



**HAL**  
open science

## Pharmacorésistance et effets secondaires des antipsychotiques associés à un phénotype métaboliseur lent pour le cytochrome P450 2D6 dans un contexte de schizophrénie très précoce : à propos d'un cas clinique

A. David, A. Fernandez, M.-L. Menard, E. Dor, V. Bonnard-Couton, L. Gugenheim, C. Verstuyft, F. Askenazy, S. Thümmeler

### ► To cite this version:

A. David, A. Fernandez, M.-L. Menard, E. Dor, V. Bonnard-Couton, et al.. Pharmacorésistance et effets secondaires des antipsychotiques associés à un phénotype métaboliseur lent pour le cytochrome P450 2D6 dans un contexte de schizophrénie très précoce : à propos d'un cas clinique. *L'Encéphale*, 2020, 46, pp.507 - 508. 10.1016/j.encep.2020.02.004 . hal-03493852

**HAL Id: hal-03493852**

**<https://hal.science/hal-03493852>**

Submitted on 15 Dec 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

# Pharmaco-résistance et effets secondaires des antipsychotiques associés à un phénotype métaboliseur lent pour le cytochrome P450 2D6 dans un contexte de schizophrénie très précoce : à propos d'un cas clinique.

---

*Pharmaco-resistance and side effects of antipsychotics associated with poor metabolizer phenotype for cytochrome P450 2D6 in a context of early-onset schizophrenia: a case report.*

**Alexia DAVID<sup>1</sup>, Arnaud FERNANDEZ<sup>1,2</sup>, Marie-Line MENARD<sup>1,2</sup>,  
Emmanuelle DOR<sup>1,2</sup>, Valérie BONNARD-COUTON<sup>1</sup>, Laurent GUGENHEIM<sup>3</sup>,  
Céline VERSTUYFT<sup>4,5</sup>, Florence ASKENAZY<sup>1,2</sup>, Susanne THÜMMLER<sup>1,2,\*</sup>**

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

<sup>2</sup>Université Côte d'Azur, CoBTek, France

<sup>3</sup>Département Universitaire de Psychiatrie, Hôpital Pasteur, CHU de Nice, 06000 Nice, France

<sup>4</sup>Service de génétique moléculaire, pharmacogénétique et hormonologie, Centre de Ressource Biologie Paris-Sud, Hôpital Bicêtre, Groupe Hospitalier Paris Sud, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France

<sup>5</sup>Université 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

Courriel : [thummler.s@pediatrie-chulenal-nice.fr](mailto:thummler.s@pediatrie-chulenal-nice.fr)

## Lien d'intérêt

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

La schizophrénie à début précoce est une maladie chronique grave représentant un problème de santé public impactant la qualité de vie de nos patients. Elle nécessite souvent une prise en charge pharmacologique. Cependant, certains patients présentent une pharmaco-résistance et/ou de nombreux effets indésirables (1-2). Les antipsychotiques les plus fréquemment prescrits et ayant l'AMM en population pédiatrique, tels que la Rispéridone et l'Aripiprazole, sont métabolisés par le cytochrome P450 2D6 (3-4). Les anomalies génétiques fonctionnelles du *CYP2D6* (p. ex. duplication, délétion, ou certains polymorphismes) définissent différents phénotypes : métaboliseurs ultrarapide (inefficacité), intermédiaire ou lent (effets indésirables) (5). Ce cas clinique illustre l'impact d'une anomalie pharmacogénétique type phénotype métaboliseur lent pour CYP2D6 sur l'évolution et le retentissement d'une schizophrénie précoce traitée par antipsychotiques.

## Observation

L'adolescente, âgée de quinze ans présente un diagnostic de schizophrénie très précoce. Elle est suivie en pédopsychiatrie depuis ses six ans dans un contexte de difficultés relationnelles avec ses pairs et présente un retard dans l'acquisition du langage. Dans les antécédents familiaux nous notons le placement judiciaire de la fratrie et un épisode dépressif caractérisé chez la grand-mère maternelle avec passages à l'acte suicidaires. À treize ans, la patiente est hospitalisée en pédopsychiatrie dans un contexte de syndrome délirant aigu, sans étiologie organique ni toxique, marquant une rupture avec l'état antérieur. Plusieurs traitements antipsychotiques sont successivement instaurés sans efficacité clinique (Rispéridone, Aripiprazole, puis Quétiapine avec Loxapine). De plus, malgré une posologie adaptée, nous notons des effets secondaires invalidants neuromusculaires (syndrome extrapyramidal, dystonies), digestifs (constipation, hyperphagie et prise pondérale majeure) et endocriniens (aménorrhée, galactorrhée). Dans ce contexte, la symptomatologie s'aggrave, impliquant un retentissement socio-scolaire, familial et somatique important. Les hospitalisations sont itératives. La patiente présente un tableau clinique de schizophrénie avec syndrome délirant chronique polythématique (persécution, mystique et mégalomane), de mécanismes multiples (hallucinatoire acoustico-verbal et cénesthésique, intuitif, et interprétatif). L'adhésion est totale, la participation affective intense

allant jusqu'à des mises en danger en réponse à ses convictions délirantes. L'observation clinique retrouve également un syndrome dissociatif intellectuel (diffluence, barrages, rationalismes morbides), comportemental et affectif (sourires immotivés, bizarreries comportementales, ambivalence affective) et un syndrome déficitaire (isolement social, apragmatisme). Dans ce contexte de pharmaco-résistance et effets indésirables, le génotypage du *CYP2D6* retrouve un polymorphisme associé à un phénotype métaboliseur lent (\*4/\*41), pouvant donc expliquer la mauvaise tolérance des antipsychotiques prescrits et partiellement en lien avec la pharmaco-résistance constatée. Un traitement par amisulpride est décidé, évitant le métabolisme par CYP2D6 (métabolisme rénal). Ce traitement est efficace sur la symptomatologie dissociative mais pas sur le syndrome délirant. Des effets secondaires sont rapportés, nécessitant une augmentation très progressive de la posologie de ce traitement. Un traitement par clozapine (métabolisme par CYP1A2, évitant CYP2D6) est alors instauré avec la surveillance nécessaire, permettant un apaisement du syndrome délirant. À trois mois et une posologie de 400 milligrammes par jour, le traitement est arrêté suite à des malaises avec hypotension artérielle et un syndrome extrapyramidal, imputables à un surdosage. Dans ce contexte, et de manière pluridisciplinaire une prise en charge par électroconvulsivothérapie (ECT) associée à un traitement par Olanzapine (métabolisé principalement par CYP1A2, possibilité d'administration IM) est décidée. Vingt-six séances d'ECT (en deux cures) sont effectuées, permettant un certain apaisement psychique et une sortie séquentielle d'hospitalisation, la patiente a alors quinze ans. Le traitement par olanzapine est finalement arrêté devant une hyperprolactinémie impliquant aménorrhée et galactorrhée. La clozapine est alors réintroduite avec surveillance étroite de la clozapinémie, en association avec l'amisulpride, permettant une relative stabilisation de la pathologie.

## Discussion

Ce cas de schizophrénie très précoce sévère et résistante, présentant de nombreux effets indésirables, associés à un phénotype métaboliseur lent du CYP2D6, illustre l'intérêt d'une évaluation pharmacogénétique. L'analyse ayant permis de faire évoluer la prise en charge médicamenteuse en évitant la prescription de molécules métabolisées par CYP2D6. Les traitements instaurés par la suite, peu ou non métabolisés par CYP2D6 associés au traitement non-pharmacologique (ECT) ont permis une stabilisation clinique avec un contrôle des effets secondaires. Cependant, la pharmaco-résistance observée chez cette patiente ne peut uniquement être expliquée par l'anomalie pharmacogénétique. Le métabolisme individuel des médicaments est complexe et dépend aussi de celui de ses métabolites (6). Il repose, au-delà du CYP2D6, sur d'autres gènes du CYP450, du transporteur de la molécule

et du récepteur de l'organe cible (5). Enfin, l'évolution des pathologies psychiatriques dépend aussi de prises en charge non médicamenteuses.

Ainsi, les anomalies pharmacogénétiques du CYP450 pourraient concerner d'autres enfants ou adolescents présentant des pathologies mentales sévères et être en lien avec leur pharmaco-résistance ou leur tolérance aux psychotropes. Des études complémentaires restent nécessaires pour étudier ce lien (7-8).

## Bibliographie

(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) Menard M-L, Thümmler S, Giannitelli M, Olliac B, Bonnot O, Cohen D, et al. Incidence of adverse events in antipsychotic-naïve children and adolescents treated with antipsychotic drugs: a French multicentre naturalistic study protocol (ETAPE). BMJ Open. 1 avr 2016;6(4):e011020.

(3) 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%20et%20toxicologie%20cliniques/a5%20cytochromes%206%202.pdf)

(4) Van der Weide J, Hinrichs JW. The Influence of Cytochrome P450 Pharmacogenetics on Disposition of Common Antidepressant and Antipsychotic Medications. Clin Biochem Rev 2006 ;27 :17-25.

(5) Allorge D, Lorient MA. La pharmacogénétique ou la promesse d'une médecine personnalisée : variations du métabolisme et du transport des médicaments. Ann Biol Clin (Paris) 2004 ;62 :499-511

(6) Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. The Lancet 2006;368:704.

(7) David A, Fernandez A, Menard M-L, Dor E, Leali G, Maria F, et al. Pharmaco-résistance aux psychotropes et anomalies pharmacogénétiques du cytochrome P450 2D6 : vers une médecine personnalisée en pédopsychiatrie, présentation d'un protocole de recherche. Neuropsychiatr Enfance Adolesc [Internet]. 28 janv 2019 [cité 1 févr 2019]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0222961718301880>

(8) Thümmler S, Dor E, David R, Leali G, Battista M, David A, et al. Pharmacoresistant Severe Mental Health Disorders in Children and Adolescents: Functional Abnormalities of Cytochrome P450 2D6. Front Psychiatry [Internet]. 24 janv 2018 [cité 31 août 2018];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5810290/>