



HAL
open science

Pédopsychiatrie et pharmacogénétique : pharmacorésistance aux psychotropes et duplication du cytochrome P450 2D6, à propos de trois cas cliniques

A. David, A. Fernandez, M.-L. Menard, E. Dor, N. Dugand, C. Verstuyft, F.
Askenazy, S. Thümmler

► To cite this version:

A. David, A. Fernandez, M.-L. Menard, E. Dor, N. Dugand, et al.. Pédopsychiatrie et pharmacogénétique : pharmacorésistance aux psychotropes et duplication du cytochrome P450 2D6, à propos de trois cas cliniques. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 2019, 67, pp.406 - 414. 10.1016/j.neurenf.2019.10.002 . hal-03488661

HAL Id: hal-03488661

<https://hal.science/hal-03488661v1>

Submitted on 21 Jul 2022

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

Titre:

Pédopsychiatrie et pharmacogénétique : Pharmacorésistance aux psychotropes et duplication du cytochrome P450 2D6, à propos de trois cas cliniques.

Title:

Child and adolescent psychiatry and pharmacogenetics : Pharmacoresistance to psychotropic drugs and duplication of cytochrome P450 2D6, about three clinical cases.

Authors:

Alexia DAVID¹, Arnaud FERNANDEZ^{1,2}, Marie-Line MENARD^{1,2}, Emmanuelle DOR^{1,2}, Nathalie DUGAND¹, Céline VERSTUYFT^{3,4}, Florence ASKENAZY^{1,2}, Susanne THÜMMLER^{1,2,*}

Affiliations :

¹Département Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-Lenval, 06200 Nice, France

²Université Côte d'Azur, CoBTek, France

³Service de Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie, Centre de Ressource Biologie Paris-Sud, Hôpital Bicêtre, Groupe Hospitalier Paris Sud, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France

⁴Université Paris-Sud, CESP/UMR-S1178, Équipe "Dépression et Antidépresseurs", Université Paris-Sud, Faculté de Médecine, INSERM, Le Kremlin Bicêtre, Paris, France

* **Auteur correspondant** : Susanne THÜMMLER, Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-Lenval, 57, avenue de la Californie, 06200 NICE

Tél: +33 4 92 03 03 26

Fax: +33 4 92 03 04 43

Courriel : thummler.s@pediatrie-chulenval-nice.fr

Lien d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Abstract

Les troubles mentaux graves chez l'enfant et l'adolescent - tels que la schizophrénie, la bipolarité ou la dépression - sont des maladies invalidantes chroniques qui représentent un enjeu important de santé publique. Malgré un traitement médicamenteux adéquat, certains patients présentent une pharmacorésistance et en conséquence souvent une polythérapie. Ces patients sont alors à plus grand risque d'effets secondaires, et à des prises en charges hospitalières ou ambulatoires plus longues.

Les psychotropes sont majoritairement métabolisés au niveau hépatique, et pour un grand nombre, par la sous-unité CYP2D6 du cytochrome P450. Une anomalie fonctionnelle de cette sous-unité a comme conséquence un trouble de la métabolisation de ces traitements (inefficacité ou effets secondaires). Plusieurs études ont démontré un lien entre pharmacogénétique et efficacité des traitements.

Cette présentation clinique décrit trois patients pharmacorésistants âgés de 13 à 16 ans. Tous présentaient des troubles psychiatriques évoluant depuis plusieurs années et ayant nécessité une ou plusieurs hospitalisations dans un service de pédopsychiatrie temps plein. Les traitements psychotropes ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou couramment prescrits dans notre spécialité se sont montrés sans efficacité clinique sur la symptomatologie de ces adolescents. La prise en charge impliquait alors des polythérapies, des effets secondaires, des hospitalisations répétées avec un retentissement social, familial et scolaire conséquent. Dans ce contexte de résistance aux psychotropes, des tests pharmacogénétiques ont été réalisés.

Concernant les deux patients qui ont présenté des anomalies fonctionnelles du cytochrome P450 2D6 type phénotype métaboliseur ultrarapide, les décisions thérapeutiques avaient été révisées en utilisant des psychotropes non métabolisés par CYP2D6 ainsi que des approches non pharmacologiques. Cette réadaptation avait permis une amélioration clinique impliquant une réhabilitation psychosociale.

Le dernier patient que nous décrivons ne présentait pas d'anomalie pharmacogénétique du CYP2D6, illustrant le fait que la pharmacorésistance reste un mécanisme complexe ne s'expliquant pas uniquement par une anomalie du CYP2D6. Ce cas clinique nous permet également de nous questionner sur nos pratiques.

Abstract (English)

Severe mental health diseases in children and adolescents – such as schizophrenia, bipolar disorder or depression – are chronic impairing diseases representing a major public health issue. Despite adequate pharmacological treatment, some patients will present pharmacoresistant disease and in consequences psychotropic poly-therapy. Those patients are at more important risk to present adverse events as well as longer in- our outpatient treatment. Psychotropics are predominantly metabolised at hepatic level, and for a high number of them by cytochrome P450 and its CYP2D6 subunit. A functional abnormality of this subunit induces a dysfunctioning of metabolisation of these treatments (inefficiency or adverse events). Several studies demonstrated a link between pharmacogenetics and treatment efficiency.

This clinical presentation describes three pharmacoresistant patients aged between 13 and 16 years.

All presented psychiatric disease since several years and requiring one or several full-time hospitalisation in a child and adolescent psychiatry department. Psychotropic treatments with market authorization or frequently used in our speciality had been without clinical efficiency for the symptomatology of these adolescents. As a consequence, clinical management implicated poly-therapy, adverse events and repeated hospitalisation with a high impact on social, family and school functioning. In this context of pharmacoresistance, pharmacogenetic testing has been realised.

Two patients presented functional pharmacogenetic anomalies of cytochrome P450 2D6 and were ultrarapid metaboliser for CYP2D6. Accordingly, treatment decisions had been revised using psychotropics not metabolized by CYP2D6 as well as non-pharmacological approaches. This readjustment was followed by clinical improvement and psychosocial rehabilitation. The third patient we describe did not present a pharmacogenetic abnormality of CYP2D6, thus illustrating the complex mechanism of pharmacoresistance, not only explained by CYP2D6 dysfunctioning. This clinical case also allows questioning about our clinical practices.

Manuscrit

Introduction :

Certains enfants et adolescents présentant des troubles mentaux nécessitent une prise en charge pharmacologique. Dans notre pratique, nous constatons que malgré un traitement médicamenteux adéquat, certains patients présentent une réelle pharmacorésistance impliquant souvent une polythérapie, ce qui les expose à des effets secondaires et des prises en charges hospitalières ou ambulatoires plus longues [1]. 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) 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 [2-8].

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 [4 ;9]

Il est à noter qu'en pédopsychiatrie, il n'existe à ce jour, pas de définition précise de la pharmacorésistance, cette notion reste donc subjective. Les psychotropes sont majoritairement métabolisés au niveau hépatique par la sous-unité *CYP2D6* du cytochrome P450 [10-12], tableau 1 et tableau 2. Une anomalie de cette sous-unité impliquera donc un trouble de la métabolisation de ces traitements (inefficacité ou effets secondaires) [12-20]. Certaines molécules ont un effet inhibiteur ou inducteur sur *CYP2D6* pouvant impliquer également un trouble de la métabolisation des psychotropes concernés [21-22]. Ces mécanismes sont plus détaillés dans la présentation de notre protocole de recherche « Pharmacorésistance aux psychotropes et anomalies pharmacogénétiques du cytochrome *P450 2D6* : vers une médecine personnalisée en pédopsychiatrie, présentation d'un protocole de recherche » [23].

Dans ce contexte, la recherche d'anomalies pharmacogénétiques du *CYP2D6* peut aider à comprendre la pharmacorésistance, permettre une réadaptation thérapeutique, et donc être bénéfique au patient concerné.

Un résumé des différents phénotypes possibles issus des génotypes des principaux polymorphismes génétiques actuellement recherchés en population caucasienne et leurs implications cliniques en termes d'effet thérapeutique et de conduite à tenir, est proposée dans le tableau 3 [23].

Nous illustrons cette thématique par la présentation clinique de trois adolescents pharmacorésistants aux psychotropes, prescrits pour des troubles psychiatriques sévères évoluant depuis plusieurs années, et ayant bénéficié dans ce contexte d'une analyse pharmacogénétique du *CYP2D6* [23]).

Tableau 1 : Antipsychotiques et antidépresseurs métabolisés par CYP2D6 (tableau 3 dans [23]), [10-11].

<u>Substrats du CYP2D6</u>	
<u>Antipsychotiques</u>	<u>Antidépresseurs</u>
lévomépromazine (e.g. NOZINAN®) risperidone* (e.g. RISPERDAL®) aripiprazole* (e.g. ABILIFY®), quetiapine* (e.g. XEROQUEL®) pimozide (e.g. ORAP®) halopéridol (e.g. HALDOL®) zuclophenthixol (e.g. CLOPIXOL®)	paroxétine (e.g. DEROXAT®) sertraline* (e.g. ZOLOFT®) fluoxétine* (e.g. PROZAC®) citalopram (e.g. SEROPRAM®) escitalopram (e.g. SEROPLEX®) venlafaxine (e.g. EFFEXOR®) amitryptilline (e.g. LAROXYL®)

*antipsychotiques ou antidépresseurs les plus fréquemment utilisés chez l'enfant et l'adolescent en France

Tableau 2 : Antipsychotiques et antidépresseurs inhibiteurs du CYP2D6, [24].

<u>Inhibiteurs du CYP2D6</u>	
<u>Neuroleptiques</u>	<u>Antidépresseurs</u>
risperidone (e.g. RISPERDAL®) haloperidol (e.g. HALDOL®) lévomépromazine (e.g. NOZINAN®)	fluoxétine (e.g. PROZAC®) paroxétine (e.g. DEROXAT®)

Tableau 3 : Différents phénotypes du CYP2D6, leurs génotypes correspondants ainsi que leurs implications cliniques selon les classes thérapeutiques et conduite à tenir [23], [25].

Phénotype	Génotype	Activité enzymatique	Métabolisation	Efficacité du traitement	Clinique	Effets selon les traitements concernés		Examen à prescrire et à qui s'adresser :
						Neuroleptiques CYP2D6 : -rispéridone -aripiprazole -halopéridol -loxapine -zuclopenthixol...	Antidépresseurs CYP2D6 : -fluoxétine -sertraline -paroxétine -duloxétine -imipramine...	
Métaboliseur Rapide (Normal)	- 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 à 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 secondaires par accumulation de certains métabolites actifs.	Symptômes selon le métabolite en cause		Dosage de la molécule et de ses métabolites si disponible Génotypage CYP2D6 Moyen : Prélèvement salivaire Ou sanguin A envoyer : au laboratoire de pharmacogénétique
Métaboliseur Lent (ML)	Individu porteur de 2 allèles non fonctionnels	Déficience enzymatique	Diminuée, ralentie	Accrue (tout effet confondu).	Effets secondaires importants pour des posologies usuelles.	Symptômes neurovégétatifs (anxiété, nervosité, céphalées, hyperactivité motrice, convulsions, sédation) Symptômes psychiatriques : (exaltation thymique, hallucinations, confusion, agitation...) Cardiotoxicité (prise de poids) Symptômes neuromusculaires Anomalies biologiques (dyslipidémies, hyperprolactinémie, élévation des CPK, hyperglycémie, hyperinsulinémie...)		Dosage de la molécule et de ses métabolites si disponible Génotypage CYP2D6 Moyen : Prélèvement salivaire Ou sanguin A envoyer : au laboratoire de pharmacogénétique
Métaboliseur Intermédiaire (MI)	Individu porteur d'un allèle à fonction réduite et d'un allèle non fonctionnel	Diminuée	Diminuée, Ralentie	Augmentée (tout effet confondu).	Effets secondaires			

Cas cliniques :

I. Premier cas clinique : Une adolescente présentant un diagnostic de trouble thymique avec impulsivité avec pharmacorésistance aux psychotropes.

1. Histoire de la maladie

La patiente 1 est âgée de 18 ans, elle est prise en charge en pédopsychiatrie depuis ses 13 ans. Elle est admise fréquemment aux urgences dans des contextes de passages à l'acte auto agressif : automutilations puis tentatives de suicide (TS). Une hospitalisation en service de pédopsychiatrie est mise en place, et est marquée par un échec du retour à domicile, avec des mises en danger de plus en plus rapprochées et une intentionnalité suicidaire s'intensifiant. Une nouvelle hospitalisation en pédopsychiatrie est alors décidée. Elle présente une labilité thymique importante avec des fléchissements thymiques réactionnels à des « souvenirs ». Dans ces moments de tristesse, elle présente des comportements de mise en danger impulsifs : fugues de l'hôpital en pleine nuit avec mises en danger d'allure sexuelle, errance, intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) lors de permissions. Le respect du cadre de l'hospitalisation est difficile. Pour autant, les tentatives de retour à domicile et les autres projets hors hospitalisation sont systématiquement mis en échec. Les mises en danger et les TS sont de plus en plus sévères. La patiente évoque même à plusieurs reprises une date de suicide programmée.

Le bilan organique, réalisé afin d'éliminer une étiologie somatique à ce tableau clinique, est normal. Les différents traitements introduits depuis le début de la prise en charge, dans ce contexte de trouble thymique avec mises en danger répétées, s'avèrent inefficaces.

2. Biographie, histoire de vie

La patiente vit avec sa mère. Les parents ont divorcé quand elle était jeune enfant. Les relations mère-fille sont très conflictuelles depuis l'enfance. Le père vit dans une autre région avec sa nouvelle compagne. Les contacts avec lui sont très irréguliers. Il est décrit par sa fille comme « instable ». La patiente a une sœur adolescente avec qui elle s'entend bien. A l'âge de 13 ans, elle aurait allégué à des amies des attouchements de la part de son beau-père, qui auraient duré plusieurs années. En justice, un non-lieu est prononcé, le beau-père niant les accusations. Dans l'histoire familiale nous retrouvons également des allégations de viols sur la mère alors qu'elle était enfant. Il est à noter que la patiente garde dans sa chambre la photo d'un demi-frère/sœur mort-né pendant son enfance. La scolarité se déroule bien jusqu'en 4^{ème} où l'adolescente se déscolarise progressivement. Actuellement, elle est en rupture scolaire malgré plusieurs tentatives d'aménagement scolaire.

3. Antécédents

Dans les antécédents personnels nous retrouvons un tabagisme actif. Au niveau familial, nous notons un alcoolisme chronique et une consommation de cannabis chez le père. Des symptômes dépressifs sont décrits chez les deux parents.

4. Historique des traitements psychotropes :

Psychotropes	Posologie	Durée	Effets
aripiprazole *	30mg	7 semaines	Résistance Effets indésirables : hyperphagie
lévomépromazine *		7 semaines	Résistance Effets indésirables : hyperphagie
rispéridone *	2mg	8 mois	Pas d'effet sur la symptomatologie impulsive Effets indésirables : hyperphagie, prise pondérale de 20kg en 9 mois,
fluoxétine *	20mg	8 mois	Résistance
carbamazépine	600mg	6 semaines	Surdosage lors de l'introduction avec rispéridone et fluoxétine [26].
quétiapine *	300mg		Effets indésirables : asthénie, hypersomnie, éruption cutanée, aménorrhée secondaire et hirsutisme, hyperphagie, cytolyse hépatique
escitalopram *	20mg	6 semaines	Pas d'effet sur la symptomatologie
venlafaxine *	150mg	6 semaines	Pas d'effet sur la symptomatologie
amisulpride	100mg	1 semaine	Arrêt précoce décidé par la patiente
Associations thérapeutiques			
rispéridone – lévomépromazine			
rispéridone – fluoxétine – carbamazépine			
rispéridone – carbamazépine			
quétiapine – escitalopram			

* : médicaments métabolisés par CYP2D6 totalement ou partiellement.

5. Clinique

Le contact est de bonne qualité. L'adolescente sollicite souvent les soignants pour des entretiens où elle y évoque facilement les problématiques familiales et notamment ses allégations d'attouchements. Elle peut décrire ces éléments comme traumatiques avec des reviviscences anxieuses, et un sentiment de dépersonnalisation quand ses images du passé lui reviennent. Elle décrit une labilité thymique avec des phases d'exaltation modérées ou de tristesse thymique, rythmé par les reviviscences traumatiques. La patiente teste la relation à l'autre à plusieurs reprises, pouvant investir de manière très fusionnelle certains soignants avec lesquels elle peut se montrer très adhésive tandis qu'avec d'autres elle peut être très rejetante. L'image du soi est très variable. Elle évoque en entretien se sentir « dépassée » par ses émotions et décrit une certaine dysphorie. L'adolescente se montre dans l'ambivalence, à la fois en demande d'aide mais également dans l'opposition systématique face aux propositions de soins. Les évolutions dans ces soins sont vécues comme des rejets ou abandons amenant l'adolescente à des passages à l'acte parfois graves, impliquant un renforcement de la prise en charge hospitalière.

L'étape du passage à la majorité est vécue comme très anxiogène, avec un vécu abandonnique, la majorité signifiant pour elle « quitter » le monde de l'enfant et « ses soignants », « se retrouver seule ». Au niveau instinctuel elle présente des difficultés à l'endormissement et des réveils nocturnes avec cauchemars. L'alimentation est déséquilibrée alternant entre des phases d'hyperphagie et d'anorexie, sans conduite d'élimination.

La clinique de cette adolescente pourrait nous faire évoquer plusieurs diagnostics : un état de stress post traumatique (exposition à un événement traumatique, reviviscence, symptômes dissociatifs, altérations thymique et cognitive), un épisode dépressif réactionnel (thymie basse, asthénie, troubles des conduites instinctuelles, idéations suicidaires), un trouble de personnalité borderline (vécu abandonnique, impulsivité, comportement suicidaires répétés, dysphorie, hyperreactivité thymique, instabilité de l'image du soi..).

La question d'un trouble bipolaire sans caractéristiques psychotiques a pu se poser devant la labilité thymique, et la dysphorie entraînant une modification de son comportement habituel. Cependant, nous ne retrouvons pas tous les symptômes permettant de poser un tel diagnostic.

Devant la pharmacorésistance de ce tableau clinique, le retentissement de sa symptomatologie sur sa vie sociale, familiale et scolaire, une évolution clinique vers des mises en danger de plus en plus sévères, une analyse pharmacogénétique est effectuée, afin de rechercher des anomalies génétiques du CYP2D6 pouvant expliquer cette pharmacorésistance aux psychotropes [23].

6. Résultats de l'analyse pharmacogénétique [23] :

Duplication du CYP2D6 → métabolisme ultrarapide. Ce résultat **pourrait** donc expliquer une partie de la pharmacorésistance constatée chez cette patiente.

7. Évolution clinique à ce jour :

Compte tenu de l'anomalie pharmacogénétique retrouvée, une adaptation thérapeutique était nécessaire. En effet, la duplication du gène du CYP2D6 est associée à un phénotype métaboliseur ultrarapide. Cela signifie que la patiente métabolise trop rapidement les traitements métabolisés par CYP2D6, impliquant une résistance thérapeutique aux doses habituelles.

Dans ce contexte, et après discussion avec l'équipe de soins, l'adolescente et la mère, l'introduction d'un traitement non métabolisé par CYP2D6 a été envisagée. Compte tenu de la symptomatologie thymique labile, un traitement par lithium a donc été instauré progressivement, avec surveillance de la fonction rénale et de la lithémie érythrocytaire . **Ce traitement directement éliminé par voie rénale**, évitant la métabolisation par CYP2D6. Le traitement a été augmenté jusqu'à une posologie de 1000 mg par jour. Progressivement, on observe un apaisement psychique, une thymie plus stable, une diminution des passages à l'acte auto agressifs et plus de projections dans l'avenir.

L'adolescente pourra entreprendre un stage d'insertion professionnelle, et pourra y montrer de bonnes compétences et un investissement important.

Une prise en charge comportementaliste face au trouble de stress post traumatique se met en place.

Elle semble investir les projets qui lui sont proposés et ne met plus pour seule échéance la date qu'elle programmait pour « son suicide ». Elle est à présent majeure, et poursuit une prise en charge psychiatrique adulte de secteur. Le traitement par lithium se poursuit, et reste bien toléré. Une orientation vers une structure de réhabilitation socio professionnelle est en cours.

8. Discussion

Ce cas clinique associe un vécu traumatique, une labilité thymique avec des passages à l'acte autoagressifs par mutilation, des TS, une intolérance à la frustration et des attitudes ambivalents (entre rejet et hyper investissement affectif). L'adolescente présente une duplication du CYP2D6, et l'évolution est favorable après adaptation thérapeutique, ce que nous montre l'intérêt d'une évaluation pharmacogénétique. En effet, 9 psychotropes différents ont été prescrits, sans constater d'efficacité clinique, et impliquant une persistance, voire aggravation de la symptomatologie, une déscolarisation, un impact sur le

fonctionnement social et familial et des effets secondaires somatiques : prise pondérale (à une période (adolescence) où l'image corporelle est déjà mise à mal, impliquant une mauvaise estime de soi), hirsutisme, cytolysse hépatique...

Par ailleurs, ce cas clinique soulève d'autres questionnements, comme celui de la réalité du diagnostic clinique et de l'efficacité sur ce diagnostic des psychotropes prescrits. [La question d'une réelle pharmacorésistance se pose ici.](#)

En effet, bien que l'âge de la patiente ne nous permette pas d'évoquer pleinement ce diagnostic, les éléments cliniques peuvent nous faire penser à un trouble de personnalité type borderline ou état limite. Face à ce diagnostic, peu de psychotropes ont une réelle indication. Les psychotropes prescrits pour cette adolescente (antipsychotiques, thymorégulateurs, antidépresseurs), n'ont peut-être finalement que peu d'efficacité sur un tel trouble. Il ne s'agit alors pas de réelle pharmacorésistance de la patiente vis-à-vis des psychotropes, mais du trouble vis-à-vis des psychotropes. Face à de tels troubles, il reste nécessaire dans la mesure du possible, d'associer plusieurs types de prise en charge (pharmacologique et non pharmacologiques).

[De plus, certains symptômes ont pu nous faire évoquer ici un trouble bipolaire sans le diagnostiquer franchement. Cet éventuel diagnostic pouvait aussi expliquer la résistance aux antidépresseurs instaurés \(fluoxétine et venlafaxine\).](#)

[Ensuite, les trois thymorégulateurs prescrits avant le lithium \(carbamazépine, quétiapine, aripiprazole\) se sont montrés inefficaces. L'efficacité du lithium dans ce cas, nous questionne sur la nécessité d'introduire plus précocement cette molécule chez un adolescent présentant une symptomatologie de trouble bipolaire.](#)

II. Deuxième cas clinique : Une adolescente présentant un diagnostic de trouble bipolaire avec pharmacorésistance aux psychotropes.

1. Histoire de la maladie

La patiente 2 est âgée de 17 ans et elle est prise en charge en pédopsychiatrie depuis ses 6 ans pour des troubles d'apprentissages (dyslexie, dyspraxie). Durant sa scolarité au collège, des éléments anxieux apparaissent. En seconde, la patiente présentait un isolement social dans un contexte de tristesse thymique cyclique (saisonniers et labile) avec des passages à l'acte auto-agressifs débutants : automutilations par scarifications, puis TS (phlébotomie et IMV à trois reprises), nécessitant des hospitalisations en réanimation. Des hospitalisations temps plein en pédopsychiatrie sont mise en place, puis un relai en hôpital de jour pédopsychiatrique est effectué pour permettre une réhabilitation. Cette prise en charge sera rapidement mise en échec, l'adolescente restant à son domicile. Un bilan organique est

réalisé afin d'éliminer une étiologie somatique, sans trouver d'anomalie notable. Compte tenu de la symptomatologie clinique, des traitements psychotropes sont instaurés après une prise en charge psychothérapique seule, mais ces derniers s'avèrent inefficaces sur la symptomatologie, la thymie reste labile et les passages à l'acte auto agressifs se répètent.

2. Biographie, histoire de vie

Au niveau familial : ses parents sont divorcés depuis 10 ans mais entretiennent de bons rapports, elle a un frère, jeune adulte, qui habite à 600 km de la maison. La patiente vit la semaine chez la mère et un week-end sur deux chez le père. Les deux parents travaillent, la mère effectue des voyages professionnels fréquents (au moins 8 à 10 jours par mois). Cette dernière a refait sa vie depuis quelques années.

Au niveau scolaire : C'est une élève brillante qui a sauté deux classes. Les premières difficultés scolaires sont apparues au collège (4^{ème}) avec des éléments anxieux, des difficultés de concentration, et une hypersensibilité aux bruits de la classe. En seconde, elle décrit un hyperinvestissement scolaire, coïncidant avec le début des automutilations.

3. Antécédents

On note des antécédents familiaux de bipolarité sans caractéristique psychotique chez le père et la grand-mère paternelle, de schizophrénie chez l'oncle paternel, de mélancolie délirante chez la tante paternelle.

4. Historique des traitements de fond prescrits :

Psychotropes	Posologie	Durée	Effets
fluoxétine *	20mg	8 semaines	Résistance
sertraline *	100mg	2 ans	Résistance et sédation
quétiapine*	750mg	2 ans	Résistance, sédation et prise pondérale
aripiprazole *	10mg	8 semaines	Résistance et effets indésirables (trouble de la concentration, syndrome extrapyramidal)
sertraline *	150mg	2 semaines	Virage maniaque
Associations thérapeutiques			
sertraline – quétiapine			

* : médicaments métabolisés par CYP2D6 totalement ou partiellement.

5. Clinique

Le contact est de bonne qualité. On retrouve une thymie basse avec la verbalisation d'idéations suicidaires sans projet de passage à l'acte auto-agressif. Elle ne critique pas ses derniers passages à l'acte suicidaire. Elle peut évoquer une labilité thymique associant des périodes de tristesse intense et d'autres où l'humeur est plus exaltée. Elle peut exprimer des éléments délirants congruents à l'humeur, survenus à plusieurs reprises ces derniers mois principalement sur un versant mélancolique avec des questionnements religieux et mystiques. Sur un versant plus exalté, elle décrit avoir quelques idées mégalomaniaques (qui ne sont pas d'actualité le jour de l'entretien). Au niveau des conduites instinctuelles, on note une hyperphagie.

Au niveau diagnostic, une Kiddie-SADS-PL est réalisée et retrouve un trouble bipolaire de type I avec caractéristiques psychotiques, un trouble panique, une agoraphobie et une anxiété généralisée.

Devant la pharmacorésistance de cette adolescence, le retentissement de sa symptomatologie sur sa vie sociale et scolaire, une évolution clinique vers des mises en danger de plus en plus rapprochées, une analyse pharmacogénétique est effectuée, afin de rechercher des anomalies génétiques du CYP2D6 pouvant expliquer cette pharmacorésistance aux psychotropes [23].

6. Résultats de l'analyse pharmacogénétique [23] :

Duplication du CYP2D6 → Métabolisme ultrarapide. Ce résultat **pourrait** donc expliquer une partie de la pharmacorésistance constatée chez cette patiente.

7. Évolution clinique à ce jour :

Compte tenu de l'anomalie pharmacogénétique retrouvée, une adaptation thérapeutique était nécessaire. En effet, la duplication du gène du CYP2D6 est associée à un phénotype métaboliseur ultra rapide. Cela signifie qu'elle métabolise trop rapidement les traitements par CYP2D6, impliquant une résistance thérapeutique aux doses habituelles. Dans ce contexte, et après discussion avec l'équipe de soins, l'adolescente et les parents, nous avons envisagé l'introduction d'un traitement non métabolisé par CYP2D6 afin d'éliminer cette pharmacorésistance. Compte tenu de la symptomatologie évoquant un trouble bipolaire de type I, un traitement par lithium a été instauré progressivement, avec surveillance de la fonction rénale et du taux érythrocytaire de lithium. Le traitement a été augmenté jusqu'à une posologie de 1000 mg.

Progressivement, l'état clinique s'est amélioré. La thymie se stabilise, actuellement neutre, il n'y a pas eu de nouveau passage à l'acte auto-agressif ou suicidaire. Les éléments anxieux restent présents, mais sans évitement, et une thérapie comportementale a été entreprise dans ce contexte. La patiente n'a pas souhaité reprendre les soins en hôpital de jour, mais n'a pas nécessité non plus une hospitalisation pédopsychiatrique temps plein. Elle a repris sa scolarité et a pu réussir son baccalauréat. Elle poursuit un suivi psychiatrique en libéral. La tolérance du traitement par lithium est bonne.

8. Discussion

Ce cas clinique de trouble bipolaire de type I nous montre l'intérêt d'une évaluation pharmacogénétique précoce. La patiente présentait en effet une duplication du *CYP2D6* et l'évolution est favorable après adaptation thérapeutique. Auparavant, 5 psychotropes différents ont été prescrits, sans constater d'efficacité clinique, et impliquant une persistance, voire aggravation de la symptomatologie, une déscolarisation, un impact sur le fonctionnement social et des effets indésirables somatiques (prise pondérale, syndrome extrapyramidal, troubles cognitifs). Par ailleurs, ce cas clinique soulève un autre questionnement : Celui de l'indication des psychotropes chez cette patiente. En effet, les premiers éléments cliniques étaient ceux d'un épisode dépressif caractérisé, résistant à une psychothérapie non médicamenteuse, impliquant la prescription d'antidépresseurs. Cependant, l'évolution de la maladie, nous apporte des symptômes évoquant préférentiellement un trouble bipolaire (contre-indiquant alors les traitements antidépresseurs), et pouvant éventuellement en partie expliquer la pharmacorésistance initiale de la patiente à ces molécules (inefficacité des antidépresseurs sur un trouble bipolaire). Cependant, les deux thymorégulateurs prescrits par la suite se sont tout de même montrés inefficaces sur la symptomatologie de la patiente.

De même que pour le premier cas clinique, l'efficacité du lithium dans ce cas, nous questionne sur la nécessité d'introduire plus précocement cette molécule chez un adolescent présentant une symptomatologie de trouble bipolaire.

Ces deux cas cliniques nous faisant réfléchir sur la problématique de la sous prescription du lithium dans cette population de patients avec symptômes bipolaires.

Enfin, il est décrit que la pharmacorésistance est généralement associée à un phénotype métaboliseur ultrarapide et les effets indésirables sont plus généralement retrouvés chez les patients métaboliseurs lents [5-7] ; [9-11].

Cependant, les adolescents des deux premiers cas cliniques présentent une anomalie du génotype du *CYP2D6* associée à un phénotype métaboliseur ultrarapide mais également des effets indésirables observés sous les traitements concernés.

Ce constat illustre que la métabolisation des traitements est complexe, et que l'effet (bénéfique ou indésirable) du traitement dépend aussi de la formation et l'accumulation de ses métabolites [27] .

III. Troisième cas clinique : Une adolescente présentant un diagnostic de troubles thymiques avec mises en danger répétées avec pharmacorésistance aux psychotropes.

1. Histoire de la maladie

La patiente 3, âgée de 18 ans, est prise en charge en pédopsychiatrie depuis ses 12 ans, dans un contexte de conflit familial évoluant depuis plusieurs années et de difficulté avec l'autorité maternelle, l'adolescente étant souvent dans l'opposition ou la provocation vis-à-vis de celle-ci. Suite à une tentative de suicide par IMV au paracétamol réactionnelle à une dispute à domicile, la patiente est prise en charge par la pédopsychiatrie de liaison puis à sa sortie par le CMP de secteur. Progressivement, la situation à domicile se détériore, les passages aux urgences pour des actes auto-agressifs (automutilations, fugues, errance), et des TS, sont de plus en plus rapprochées et de plus en plus graves. Les hospitalisations en pédiatrie se multiplient. La scolarité est désinvestie totalement. Ces troubles s'aggravent suite à la diffusion sur les réseaux sociaux de photos d'elle à caractère sexuel. Une prise en charge en structure de réhabilitation socio-éducative est faite à deux reprises mais mise en échec par des TS, malgré une majoration du traitement psychotrope. Une hospitalisation en service temps plein de pédopsychiatrie est alors mise en place en relai. Les différents projets de sortie organisés avec étayage, se soldent par des comportements suicidaires (tentative de défenestration, strangulation, ingestion de shampoing ou de solution hydroalcoolique...). Les retours à domicile qui aboutissent, impliquent un retour aux urgences 48 heures après, avec des passages à l'acte auto-agressifs graves nécessitant pour certains des séjours en réanimation. Un bilan organique est réalisé et ne retrouve pas d'anomalie notable. Les différents traitements psychotropes introduits depuis le début de sa prise en charge et leurs adaptations posologiques s'avèrent inefficaces. L'adolescente a dû être hospitalisée à 19 reprises en 2,5 ans. Pendant les différentes hospitalisations, elle montre un besoin constant de réassurance et peut solliciter plusieurs fois par jour un entretien psychiatrique sans motif particulier, et au cours duquel elle est passive. On note pour certaines hospitalisations des éléments dépressifs avec ralentissement psychomoteur, des troubles des conduites instinctuelles. Pour d'autres hospitalisations, elle se présente plus sur un versant d'agitation psychomotrice, avec des passages à l'actes auto- ou hétéro-agressifs sur un mode impulsif et des troubles des conduites alimentaires avec alternance de phase d'anorexie ou de

boulimie. Les automutilations et TS sont fréquentes pendant les hospitalisations (scarifications, pendaison, menace de défenestration, ingestion de produit toxique...).

2. Biographie, Histoire de vie

Au niveau familial : Les parents sont divorcés depuis ses 8 ans. La patiente est fille unique et vit avec sa mère et son beau-père qu'elle investit peu. Elle voit son père un week-end sur deux et la moitié des vacances scolaires.

Au niveau scolaire : La patiente est en difficulté depuis son entrée au collège. Elle a d'ailleurs changé à 3 reprises d'établissements en 3 ans. Décrite comme bonne élève, elle ne manifeste plus aucun intérêt pour sa scolarité.

3. Antécédents

Au niveau des antécédents personnels, on note la survenue d'une puberté précoce à 9 ans, et une consommation de cannabis occasionnelle. On ne retrouve pas de retard dans les acquisitions. Au niveau familial, on note chez le père une dépendance alcoolique et des symptômes dépressifs.

4. Historique des traitements de fond prescrits :

Psychotropes	Posologie/j	Durée	Effets
sertraline *	50mg	6 mois	Résistance
escitalopram *	10mg	4 mois	Résistance
aripiprazole *	30mg	8 mois	Résistance
quétiapine *	400mg	8 mois	Résistance et effets indésirables (sédation, syndrome extrapyramidal)
lithium	800mg	8 mois	Arrêt suite à une TS par IMV au lithium
Associations thérapeutiques			
escitalopram – aripiprazole			

* : médicaments métabolisés par CYP2D6 totalement ou partiellement.

5. Clinique

L'adolescente présente une labilité thymique, la thymie fluctuant entre des phases de tristesse intense, menant à des tentatives de suicide et d'autres plus exaltées impliquant également des mises en danger (fugues ou conduite sexuelles à risques). On retrouve une

impulsivité, une instabilité émotionnelle et affective menant fréquemment à des passages à l'acte auto ou hétéro-agressifs. La patiente présente des crises d'angoisse répétées, sans objet véritable, contrastant avec des attitudes de bien-être apparent et de toute puissance. On ne retrouve pas d'élément délirant ni dissociatif.

A ce tableau s'ajoute un trouble du comportement alimentaire alternant entre des phases boulimiques avec conduite de purge et des phases d'anorexie restrictive pure avec une perte pondérale importante (moins 10 kg en 3 mois).

Au niveau diagnostique, une Kiddie-SADS-PL retrouve un trouble bipolaire de type I, un trouble oppositionnel avec provocation, un trouble des conduites, un trouble dépressif persistant (passé).

Aussi, la prise en charge en hospitalisation se révèle complexe. L'adolescente se décrit dans l'incapacité à gérer le différé et la frustration. En recherche permanente des limites, elle attaque souvent le cadre de l'hospitalisation, avec des passages à l'actes auto- ou hétéro-agressifs itératifs, sur un mode très impulsif. Les entretiens qu'elle réclame fréquemment n'ont qu'une fonction anxiolytique de courte durée. Les émotions sont en « tout ou rien » pour l'adolescente, impliquant des débordements souvent générés par des difficultés relationnelles (père, mère, relations amoureuses...). Ils mènent à une agitation psychomotrice avec auto- et hétéro-agressivité majeure (morsures, coups), nécessitant de nombreux passages en chambre d'apaisement avec contentions physiques. La capacité d'élaboration est faible au décours, l'adolescente peut dire rechercher un cadre contenant. Elle arrive progressivement à demander d'elle-même la chambre d'apaisement dans des moments d'angoisse importante avant même un éventuel passage à l'acte. L'adolescente teste la relation à l'autre à plusieurs reprises. Elle peut investir de manière très fusionnelle certains soignants avec lesquels elle peut se montrer très adhésive tandis qu'avec d'autres elle se montre très rejetante voir hétéro-agressive. Les différentes permissions se soldent souvent par des TS au domicile avec retour en urgence sur le service, voire hospitalisation en réanimation.

Elle décrit alors un sentiment d'impasse thérapeutique, et les traitements comme « sans effet ». L'âge de la majorité approchant, elle peut dire en avoir peur, avec toute l'ambivalence qui caractérise sa symptomatologie.

Devant la pharmacorésistance de cette adolescente, une analyse pharmacogénétique est effectuée, afin de rechercher des anomalies génétiques du CYP2D6 pouvant expliquer cette pharmacorésistance aux psychotropes [23].

6. Résultats de l'analyse pharmacogénétique [23] :

Génotypage du CYP2D6 normal → métaboliseur rapide. Le résultat n'explique pas la pharmacorésistance de la patiente aux psychotropes

7. Évolution clinique à ce jour :

La patiente est majeure depuis peu, l'hospitalisation pédopsychiatrique a pris fin récemment et de manière très progressive : hospitalisation temps plein avec permissions, puis séquentielle, puis sortie d'hospitalisation avec suivi ambulatoire, puis relai CMP adulte. La thymie est toujours fluctuante avec des périodes de tristesse intense impliquant des scarifications voire phlébotomies et des passages aux urgences adultes dans ce contexte. Un projet de formation et d'insertion professionnelle à la mission locale se met en place.

8. Discussion

Ce cas clinique nous illustre que la pharmacorésistance est complexe, et non liée uniquement au métabolisme du CYP2D6. Pour cette adolescente, le diagnostic semble également complexe, associant des éléments cliniques de trouble bipolaire ou de trouble thymique type épisode dépressif caractérisé avec passages à l'acte suicidaires répétés. Pour autant, les thymorégulateurs prescrits n'ont pas eu d'efficacité clinique, de même pour les traitements antidépresseurs.

Se posent ici plusieurs questions : la première étant celle de la réalité du diagnostic clinique DSM et de l'efficacité attendue des psychotropes sur les troubles exprimés dans ce cadre diagnostic. En effet, bien que l'âge de la patiente ne nous permette pas d'évoquer pleinement ce diagnostic, les éléments cliniques peuvent nous faire évoquer un trouble de personnalité type borderline ou état limite. Comme décrit dans le cas clinique n°1, face à un tel diagnostic, Il ne s'agit pas de réelle pharmacorésistance de la patiente vis-à-vis des psychotropes, mais du trouble vis-à-vis des psychotropes. Le second questionnement étant celui d'une autre étiologie pour expliquer cette pharmacorésistance. En effet, le devenir du médicament dépend de plusieurs facteurs : de l'absorption intestinale de la molécule, de sa distribution dans l'organe cible, du métabolisme (souvent hépatique par CYP450) de ce traitement, puis de l'élimination de ce traitement [27-28] , comme l'illustre la figure 1.

Au-delà de la pharmacorésistance, le cas de cette adolescente illustre la difficulté de prise en charge face à des cas cliniques complexes et comorbides, impliquant de très nombreuses hospitalisations ainsi que des ruptures avec le milieu social, familial et scolaire. Cette impasse thérapeutique nous questionne sur notre pratique.

Enfin, ce cas clinique montre que la prise en charge de nos patients ne peut se concentrer sur un seul axe thérapeutique. Rappelant l'importance d'associer plusieurs types de prises en charge pour améliorer le pronostic et la qualité de vie de nos patients. L'abord pharmacologique ne suffit évidemment pas.

Conclusion :

Cette présentation de cas clinique a permis d'appréhender la problématique de la pharmacorésistance en pédopsychiatrie et son lien avec la pharmacogénétique. La pharmacorésistance reste un mécanisme complexe, et multifactorielle ne dépendant pas que d'un seul acteur. Cette pharmacorésistance prend en compte l'indication réelle d'un traitement psychotrope vis-à-vis d'un diagnostic, la métabolisation du traitement et ses différentes étapes et intervenants (de l'absorption intestinale de la molécule, à l'élimination du traitement en passant par la distribution à l'organe cible et le métabolisme du traitement par les différents CYP...). Elle doit tenir compte également de l'environnement du patient sous psychotropes : les autres molécules, les événements de vie, ainsi que la prise en compte perpétuelle que les enfants et adolescents sont en constante évolution et que la clinique de leur pathologie l'est également. Beaucoup de ces éléments ne sont pas mesurés par un seul génotypage.

Les deux premiers cas cliniques nous montrent le bénéfice pour le patient pharmacorésistant d'une réadaptation thérapeutique après la découverte d'une anomalie fonctionnelle du *CYP2D6*, ici une duplication du gène ayant comme conséquence une métabolisation ultra-rapide des médicaments métabolisés par cette voie, ce qui est le cas pour la majorité des psychotropes utilisés en pédopsychiatrie.

L'exploration du métabolisme individuel, en particulier par génotypage du *CYP2D6*, devrait être envisagée dans le cadre du bilan complémentaire pour les patients pharmacorésistants en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Il ne faut cependant pas perdre de vue qu'ici le résultat du génotypage n'a pas pu être corrélé au dosage plasmatique des psychotropes prescrits. Bien que pas toujours en rapport avec l'effet du traitement [25, 29-30], ces dosages auraient pu apporter des éléments supplémentaires pour mieux comprendre la pharmacorésistance et les effets secondaires constatés chez ces trois patients.

Enfin, les différents cas cliniques - notamment le dernier - nous montrent que la pédopsychiatrie n'en reste pas moins une spécialité complexe, dont les problèmes de résistance thérapeutique ne peuvent s'expliquer uniquement par des anomalies pharmacogénétiques et que l'approche thérapeutique ne peut être uniquement pharmacologique.

Remerciements :

L'étude est associée au protocole « Médecine Personnalisée : Recherche d'anomalie Pharmacogénétiques chez l'enfant et l'adolescent avec Pharmaco-résistance aux Psychotropes (M4P) », financé dans le cadre d'un Appel Offre Interne (AOI 2016) des Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU Lenval [23].

Références bibliographiques :

1. Menard M-L, Askenazy F, Auby P, Bonnot O, Cohen D. Améliorer la surveillance de la tolérance pédiatrique des antipsychotiques en France. Arch Pédiatrie. janv 2015;22(1):92-7.
2. Cohen D. Les antipsychotiques atypiques chez l'adolescent : quels enjeux pour l'avenir ? L'Encéphale. 1 sept 2011;37(4, Supplement 4):H15-7.
3. AFSSAPS. Le bon usage des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent. Mise au point. Janvier 2008. ANSM.
https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=AFSSAPS.+Le+bon+usage+des+antid%C3%A9presseurs+chez+l%E2%80%99enfant+et+l%E2%80%99adolescent.+Mise+au+point.+Janvier++2008.+ANSM.++http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/++ed7152def72a8978b38d4c32fc49b6e9.pdf&ie=UTF-8&oe=UTF-8
4. Vieta E, Colom F. Therapeutic options in treatment-resistant depression. Annals of Medicine. 1 nov 2011;43(7):512-30.
5. Samalin L, Guillaume S, Courtet P, Abbar M, Lancrenon S, Llorca P-M. [French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology task force. Formal consensus for the treatment of bipolar disorder: an update (2014)]. Encephale. févr 2015;41(1):93-102.
6. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Uchida H, Rajji TK, Graff-Guerrero A, et al. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review and recommendation. Psychiatry Research. 15 mai 2012;197(1):1-6.
7. Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia. :24.
8. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression [Internet]. [cité 31 août 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143770.pdf

9. Trevino K, McClintock SM, McDonald Fischer N, Vora A, Husain MM. Defining treatment-resistant depression: a comprehensive review of the literature. *Ann Clin Psychiatry*. août 2014;26(3):222-32.
10. Table des interactions 2017 [Internet]. Disponible sur: [https://www.hugge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie et toxicologie cliniques/a5 cytochromes 6 2.pdf](https://www.hugge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf)
11. [https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
12. Zanger U, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6 : overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn- Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004 ; 369 : 23-37.
13. Kawanishi C, Lundgren S, Agren H, Bertilsson L. Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse. A pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 2004 ;59 :803-7
14. Nussbaum L, Grădinaru R, Andreescu N, Dumitrascu V, Tudor A, Suci L, Tefănescu R, Puiu M. The response to atypical antipsychotic drugs in correlation with the CYP2D6 genotype: clinical implications and perspectives. *Farmacia*, 2014 ; 62 :1191-201
15. Youngster I, Zachor DA, Gabis LV, Bar-Chaim A, Benveniste-Levkovitz P, Britzi M, et al. CYP2D6 genotyping in paediatric patients with autism treated with risperidone: a preliminary cohort study. *Dev Med Child Neurol* 2014 ;56 :990-4
16. Sallee FR, Devane CL, Ferrell RE. Fluoxetine-Related Death in a Child with Cytochrome P-450 2D6 Genetic Deficiency. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000 ;10 :27-34.
17. Butwicka A, Krystyna S, Retka W, Wolańczyk T. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent with CYP2D6 deficiency. *Eur J Pediatr* 2014 ;173 :1639-42
18. Prows CA, Nick TG, Saldaña SN, Pathak S, Liu C, Zhang K, et al. Drug-metabolizing enzyme genotypes and aggressive behavior treatment response in hospitalized pediatric psychiatric patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009 ;19 :385-94

19. Almoguera B, Riveiro-Alvarez R, Lopez-Castroman J, Dorado P, Vaquero-Lorenzo C, Fernandez-Piqueras J, et al. CYP2D6 poor metabolizer status might be associated with better response to risperidone treatment. *Pharmacogenet Genomics* 2013 ;23 :627-30
20. Thümmler S, Dor E, David R, Leali G, Battista M, David A, et al. Pharmacoresistant Severe Mental Health Disorders in Children and Adolescent: Functional Abnormalities of Cytochrome P450 2D6. *Front Psychiatry* 2018; 9 :2
21. La pharmacogénétique ou la promesse d'une médecine personnalisée : variations du métabolisme et du transport des médicaments D. Allorge¹ M.-A. Lorient *Ann Biol Clin* 2004, 62 : 499-511
22. Thesaurus des interactions médicamenteuses, ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé Mise à jour Mars 2018, Disponible sur : https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/a90a7e83a649086c46aa73ea1f9e1b56.pdf
23. David A, Fernandez A, Menard M-L, Dor E, Leali G, Maria F, 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*, Mars 2019;67(2):109-17.
- 24 Storelli F, Desmeules J, Daali Y. Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling for the Prediction of CYP2D6-Mediated Gene–Drug–Drug Interactions, *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* (2019) XX, 1–10; doi:10.1002/psp4.12411
- 25 Quaranta S, Dupouey J, Colle R, Verstuyft C. Pharmacogénétique des médicaments antidépresseurs : état des connaissances et des pratiques – recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx). *Thérapie.* 1 avr 2017;72(2):301-9.
26. Fernandez A, Dor E, Menard ML, Askenazy F, Thümmler S. Surdosage en carbamazépine par interaction avec les psychotropes: à propos de deux cas. *Archives de pédiatrie* 2015 ;22 :536-9
27. PHARMACOCINÉTIQUE ET VARIABILITÉ DE RÉPONSE AU MÉDICAMENT, *PHARMACOMédicale.org*

28. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan R. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes : an opportunity for individualized drug treatment. *TIPS* 1999 ; 20 : 342-9.

29. Bertilsson L, Dahl M-L, Dalén P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: Clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* févr 2002;53(2):111-22.

30. Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ, Leucht S, Egger M, Salanti G. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. *The Lancet Psychiatry.* 1 juill 2019;6(7):601-9.

Légende

Figures

Figure 1.

Devenir du médicament : représentation schématique du métabolisme [27]

