ; (2) la recherche d'autres anomalies du
211 gène *CYP2D6* ; (3) la description du phénotype clinique des patients.

212 *Le critère d'inclusion principal* est la présence d'une pharmaco résistance aux psychotropes (âge < 18
213 ans). La pharmaco-résistance est défini comme échec ou l'inefficacité d'un traitement AP/AD adapté,
214 à dose efficace et d'une durée suffisante de deux ou plus de traitements AP/AD métabolisés par
215 *CYP2D6*.

216 Il s'agit d'une étude biomédicale interventionnelle, multicentrique, non contrôlée, s'étendant sur une
217 durée de 24 mois sur 4 secteurs de Pédopsychiatrie (secteurs des Hôpitaux pédiatriques de Nice
218 CHU-Lenval, Centre Hospitalier de Fréjus). Le protocole de cet essai a été approuvé par le comité
219 local d'éthique (CPP « Sud Méditerranée V », n°16.043).

220 L'examen de génotypage sera effectué par le Laboratoire de Pharmacogénétique, Hôpital de Bicêtre,
221 AP-HP.

222 M4P a reçu l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
223 (ANSM, numéro 2016060600141), conformément à l'Article L1123-9 du Code de la Santé Publique.
224 L'étude est financée dans le cadre d'un Appelle Offre Interne (AOI 2016) des Hôpitaux Pédiatriques
225 de Nice CHU Lenval.

226 Le recrutement attendu est de 22 patients. En effet, selon notre hypothèse et au vu de nos données
227 préliminaires [18] et de la littérature [30], nous avons estimé, que la prévalence de l'anomalie de type
228 duplication ou polymorphisme du gène *CYP2D6* s'élève à au moins 35% dans la population de notre
229 étude, comparé à 10% dans la population générale. Ainsi, l'effectif nécessaire pour montrer une
230 différence statistiquement significative entre notre population et la littérature aux termes de cette
231 hypothèse est de 22 patients (risque α à 5% et puissance de 80%).

232 *Le critère d'évaluation de l'objectif principal* est la recherche par génotypage des anomalies à type de
233 duplication ou polymorphismes du gène *CYP2D6*, connues pour être associés à un phénotype
234 métaboliseur ultrarapide. Ce génotypage se fait à partir d'un prélèvement salivaire (2 ml), à l'aide d'un
235 kit spécifique (ORAGENE DNA OG 500, DNA Genotek, Ottawa, Canada).

236 *Les critères d'évaluation des objectifs secondaires* sont résumés dans le tableau 5 et
237 regroupent l'évaluation du diagnostic psychiatrique, des évaluations psychométriques, de la sévérité
238 de la maladie, des traitements psychotropes actuels et antérieurs, des effets indésirables lors des

239 différents traitements psychotropes (passés ou en cours) ; ainsi que la recherche d'autres anomalies
240 du gène *CYP2D6*.

241 Une collection biologique sera constituée et stockée au CRB Paris Sud en vue de recherches futures
242 sur la même thématique (facteurs pharmacologiques, pharmacogénétiques, biomarqueurs liés à une
243 résistance aux psychotropes).

244 Les résultats des examens effectués dans le cadre de l'étude seront systématiquement transmis au
245 patient et au médecin psychiatre du patient, qui adaptera la prise en charge en cas de besoin.

246 *L'analyse statistique* comportera une étude descriptive de la population de l'étude avec évaluation des
247 fréquences absolues et relatives (et leurs intervalles de confiance à 95%) pour les variables
248 catégorielles, et évaluation des moyennes et écart-type, médianes et interquartiles pour les variables
249 quantitatives. La proportion de patients inclus porteurs d'une duplication ou de polymorphismes du
250 gène *CYP2D6* sera calculée ainsi que son intervalle de confiance à 95% par la méthode du score de
251 Wilson. Un test du Chi2 d'adéquation sera réalisé pour comparer cette proportion à la proportion
252 théorique attendue en population générale de 10%. Les types d'anomalies (duplication ou
253 polymorphisme) et leurs fréquences seront également présentés. Les analyses statistiques seront
254 réalisées à l'aide du logiciel SAS® version 9.3.1

255

256

257

258 **DISCUSSION et PERSPECTIVES :**

259

260 La mise en évidence d'une anomalie fonctionnelle du gène du cytochrome *CYP2D6* a un impact direct
261 pour la prise en charge du patient et le choix du traitement psychotrope par le clinicien (tableau 6). Il
262 pourrait être dans ce cas envisageable de privilégier soit un traitement non métabolisé par le
263 cytochrome P450 (comme l'amisulpride (®SOLIAN) ou le lithium (®THERALITE), soit un traitement
264 métabolisé par une autre famille du CYP450 (comme la clozapine, ®LEPONEX, et l'olanzapine,
265 ®ZYPREXA, métabolisés par CYP1A2) [18]. Ces traitements sont habituellement peu utilisés en
266 pédiatrie ou bien après plusieurs échecs et nécessitent pour certains, une prescription hors AMM et
267 un cadre de surveillance strict. En effet, la clozapine est un traitement indiqué dans les cas de
268 schizophrénie résistante à partir de 16 ans [37], et nécessite une surveillance rapprochée (en lien
269 avec l'imputabilité à cette molécule d'un risque d'agranulocytose notamment) [38]. Quant au Lithium,
270 qui dispose d'une AMM à partir de 16 ans dans le cas de trouble bipolaire, une surveillance étroite de
271 la fonction rénale et thyroïdienne s'impose face au risque d'insuffisance rénale par néphropathie
272 tubulo-interstitielle chronique et de dysthyroïdie, ainsi qu'une surveillance de la croissance face au
273 risque d'anomalies du métabolisme calcique [39 - 40] .

274 Ainsi, la connaissance du génotype individuel pourrait permettre l'adaptation des traitements
275 psychotropes, par exemple en privilégiant l'utilisation des molécules ayant une AMM très restrictive en
276 pédopsychiatrie, plus tôt dans l'évolution de la maladie psychiatrique, et/ou par l'intensification des
277 traitements non médicamenteux. Les connaissances de la pharmacogénétique individuelle pourraient
278 ainsi contribuer à une diminution des effets indésirables, de la sévérité de la maladie, de la durée et
279 du nombre d'hospitalisations ainsi qu'à l'amélioration de la qualité de vie du patient et de sa famille.

280 L'analyse des objectifs secondaires pourraient également aider à comprendre un éventuel lien entre
281 diagnostic et pharmaco-résistance. En effet, dans l'étude préliminaire sus citée [18], réalisée par le
282 SUPEA de Nice, on note une majorité de patients inclus ayant un diagnostic de schizophrénie. Parmi
283 les patients présentant une anomalie pharmacogénétique du CYP2D6 (n = 5), 60% présentaient un
284 diagnostic de schizophrénie. On peut ainsi se poser la question d'une proportion plus élevée
285 d'anomalie pharmacogénétique du CYP2D6 chez les patients schizophrènes.
286 De plus, les résultats d'une étude comme M4P peuvent renforcer la nécessité du travail et de prise de
287 décisions collégiales et pluridisciplinaires face aux patients pharmaco-résistants et à la décision d'une
288 prescription éventuelle hors AMM.

289 Le nombre d'inclusions dans notre étude M4P (22 patients) reste limité. En conséquence, il serait
290 nécessaire d'envisager par la suite une étude de plus grande ampleur (e. g. multicentrique nationale)
291 sur des effectifs plus importants avec un groupe contrôle (p. ex. patients non résistants aux
292 psychotropes métabolisés par CYP2D6). Une étude future devrait également se limiter aux patients
293 avec des maladies mentales homogènes (e.g. schizophrénie précoce), afin de pouvoir mieux définir la
294 pharmaco-résistance et de limiter l'impact du diagnostic. En effet, la schizophrénie précoce est une
295 maladie sévère nécessitant un traitement psychotrope pour la grande majorité des patients, avec un
296 impact majeur en cas de pharmaco-résistance. Néanmoins, il s'agit d'une maladie rare chez l'enfant,
297 limitant ainsi le nombre potentiel des inclusions [41].

298 Par ailleurs, des études complémentaires seront nécessaires afin d'évaluer l'impact d'un changement
299 thérapeutique en cas d'anomalie pharmacogénétique du gène *CYP2D6* sur l'évolution de la maladie
300 et la balance bénéfice-risque.

301 Il est décrit que la pharmaco résistance est généralement associée à un phénotype métaboliseur
302 ultrarapide et les effets indésirables sont plus généralement retrouvés chez les patients métaboliseurs
303 lents [21]. Cependant, dans l'étude préliminaire [18], nous ne retrouvons pas de corrélation entre le
304 type d'anomalie métabolique du CYP2D6 (MUR ou ML) et la présence d'une pharmaco-résistance
305 aux psychotropes et/ou d'effets indésirables liés aux traitements. En effet, la métabolisation des
306 traitements est complexe, ce qui doit être pris en considération pour l'interprétation de nos résultats.
307 Par exemple, un patient MUR pour CYP2D6 peut présenter de nombreux effets indésirables suite à
308 l'instauration d'une molécule métabolisée par CYP2D6 en raison de l'accumulation d'un ou de
309 plusieurs métabolites (décrit lors d'un traitement par codéine [42]). En effet, le métabolisme d'un
310 médicament ne dépend pas uniquement de la pharmacogénétique du CYP2D6, mais également de la
311 pharmacogénétique globale de l'individu (autres cytochromes, métabolisation des métabolites,...),
312 ainsi que de variables cliniques [43]. Effectivement, la pharmacocinétique et pharmacodynamique des
313 psychotropes ne sont pas encore pleinement élucidées et ne dépendent pas uniquement du CYP2D6
314 mais aussi d'autres enzymes du CYP450 (e.g. CYP1A2, 3A4/5, 2C9, 2C19) ainsi que des gènes de
315 transporteurs et de récepteurs [44]. De plus, certains antipsychotiques (e.g. risperidone) ou
316 antidépresseurs (e.g. fluoxétine) sont en plus inhibiteurs du CYP2D6 ou d'autres CYP, ce qui devrait
317 être considéré dans l'analyse. [19] En conséquence, il est souhaitable que des futures études incluent
318 l'analyse d'un grand nombre des gènes impliqués dans le transport, l'action et le métabolisme des

319 traitements psychotropes, ce qui est maintenant devenu possible par le développement des analyses
320 par HTS (High Throughput Sequencing) de panels de gènes. Cette approche permettra une analyse
321 plus globale, pouvant ainsi répondre aux questionnements des résistances et d'effet indépendant du
322 CYP2D6. Cette analyse est également prévue dans un 2^{ème} temps dans le cadre de notre étude M4P.
323 Par ailleurs, en plus de son rôle dans le métabolisme hépatique, CYP2D6 est également exprimé au
324 niveau cérébral et impliqué dans la formation des neurotransmetteurs, pouvant ainsi jouer un rôle
325 dans la réponse à court et long terme aux traitements psychotropes [41]. De plus, des
326 polymorphismes du cytochrome P450 ont été liés aux troubles mentaux, ce qui pourrait avoir un
327 impact notamment chez l'enfant en développement, dépassant ainsi son rôle métabolique au niveau
328 hépatique [45].

329

330 **CONCLUSION :**

331 La recherche d'anomalies pharmacogénétiques du *CYP2D6* chez les enfants et adolescents
332 pharmaco-résistants aux psychotropes pourrait ouvrir la voie à la médecine personnalisée en
333 pédopsychiatrie et ainsi améliorer la qualité de vie et le pronostic de nos patients. Néanmoins, de
334 nombreux liens entre la pharmacogénétique et la pédopsychiatrie restent à étudier, pouvant ainsi
335 permettre le développement de cet axe dans notre discipline.

336

337 **Références :**

- 338
- 339 1. Kovess V, Choppin S, Gao F, Pivette M, Husky M, Leray E. Psychotropic medication use in
340 French children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015 ;25 :168-75
- 341
- 342 2. Verdoux H, Tournier M, Bégau B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-
343 epidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand* 2010 ;121 :4-10
- 344
- 345 3. Dictionnaire Vidal 2018. Edition Vidal, application version 4.6 (1304)
- 346
- 347 4. Cohen D. Les antipsychotiques atypiques chez l'adolescent : quels enjeux pour l'avenir ?
348 *L'Encéphale* 2011 ;37 :H15-7
- 349
- 350 5. Menard ML, Thümmeler S, Giannitelli M, Olliac B, Bonnot O, Cohen D, et al. Incidence of
351 adverse events in antipsychotic-naïve children and adolescents treated with antipsychotic drugs: a
352 French multicentre naturalistic study protocol (ETAPE). *BMJ Open* 2016 ;6 :e011020
- 353
- 354 6. AFSSAPS. Le bon usage des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent. Mise au point.
355 Janvier 2008. ANSM. [Internet]. [cité 07/10/2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/
356 Traitements-par-antidepresseurs/Traitement-par-antidepresseurs/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Traitements-par-antidepresseurs/Traitement-par-antidepresseurs/(offset)/0)
- 357
- 358 7. Vieta E, Colom F. Therapeutic options in treatment-resistant depression. *Ann Med* 2011 ;43
359 :512-30
- 360
- 361 8. Samalin L, Guillaume S, Courtet P, Abbar M, Lancrenon S, Llorca P-M. [French Society for
362 Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology task force. Formal consensus for the treatment
363 of bipolar disorder: an update (2014)]. *L'Encephale* 2015 ;41 :93-102
- 364
- 365 9. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Uchida H, Rajji TK, Graff-Guerrero A, et al. Defining
366 treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review and recommendation.
367 *Psychiatry Res* 2012 ;197 :1-6
- 368
- 369 10. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression
370 [Internet]. [cité 07/10/2018]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/
371 Scientific_guideline/2013/05/WC500143770.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143770.pdf)
- 372
- 373 11. Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the
374 treatment of schizophrenia [Internet]. [cité 07/10/2018]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/
375 docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143770.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143770.pdf)
- 376
- 377 12. Trevino K, McClintock SM, McDonald Fischer N, Vora A, Husain MM. Defining treatment-
378 resistant depression: a comprehensive review of the literature. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin
379 Psychiatr* 2014 ;26 :222-32
- 380
- 381 13. Guéguen Y, Mouzat K, Ferrari L, Tissandie E, Lobaccaro JMA, Batt A-M, et al. Les
382 cytochromes P450 : métabolisme des xénobiotiques, régulation et rôle en clinique. *Ann Biol Clin
383 (Paris)* 2006 ;64 :535-48
- 384
- 385 14. Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin
386 Pharmacokinet* 1998 ;35 :361-90
- 387
- 388 15. Ogu CC, Maxa JL. Drug interactions due to cytochrome P450. *Proc Bayl Univ Med Cent* 2000
389 ;13 :421-3
- 390
- 391 16. Van der Weide J, Hinrichs JW. The Influence of Cytochrome P450 Pharmacogenetics on
392 Disposition of Common Antidepressant and Antipsychotic Medications. *Clin Biochem Rev* 2006 ;27
393 :17-25.
- 394
- 395 20. Quaranta S, Dupouey J, Colle R, Verstuyft C. Pharmacogénétique des médicaments
396 antidépresseurs : état des connaissances et des pratiques – recommandations du Réseau national de

- 397 pharmacogénétique (RNPGx). *Thérapie* 2017 ;72 :301-9
398
- 399 18. Thümmler S, Dor E, David R, Leali G, Battista M, David A, et al. Pharmacoresistant Severe
400 Mental Health Disorders in Children and Adolescents: Functional Abnormalities of Cytochrome P450
401 2D6. *Front Psychiatry* 2018 ; 9 :2
402
- 403 19. Table des interactions 2017 [Internet]. Disponible sur:
404 [https://www.hugge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie et toxicologie cliniques/a5](https://www.hugge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf)
405 [cytochromes 6 2.pdf](https://www.hugge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf)
406
407
- 408 20. Fernandez A, Dor E, Menard ML, Askenazy F, Thümmler S. Surdosage en carbamazépine
409 par interaction avec les psychotropes: à propos de deux cas. *Archives de pédiatrie* 2015 ;22 :536-9
410
- 411 21. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, et al. Clinical
412 Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and
413 Dosing of Tricyclic Antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2013 ;93 :402-8
414
- 415 22. Allorge D, Lorient MA. La pharmacogénétique ou la promesse d'une médecine personnalisée :
416 variations du métabolisme et du transport des médicaments. *Ann Biol Clin (Paris)* 2004 ;62 :499-511
417
- 418 23. Sallee FR, Devane CL, Ferrell RE. Fluoxetine-Related Death in a Child with Cytochrome P-
419 450 2D6 Genetic Deficiency. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000 ;10 :27-34.
420
- 421 24. Kawanishi C, Lundgren S, Agren H, Bertilsson L. Increased incidence of CYP2D6 gene
422 duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a
423 cause of nonresponse. A pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 2004 ;59 :803-7
424
- 425 25. Youngster I, Zachor DA, Gabis LV, Bar-Chaim A, Benveniste-Levkovitz P, Britzi M, et al.
426 CYP2D6 genotyping in paediatric patients with autism treated with risperidone: a preliminary cohort
427 study. *Dev Med Child Neurol* 2014 ;56 :990-4
428
- 429 26. Butwicka A, Krystyna S, Retka W, Wolańczyk T. Neuroleptic malignant syndrome in an
430 adolescent with CYP2D6 deficiency. *Eur J Pediatr* 2014 ;173 :1639-42
431
- 432 27. Prows CA, Nick TG, Saldaña SN, Pathak S, Liu C, Zhang K, et al. Drug-metabolizing enzyme
433 genotypes and aggressive behavior treatment response in hospitalized pediatric psychiatric patients. *J*
434 *Child Adolesc Psychopharmacol* 2009 ;19 :385-94
435
- 436 28. Almoguera B, Riveiro-Alvarez R, Lopez-Castroman J, Dorado P, Vaquero-Lorenzo C,
437 Fernandez-Piqueras J, et al. CYP2D6 poor metabolizer status might be associated with better
438 response to risperidone treatment. *Pharmacogenet Genomics* 2013 ;23 :627-30
439
- 440 29. Nussbaum L, Grădinaru R, Andreescu N, Dumitrascu V, Tudor A, Suci L, Tefănescu R, Puiu
441 M. The response to atypical antipsychotic drugs in correlation with the CYP2D6 genotype: clinical
442 implications and perspectives. *Farmacia*, 2014 ; 62 :1191-201
443
- 444 30. Scordo MG, Caputi AP, D'Arrigo C, Fava G, Spina E. Allele and genotype frequencies of
445 CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population. *Pharmacol Res* 2004 ;50 :195-200
446
- 447 31. Aklillu E, Persson I, Bertilsson L, Johansson I, Rodrigues F, Ingelman-Sundberg M. Frequent
448 distribution of ultrarapid metabolizers of debrisoquine in an ethiopian population carrying duplicated
449 and multiduplicated functional CYP2D6 alleles. *J Pharmacol Exp Ther* 1996 ;278 :441-6
450
- 451 32. Nussbaum LA, Dumitrascu V, Tudor A, Grădinaru R, Andreescu N, Puiu M. Molecular study of
452 weight gain related to atypical antipsychotics: clinical implications of the CYP2D6 genotype. *Romanian*
453 *J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol* 2014 ;55 :877-84
454
- 455 33. Chou WH, Yan FX, de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Cronin M, et al. Extension of a pilot study:
456 impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe

457 mental illness. *J Clin Psychopharmacol* 2000 ;20 :246-51
458
459 34. Filipki KK, Mechanic LE, Long R, Freedman AN. Pharmacogenomics in oncology care. *Front*
460 *Genet* 2014 : 5 :73
461
462 35. Ozomaro U, Wahlestedt C, Nemeroff CB. Personalized medicine in psychiatry: problems and
463 promises. *BMC Med* 2013 ;11 :132
464
465 36. Thümmeler S, Askenazy F. K-SADS-PL DSM-5 French version Mai 2018 (of K-SADS-PL DSM-
466 5 November 2016, Kaufmann J, Birmaher B, Axelson D, Perepletchikova F, Brent D, Ryan N).
467 [Internet]. [cité 07/10/2018]. Disponible sur: <http://sfpeada.fr/k-sads-pl-dsm-5-version-francaise-2018/>
468
469 37. Leponex, HAS commission de la transparence, avis du 22 Février 2017 [Internet]. [cité
470 07/10/2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15021_LEPONEX_PIS_RI_Avis2_CT15021.pdf)
471 [15021_LEPONEX_PIS_RI_](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15021_LEPONEX_PIS_RI_Avis2_CT15021.pdf)
472 [Avis2_CT15021.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15021_LEPONEX_PIS_RI_Avis2_CT15021.pdf)
473
474 38. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 07/10/2018]. Disponible sur:
475 <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0220251.htm>
476
477 39. Carbonate de lithium, HAS commission de la transparence, avis du 2 mars 2016 [Internet].
478 [cité 07/10/2018] Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2617880/fr/teralithe
479
480 40. Bulteau S, Vigneau C, Bronnec M, Etcheverrigaray F, Maulaz B, Guitteny M, et al. Modalités
481 de surveillance des sels de lithium en psychiatrie : des guidelines à la pratique. *Ann Méd-Psychol Rev*
482 *Psychiatr* 2016 ;174 :64-9
483
484 41. Häfner H, Nowotny B. Epidemiology of early-onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin*
485 *Neurosci* 1995 ;245 :80-92
486
487 42. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine
488 poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *The Lancet* 2006; 368 :704.
489
490 43. Fabbri C, Serretti A. Clinical application of antidepressant pharmacogenetics: Considerations
491 for the design of future studies. *Neurosci Lett* [Internet]. juin 2018 [cité 10 oct 2018]; Disponible sur:
492 <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394018304233>
493
494 44. Brandl EJ, Kennedy JL, Müller DJ. Pharmacogenetics of Antipsychotics. *Can J Psychiatry Rev*
495 *Can Psychiatr* 2014 ;59 :76-88
496
497 45. Ingelman-Sundberg M, Persson A, Jukic MM. Polymorphic expression of CYP2C19 and
498 CYP2D6 in the developing and adult human brain causing variability in cognition, risk for depression
499 and suicide: the search for the endogenous substrates. *Pharmacogenomics* 2014 ;15 :1841-4
500
501
502
503
504
505

Tableau 1 : Récapitulatif des antipsychotiques avec une AMM chez l'enfant et / ou l'adolescent :

Antipsychotique	Génération	AMM Enfant	AMM adolescent (>15ans)
Risperidone (e.g. RISPERDAL®)	2 ^{ème}	>5 ans : trouble des conduites, troubles du comportement avec retard mental associé	
Sulpiride (e.g. DOGMATIL®, SYNEDIL®, AIGLONYL®)	2 ^{ème}	>6 ans : troubles graves du comportement	
Aripiprazole (e.g. ABILIFY®)	2 ^{ème}	NON	>15 ans : schizophrénie >13 ans : épisode maniaque du trouble bipolaire de type I
Clozapine (e.g. LEPONEX®)	2 ^{ème}	NON	>16 ans : schizophrénie résistante
Loxapine (e.g. LOXAPAC®)	2 ^{ème}	NON	>15 ans : états psychotiques aigus et chroniques, état d'agitation, anxiété associée à des troubles psychotiques
Cyamémazine (e.g. TERCIAN®)	1 ^{ère}	>3 ans : troubles graves du comportement	
Halopéridol (e.g. HALDOL®)	1 ^{ère}	>6 ans : agressivité sévère persistante, enfants atteints d'autisme ou de troubles envahissants du développement. >10 ans: syndrome de Gilles de la Tourette	>13 ans : schizophrénie résistante
Lévomépromazine (e.g. NOZINAN®)	1 ^{ère}	>3 ans : troubles graves du comportement	
Chlorpromazine (e.g. LARGACTIL®)	1 ^{ère}	>3 ans : troubles graves du comportement	
Pimozide (e.g. ORAP®)	1 ^{ère}	>6 ans : troubles graves du comportement, syndrome de Gilles de la Tourette	
Propériciazine (e.g. NEULEPTIL®)	1 ^{ère}	>3 ans : troubles graves du comportement	
Pipampérone (e.g. DIPIPERON®)	1 ^{ère}	>5 ans : troubles du comportement	
Tiapride (e.g. TIAPRIDALI®, EQUILIAM®, TIAPRIDE®, CLEMENTAL®)	1 ^{ère}	>3 ans : maladie de Gilles de la Tourette	

Tableau 2 : Récapitulatif des antidépresseurs ayant une AMM chez l'enfant et l'adolescent [3]

Antidépresseurs	AMM enfant	AMM adolescent (>15ans)
Sertraline (e.g. ZOLOFT®)	>6 ans : trouble obsessionnel compulsif	
Fluoxétine (e.g. PROZAC®)	>8 ans : épisode dépressif caractérisé	
Amitryptilline (e.g. LAROXYL®)	>6ans : énurésie nocturne	
Clomipramine (e.g. ANAFRANIL®)	>10ans : troubles obsessionnels compulsifs >6ans : énurésie fonctionnelle	
Imipramine (e.g. TOFRANIL®)	>6ans : énurésie fonctionnelle	

Tableau 3. Antipsychotiques et antidépresseurs métabolisés par CYP2D6, ou en interaction avec ce métabolisme

Substrats du CYP2D6

Antipsychotiques

Risperidone* (e.g. RISPERDAL®)
Aripiprazole* (e.g. ABILIFY®),
Quetiapine* (e.g. XEROQUEL®)
Pimozide (e.g. ORAP®)
Halopéridol (e.g. HALDOL®)
Lévomépromazine (e.g. NOZINAN®)
Zuclopenthixol (e.g. CLOPIXOL®)

Antidépresseurs

Sertraline* (e.g. ZOLOFT®)
Fluoxétine* (e.g. PROZAC®)
Citalopram (e.g. SEROPRAM®)
Escitalopram (e.g. SEROPLEX®)
Venlafaxine (e.g. EFFEXOR®)
Paroxétine (e.g. DEROXAT®)
Amitryptilline (e.g. LAROXYL®)

Inhibiteurs du CYP2D6

Antipsychotiques

Risperidone (e.g. RISPERDAL®)
Haloperidol (e.g. HALDOL®)
Lévomépromazine (e.g. NOZINAN®)

Antidépresseurs

Fluoxétine (e.g. PROZAC®)
Paroxétine (e.g. DEROXAT®)

*antipsychotiques les plus fréquemment utilisés chez l'enfant et l'adolescent en France et métabolisés par CYP2D6 [16-19]

Tableau 4 : Phénotypes du CYP2D6 et implications cliniques

Phénotype	Génotype	Activité enzymatique	Métabolisation	Efficacité du traitement	Clinique	Effets indésirables		Examen à prescrire
						Antipsychotiques	Antidépresseurs	
						métabolisés par CYP2D6 (cf. Tableau 3)		
Métaboliseur Rapide (Normal)	<ul style="list-style-type: none"> - Individu porteur de 2 allèles fonctionnels - Ou individu porteur d'un allèle fonctionnel et un allèle non fonctionnel - Ou individu porteur d'un allèle fonctionnel et un allèle a^0 fonction réduite 							
Métaboliseur UltraRapide (MUR)	Individu porteur de duplication d'allèles fonctionnels	Augmentée	Augmentée	Baisse d'efficacité, inefficacité, résistance	Persistance des symptômes, échec thérapeutique Effets indésirables par accumulation de certains métabolites actifs	Selon le métabolite en cause		Génotypage CYP2D6, recherche duplication Prélèvement salivaire ou sanguin
Métaboliseur Lent (ML)	Individu porteur de 2 allèles non fonctionnels	Déficience enzymatique	Diminuée, ralentie	Accrue	Effets indésirables importants pour des posologies usuelles.	Symptômes neurovégétatifs Cardiotoxicité Effets métaboliques (prise de poids) Symptômes neuromusculaires Anomalies biologiques (dyslipidémies, hyperprolactinémie, élévation des CPK, hyperglycémie, hyperinsulinémie)	Symptômes neurovégétatifs (anxiété, nervosité, céphalées, hyperactivité motrice, convulsions, sédation) Symptômes psychiatriques : (exaltation thymique, hallucinations, confusion, agitation...) Cardiotoxicité Effets cutanés (éruption, prurit)	Génotypage CYP2D6 Prélèvement salivaire ou sanguin
Métaboliseur Intermédiaire (MI)	Individu porteur d'un allèle de fonction réduite et d'un allèle non fonctionnel	Diminuée	Diminuée, Ralentie	Augmentée	Effets indésirables			

Tableau 5 : Étude M4P - critères d'évaluation des objectifs secondaires

<p>Caractérisation du diagnostic</p>	<p><u>Évaluation générale :</u> Diagnostic clinique DSM-5, CIM-10 (Dossier médical, MINI/MINI-KID, K-SADS-PL [36])</p> <p><u>Évaluation spécifique :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ADI/CARS en cas d'autisme - PANSS/SANS en cas de schizophrénie, - CDI/YMRS en cas de trouble de l'humeur - Évaluation psychométrique (WPPSI-III, WPPSI-IV, WISC-IV, WISC-V, WAIS-IV, WISC ABREGÉ)
<p>Retentissement de la maladie</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Clinical Global Impression Scale (CGI-I), - Échelle du fonctionnement social (CGAS), - Nombre et durée d'hospitalisations, - Impact sur la qualité de vie (SDS) - Évaluation du comportement socio-adaptatif (Vineland-II)
<p>Étude des prescriptions médicamenteuses</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre, durée, type et dose maximale des traitements psychotropes actuels et antérieurs - Effets indésirables secondaires aux prescriptions : dossier médical, examen clinique (poids, taille, IMC, TA, FC), bilan sanguin, ECG (QTc).
<p>Recherche d'anomalie du gène <i>CYP2D6</i></p>	<p>Séquençage haut débit de type HTS (High Throughput Sequencing)</p>

Tableau 6 : Discussion et retombées

	Objectif principal	Objectifs secondaires
Quelles retombées	<p>Permettre une adaptation thérapeutique (changement de molécule, adaptation des doses) selon le profil pharmacogénétique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution des effets indésirables - Diminution de la pharmacorésistance - Amélioration de la qualité de vie, de la prise en charge et du pronostic des patients 	<p>Caractériser la population pharmacorésistante (l'impact sur la qualité de vie, les effets indésirables des traitements, les prescriptions selon le diagnostic établi)</p> <p>Regard sur nos pratiques face à une pharmacorésistance</p>
Quels questionnements	<p><i>Peu d'AMM en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Prescriptions hors AMM - Adaptation du cadre des AMM selon le profil pharmacogénétique ? <p><i>CYP2D6 n'est pas seul impliqué dans l'efficacité thérapeutique :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Phénotype de l'individu, métabolisme complexe du médicament et de ses métabolites, posologie, interactions - Autres cytochromes P450, transporteurs 	<p>Lien entre pharmacorésistance et type de pathologies psychiatriques ?</p> <p>Liens entre CYP2D6 et pathologies psychiatriques (CYP2D6 impliqué dans la formation des neurotransmetteurs) ?</p>
Quelles suites à donner :	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de la puissance de l'étude : une étude de plus grande ampleur, sur un effectif plus important - Une population plus homogène avec des pathologies semblables (p. ex. schizophrénie précoce) afin de mieux définir la pharmacorésistance - Une étude future pour évaluer l'impact d'une telle médecine personnalisée 	