



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Intérêt des tests pharmacogénétiques en psychiatrie à travers l'exemple du
génotypage cytochromique.**

Présentée et soutenue publiquement le 04 Juillet 2018 à 16 heures
au Pôle Formation
Par Maxime Moreau

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Cottencin

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Thomas

Monsieur le Docteur Amad

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Oureib

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs

« Il faut s'entendre sur le mot réussir. Moi, je crois qu'on ne réussit qu'une seule chose, on réussit ses rêves. On a un rêve et on essaye de bâtir, de structurer ce rêve. Alors dans ce sens-là, il est exact que j'ai travaillé pour réussir mon rêve. Finalement, on raconte ce que l'on rate, on raconte ce qu'on n'arrive pas à faire. C'est un phénomène de compensation. Et j'ai voulu réussir ce phénomène de compensation. Et j'ai dû travailler beaucoup pour cela, bien évidemment. Car je suis convaincu d'une chose : le talent, cela n'existe pas. Le talent, c'est avoir l'envie de faire quelque chose. Je prétends qu'un homme qui, tout à coup, rêve de manger un homard, a le talent de manger ce homard dans l'instant, de le savourer convenablement. Avoir envie de réaliser un rêve, c'est le talent. Et tout le reste, c'est de la sueur. C'est de la transpiration, c'est de la discipline. Je suis sûr de cela. L'art, moi, je ne sais pas ce que c'est. Les artistes, je ne connais pas. Je crois qu'il y a des gens qui travaillent à quelque chose et qui travaillent avec une grande énergie. L'accident de la nature, je n'y crois pas. Pratiquement pas. »

Jacques Brel, 1971

Table des matières

• RESUME	1
• INTRODUCTION.....	2
• Partie 1 : pharmacologie medicale.....	5
I. Principe de base de l'action du médicament	5
1) Mécanismes d'action.....	5
2) Les récepteurs.....	6
II. Interaction médicament-récepteur	8
1) Liaison des médicaments aux récepteurs.....	8
a. Introduction.....	8
b. Données théoriques de la liaison ligand-récepteur	8
2) Les molécules agonistes	10
a. Agoniste pur	11
b. Agoniste partiel	11
c. Notion de puissance et d'efficacité	12
3) Les molécules antagonistes	13
a. Définition.....	13
b. Antagonistes compétitifs	13
c. Antagonistes irréversibles.....	15
d. Antagonistes non compétitifs	15
e. Antagonistes chimiques	16
f. Antagonistes physiologiques.....	16
g. Antagonistes inverses (ou agonistes inverses).....	17
h. Association agoniste complet et agoniste partiel	18
4) Récepteur en réserve	18
5) Notions de tachyphylaxie, de tolérance et de résistance.....	20
a. La tachyphylaxie	20
b. La tolérance	20
c. La résistance.....	21
III. Absorption, distribution et excrétion des médicaments.	21
1) L'absorption	22
a. La voie d'administration.....	22
b. Modalités d'absorption.....	23
c. Facteurs modulant l'absorption	23
d. La biodisponibilité : définition.....	24
e. La biodisponibilité : facteur quantitatif	26
f. La biodisponibilité : facteur vitesse	29
2) Distribution	30
a. Fixation aux protéines plasmatiques	30
b. Distribution tissulaire.....	32
c. Volume de distribution	34
d. Autres facteurs influençant la distribution	35
3) Excrétion.....	35
a. Excrétion rénale.....	36
b. Excrétion hépatique.....	36

c.	Autres voies d'excrétion	37
4)	Quantification de l'élimination d'une molécule	37
a.	La clairance	37
b.	Coefficient d'extraction	38
c.	Clairance hépatique	39
d.	Clairance rénale	40
e.	La demi-vie des molécules médicamenteuses	41
IV.	Métabolisation des médicaments	42
1)	Les réactions de phase 1	43
2)	Les réactions de phase 2	44
3)	Exemple de métabolisation d'une benzodiazépine	45
4)	Exemple de métabolisation la codéine	46
V.	Les cytochromes P450	47
1)	Définition	47
2)	Rôles	48
3)	Structure	48
4)	Génotype	49
5)	Régulation transcriptionnelle des gènes	50
a.	PXR	50
b.	PPAR	51
c.	CAR	52
6)	Familles	52
a.	Famille CYP1	53
b.	Famille CYP2	54
c.	Famille CYP3	55
7)	Exemple de cytochromes	56
a.	CYP3A4	56
b.	CYP2D6	57
c.	CYP2C9	58
d.	CYP1A2	59
VI.	Facteurs influençant le métabolisme	59
1)	L'âge	60
a.	Chez l'enfant	60
b.	La personne âgée	61
2)	Les pathologies	62
a.	Insuffisance rénale	62
b.	Insuffisance hépatique	63
3)	Le polymorphisme génétique (exemple du CYP2D6)	64
a.	Les métaboliseurs lents	65
b.	Les métaboliseurs intermédiaires	65
c.	Les métaboliseurs bons	65
d.	Les métaboliseurs ultra-rapides	66
e.	Exemple de la sparteine	66
4)	L'induction enzymatique	67
a.	Définition	67
b.	Conséquences pharmacologiques	68
c.	Conséquences cliniques	68
d.	Exemple d'induction enzymatique	69
5)	L'inhibition enzymatique	71

a.	Définition.....	71
b.	Conséquences pharmacologiques.....	71
c.	Conséquences cliniques.....	72
d.	Exemple d'inhibition enzymatique.....	72
●	Partie 2 : interet de la PHARMACO-GENETIQUE en psychiatrie	74
I.	Introduction sur la pharmacogénétique	74
a.	Introduction.....	74
b.	Techniques d'étude	75
c.	Polymorphisme pharmacocinétique : acétylation	76
d.	Polymorphisme pharmacocinétique : CYP2D6	79
e.	Polymorphisme pharmacocinétique : CYP2C9.....	80
f.	Polymorphisme pharmacocinétique : CYP2C19	81
g.	Polymorphisme pharmacodynamique : SERT	81
h.	Polymorphisme de la P-Glycoprotéine	82
II.	Apport de la génétique aux traitements pharmacologique en psychiatrie	82
1)	Études familiales de « qualité de réponse au psychotropes »	82
2)	Approche pharmacocinétique de la psychopharmacogénétique	84
a.	Acétyleurs rapides et acétyleurs lents.....	84
b.	Cytochrome P450 2D6	85
c.	Gène ABCB1.....	86
3)	Approche pharmacodynamie de la psychopharmacogénétique	87
a.	Polymorphisme génétique du récepteur 5-HT2A	87
b.	Gène du transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR) et efficacité.....	87
c.	Gène du transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR) et tolérance	89
4)	Psychopharmacogénétique et effets indésirables.....	90
a.	Dyskinésie.....	90
b.	Syndrome de Stevens- Johnson.....	90
5)	La pharmacogénétique comme outil pour la prescription personnalisée.....	91
a.	Stratégie thérapeutique pour l'escitalopram.....	91
b.	Utilisation d'un algorithme pharmacogénétique	92
●	PARTIE 3 : INTERET DU GENOTYPAGE DES CYTOCHROMES EN PSYCHIATRIE.....	94
I.	Point de vue clinique	94
1)	Adaptation thérapeutique à l'activité cytochromique.....	94
a.	Patient bipolaire de 62 ans.....	95
b.	Patient psychotique de 32 ans	95
c.	Patient schizophrène de 28 ans	96
2)	Situations cliniques de résistance médicamenteuse (exemple de la clozapine)	97
a.	Introduction.....	97
b.	Description clinique	99
II.	Point de vue pharmacologique	102
1)	Étude <i>in vitro</i> de 22 variants mutants alléliques du cytochrome P450 CYP2D6 avec l'olanzapine.	102
2)	Étude <i>in vivo</i> de l'influence du génotype CYP2D6 et CYP3A5 sur la concentration plasmatique de la rispéridone.....	103
3)	Étude de l'influence du polymorphisme génétique cytochromique sur le métabolisme de l'escitalopram et la réponse au traitement.....	105
a.	Réponse au traitement en fonction des allèles CYP2D6	106
b.	Réponse au traitement en fonction des allèles CYP2C19.....	107

c.	Discussion.....	107
III.	Point de vue pratique.....	108
1)	Coût.....	108
a.	CYP3A4/CYP3A5.....	108
b.	CYP2D6.....	108
c.	CYP1A2.....	108
d.	CYP2B6.....	109
e.	CYP2C9/CYP2C19.....	109
2)	Prélèvement et délai.....	109
a.	CYP3A4/CYP3A5.....	109
b.	CYP2D6.....	109
c.	CYP1A2.....	110
d.	CYP2B6.....	110
a.	CYP2C9/CYP2C19.....	110
3)	Où l'envoyer.....	110
4)	Conclusion.....	111
•	PARTIE 4 : VERS l'émergence de recommandations pharmacogénétiques.....	112
I.	Introduction.....	112
II.	Recommandation HAS pour la pratique.....	113
1)	Prise en charge des personnes.....	113
2)	Prise en charge des analyses.....	115
III.	Recommandation pour les antidépresseurs.....	115
1)	Prévention de la iatrogénie.....	117
2)	Optimisation de l'efficacité.....	117
3)	Conclusion.....	118
4)	En résumé.....	120
IV.	Recommandation pour les antipsychotiques.....	120
1)	Phénotype CYP2D6 métabolisateur lent (PM).....	120
2)	Phénotype CYP2D6 métabolisateur ultra-rapide (UM).....	121
3)	En résumé.....	121
V.	Recommandations de la Food and Drug Administration (FDA).	122
VI.	Pour conclure.....	124
1)	Quand suspecter une origine génétique.....	124
2)	Quel(s) examen(s) complémentaire(s) demander.....	125
3)	Comment adapter les posologies.....	125
4)	Ne pas oublier.....	127
•	Conclusion.....	129
•	Bibliographie.....	131
•	Annexes :	137

● **RESUME**

En psychiatrie, les situations cliniques où l'on rencontre un échec thérapeutique ou l'apparition d'effets indésirables ne sont pas rares. Ces données soulèvent une problématique importante qui correspond à la variabilité interindividuelle de la réponse clinique au médicament, en termes d'effets thérapeutiques ou indésirables. Cette variabilité représente un des problèmes majeurs en pratique clinique quotidienne.

Cette variabilité s'explique parfois par des facteurs génétiques qui sont liés dans une large mesure aux différences d'activité des enzymes du cytochrome P450 (CYP) impliquées dans le métabolisme des médicaments. La pharmacogénétique évalue l'implication du génome dans la réponse au traitement. L'objectif est d'augmenter l'efficacité des traitements médicamenteux tout en réduisant la fréquence d'apparition des effets secondaires.

Ceci favorisant ainsi l'adhésion et l'observance thérapeutique du patient et la stabilisation de son état clinique au long cours.

De plus, la réduction des effets indésirables des traitements apporte un bénéfice sur le plan économique, limitant le nombre et la durée des hospitalisations à temps complet.

Cette thèse va discuter de l'intérêt des tests pharmacogénétiques en psychiatrie à travers l'exemple du génotypage cytochromique.

• INTRODUCTION

Les soins psychiatriques sont des soins plurimodaux, dans lesquels interviennent de nombreux professionnels de santé et de nombreuses thérapeutiques, dont la mise en place d'un traitement médicamenteux.

Les prescriptions médicamenteuses se basent sur les caractéristiques des molécules étudiées lors d'essais cliniques.

Les effets cliniques et paracliniques de ces prescriptions médicamenteuses sont censés être fiables et reproductibles.

Parfois, malgré la prescription d'un traitement médicamenteux avec une posologie adaptée, il existe un échec thérapeutique.

Dans d'autres situations, la prescription d'un traitement médicamenteux se complique d'effets indésirables incitant le praticien à modifier sa prescription.

Les situations cliniques où l'on retrouve un échec thérapeutique sont fréquentes.

En effet, il a été retrouvé que seulement 30 à 60% des patients ont une réponse adaptée aux antidépresseurs ou antipsychotiques (1). De même, l'étude STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) a montré une absence de réponse ou une absence de rémission pour 20 à 30% des patients sous antidépresseurs (2).

En ce qui concerne le risque d'effet indésirable, il est également indispensable à prendre en compte lors d'une prescription médicamenteuse. Aux États-Unis, on estime

par exemple que 100 000 décès chaque année sont dus aux effets indésirables médicamenteux (1). La survenue d'effets indésirables graves chez les patients est fréquente, nécessitant l'arrêt et/ou le changement de traitement. Ce risque iatrogène affecte également l'adhérence au traitement du patient, diminuant de manière importante ses chances de succès thérapeutique.

Ces données soulèvent une problématique importante qui correspond à la variabilité interindividuelle de la réponse clinique au médicament, en termes d'effets thérapeutiques ou indésirables. Cette variabilité représente un des problèmes majeurs en pratique clinique quotidienne.

Elle peut s'expliquer par des facteurs environnementaux (interactions médicamenteuses, alimentation, tabac...), des facteurs physiopathologiques, des interactions médicamenteuses.

Par ailleurs, elle peut s'expliquer aussi par des facteurs génétiques (3). Ces derniers peuvent affecter la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments. Ces différences génétiques sont liées dans une large mesure aux différences d'activités des enzymes du cytochrome P450 (CYP) impliquées dans le métabolisme des médicaments (4).

L'utilisation du génome pour évaluer l'implication dans sa réponse au traitement a donné nom à une discipline : la pharmacogénétique.

La psychopharmacogénétique dans l'avenir a comme ambition de se placer comme un instrument d'aide à la prescription (5).

Elle ambitionne dans un premier temps d'envisager une amélioration globale du confort du patient, en augmentant l'efficacité des traitements médicamenteux tout en réduisant la fréquence d'apparition des effets secondaires gênants.

Ceci favorisant ainsi l'adhésion et l'observance thérapeutique du patient et la stabilisation de son état clinique au long cours.

De plus la réduction des effets indésirables des traitements apporte un bénéfice sur le plan économique, limitant le nombre et la durée des hospitalisations à temps complet.

Cette thèse va discuter de l'intérêt des tests pharmacogénétiques en psychiatrie à travers l'exemple du génotypage cytochromique.

Dans **une première partie**, nous reprendrons les rappels des notions fondamentales de pharmacologie en illustrant ces notions par des exemples en psychopharmacologie.

Dans une **seconde partie**, nous étudierons les différents avantages et indications de ces tests pharmacogénétiques.

Dans une **troisième partie**, nous développerons spécifiquement l'intérêt du génotypage cytochromique ainsi que ces limites.

Enfin, dans la **dernière partie**, nous terminerons par décrire les dernières recommandations en termes de pharmacogénétique.

• PARTIE 1 : PHARMACOLOGIE MEDICALE

I.Principe de base de l'action du médicament

1) Mécanismes d'action

La pharmacologie étudie les interactions entre une substance active (médicaments en médecine) et un organisme vivant.

Pour mémoire, on distingue pharmacocinétique et pharmacodynamie.

- **La pharmacocinétique** étudie le devenir de la substance au sein de l'organisme.
- **La pharmacodynamie** étudie l'effet de la substance sur l'organisme.

Il existe différents principes d'action médicamenteuse :

- Pour certains médicaments, l'effet résulte de propriétés physico-chimiques intrinsèques (par exemple, diurétiques osmotiques) (6).
- D'autres médicaments vont quant à eux agir comme un faux substrat et vont inhiber le mécanisme de transport (exemple des anesthésiques locaux inhibant les canaux sodiques).
Ils peuvent également inhiber l'activité enzymatique (exemple de la rivastigmine qui va inhiber l'acétylcholinestérase dans la maladie d'Alzheimer).
- Enfin, pour la plupart des médicaments, le mécanisme d'action est lié à leur fixation sur un récepteur. Ils peuvent exercer une action agoniste ou antagoniste.

La réponse induite par un agoniste implique des mécanismes de transduction dans lesquels peuvent intervenir des seconds messagers (6).

L'interaction du médicament et de son récepteur est modulée selon différents paramètres :

- **L'affinité** représente l'attraction du ligand envers son récepteur, on peut également la définir comme la probabilité qu'un médicament soit lié à son récepteur à un moment donné.
- **L'activité intrinsèque** représente le degré avec lequel le ligand active le récepteur.
- **La sélectivité** représente la capacité d'un ligand à se lier à un type de récepteur. On parle de sélectivité d'interaction.
- **La spécificité** se rapporte au mécanisme biologique. On parle de spécificité d'effet.

2) Les récepteurs

Les récepteurs sont des protéines. Ils sont activés par des ligands (neurotransmetteurs, hormones, médicaments).

Il existe 4 types de récepteurs (6) :

- **Les récepteurs nucléaires** : ils sont constitués de protéines actives résidant dans le noyau cellulaire. Ils modulent l'expression de gènes cibles via des signaux hormonaux.

Exemples de récepteurs: récepteur aux hormones stéroïdiennes, récepteur aux hormones thyroïdiennes, récepteur responsable de l'induction de la transcription des cytochromes P450.

- **Les récepteurs canaux ioniques** : ils sont constitués de plusieurs sous-unités protéiques formant un pore. Ce récepteur, après activation par le ligand, va ouvrir un canal ionique souvent sélectif à un type d'ions. Les canaux ioniques sont notamment retrouvés au niveau des synapses où ils convertissent un ligand chimique présynaptique en une réponse post-synaptique électrique.

Exemples de récepteurs: récepteur pour le GABA, récepteur à la nicotine.

- **Les récepteurs couplés aux protéines G** : ils sont constitués de 7 hélices transmembranaires. Ces récepteurs à la surface cellulaire transmettent le message à des protéines hétéromériques liant le GTP (protéines G). Ces protéines activent d'autres effecteurs (appelés seconds messagers).

Exemples de récepteurs: récepteur de la dopamine, histamine, mélatonine. Mais également les récepteurs muscariniques à l'acétylcholine, ou encore les récepteurs à la FSH, LH, TSH.

- **Les récepteurs liés à l'activité tyrosine kinase** : ils sont constitués de protéines transmembranaires monomériques (à l'exception du récepteur à l'insuline). Lorsque le ligand se lie au récepteur, ce dernier s'autodimérise. Cette autodimérisation provoque l'autophosphorylation de cet homodimère.

Exemples de récepteurs: récepteur à l'insuline, récepteur des cytokines, récepteur des hormones de croissance.

II. Interaction médicament-récepteur

1) Liaison des médicaments aux récepteurs

a. Introduction

La liaison des médicaments aux récepteurs est la première étape de l'interaction du médicament avec son récepteur.

Les molécules sont d'abord attirées par **des forces intermoléculaires** :

- Si le site de réception et la molécule sont adaptés, ce sont les liens hydrogènes et les forces de Van der Waals (6).
- Pour une molécule antagoniste à son récepteur, les molécules se lient via des liaisons covalentes.

b. Données théoriques de la liaison ligand-récepteur

La liaison du ligand au récepteur est une liaison sélective qui déclenche un effet biologique spécifique ou au contraire bloque cet effet.

La liaison ligand-récepteur est une réaction réversible, elle s'étudie selon la loi d'action de masse.

La *liaison*¹ est associée à *Constante cinétique d'association*² . La *séparation*³ du ligand de son récepteur est associé à la *constante cinétique de dissociation*⁴.

¹ $[L] + [R] \rightarrow [LR]$

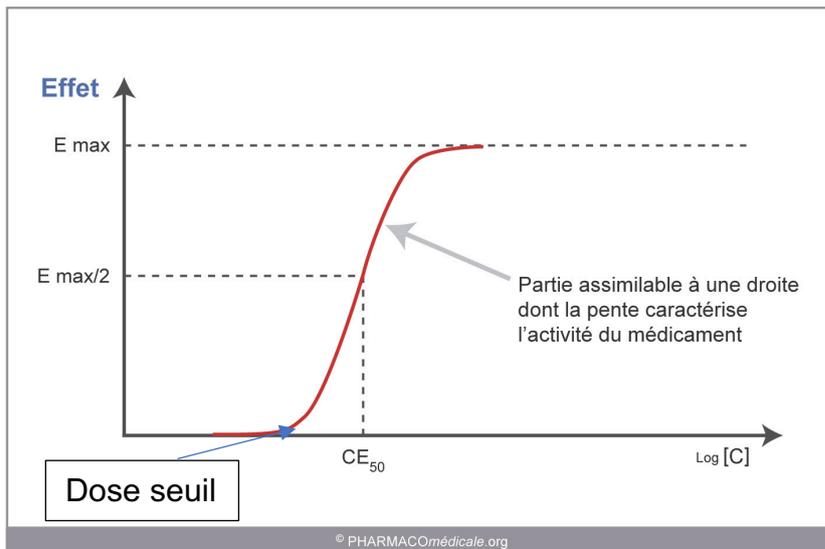
² Constante cinétique d'association : $K+1$

³ $[LR] \rightarrow [L] + [R]$

⁴ Constante cinétique de dissociation : $K-1$

On représente l'association entre la concentration du ligand et l'effet biologique via la courbe concentration/réponse ou courbe dose/réponse.

Figure 1: Relation concentration-effet (courbe dose/réponse)



Elle représente le rapport entre les concentrations moléculaires (en abscisse) et l'effet évalué (en ordonnée).

Cette courbe permet de déterminer 3 paramètres importants :

- **La dose seuil** qui est la dose à partir de laquelle on retrouve un effet.
- **La dose** engendrant l'effet maximal (E_{max})
- **La concentration efficace médiane** (CE_{50}) qui se définit comme la concentration médicamenteuse engendrant une réponse de 50% de l'effet maximal.

Ces deux doses encadrent les doses auxquelles, on retrouvera un effet pharmacologique proportionnel à la dose.

En fonction du ligand, la pente de la courbe sera plus ou moins rapidement ascendante.

Plus la courbe est ascendante et plus l'effet pharmacologique sera important pour une faible augmentation de concentration de ligand.

Il est important de noter qu'une augmentation de concentration de la molécule au-dessus de la dose engendrant l'effet maximum pourra avoir pour conséquence la survenue ou l'augmentation d'effets indésirables (7).

2) Les molécules agonistes

Les molécules agonistes se fixent aux récepteurs et activent ce dernier.

Elles imitent l'action du messenger habituel. Elles peuvent être exogènes ou endogènes.

Par exemple, pour le récepteur nicotinique de l'acétylcholine :

- L'acétylcholine est l'agoniste physiologique des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. C'est l'**agoniste endogène**.
- La nicotine agit comme un agoniste au niveau des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. C'est un **agoniste exogène**.

Chaque agoniste à une **activité intrinsèque** : cette activité correspond à la capacité de l'agoniste à modifier la conformation d'un récepteur et donc à induire une réponse.

La réponse maximale tient compte d'un facteur α propre à chaque agoniste

La réponse maximale obtenue pour un effet pharmacologique varie d'un agoniste à un autre.

a. Agoniste pur

Un agoniste entier ou pur ($\alpha=1$) peut produire l'effet maximal.

Exemple : la méthadone est agoniste pur des récepteurs μ .

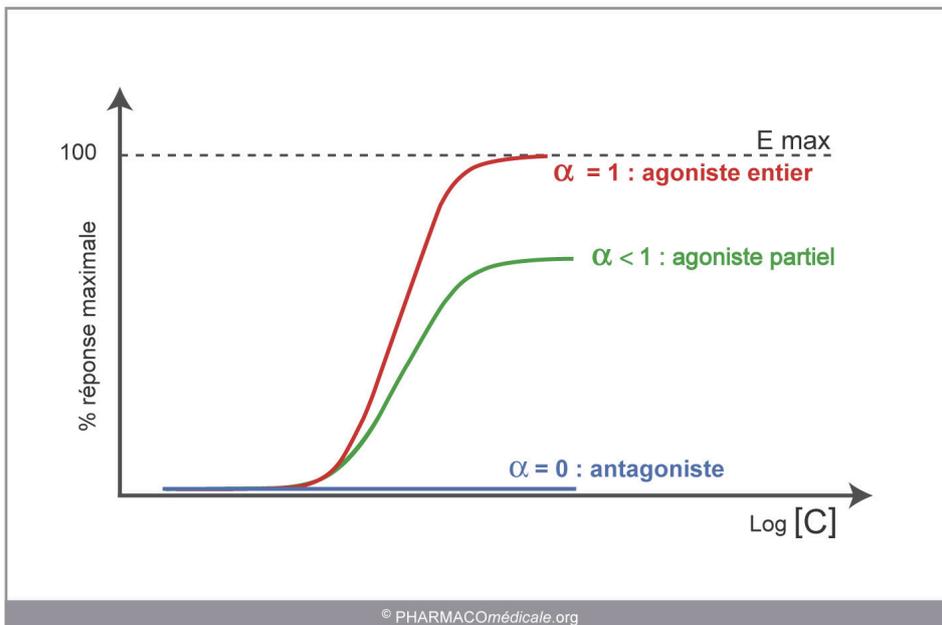
b. Agoniste partiel

Un agoniste partiel ($0 < \alpha < 1$) ne peut pas produire l'effet maximal enregistré par les agonistes entiers de ce même récepteur.

L'effet maximal est donc inférieur à un agoniste entier.

Exemple : l'aripiprazole est un agoniste D2 partiel.

Figure 2 : Activité intrinsèque (α)



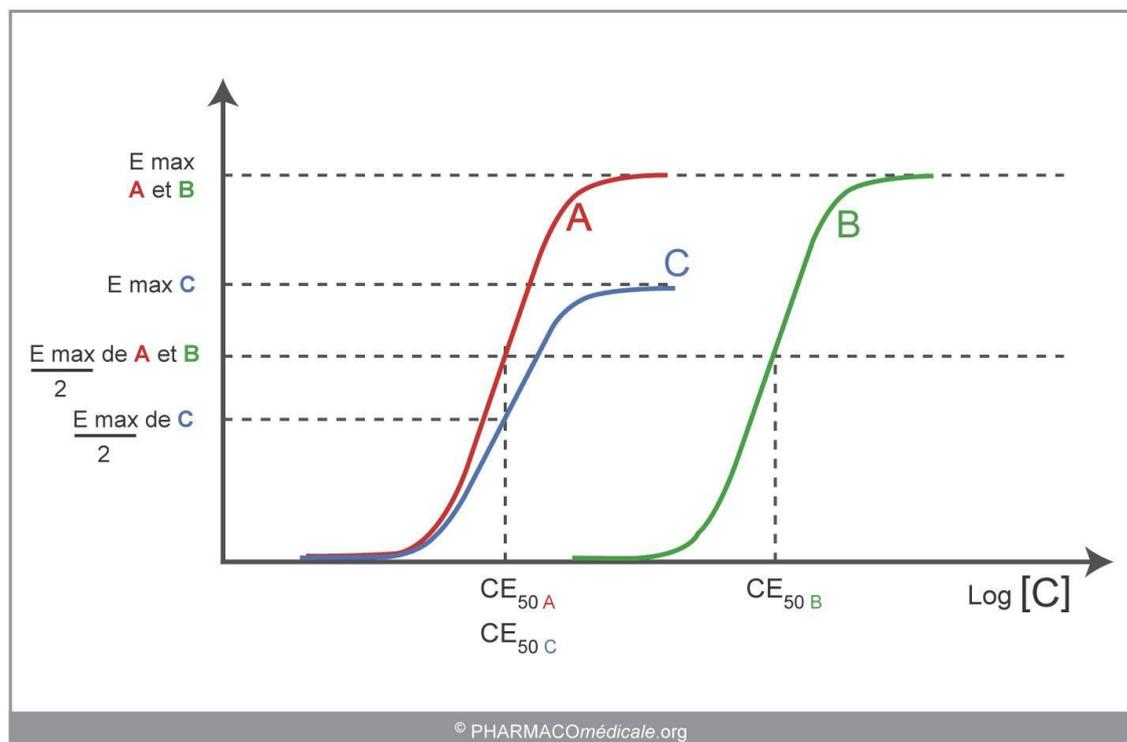
c. Notion de puissance et d'efficacité

La **puissance** correspond à l'affinité d'un agoniste pour son récepteur. Elle est corrélée à la CE50. Plus la CE50 est basse et plus la molécule aura une puissance élevée.

L'**efficacité** représente l'effet pharmacologique (capacité à induire une réponse biologique). **Emax** exprime l'efficacité maximale d'une molécule.

Une molécule peut donc avoir une puissance importante et une efficacité faible et réciproquement.

Figure 3: Comparaison des agonistes



Légende :

- Abscisse : concentration de la molécule (logarithme).
- Ordonnée : Efficacité de la molécule.

Dans cette figure (courbe dose-effet)

- La molécule **A** a une **puissance** plus élevée que la molécule **B**. Cependant, Les molécules **A** et **B** ont une **efficacité** identique.
- La molécule **C** a une **puissance** identique à la molécule **A**. Cependant, l'**activité intrinsèque** de la molécule **C** est inférieure à la molécule **A**.

3) Les molécules antagonistes

a. Définition

Une molécule antagoniste se lie à un récepteur spécifique sans provoquer d'effet mais peut par ce biais bloquer l'action du médiateur endogène en s'opposant à la liaison du médiateur à son récepteur.

On distingue cinq types d'antagonistes : les antagonistes compétitifs, les antagonistes non-compétitifs, les antagonistes irréversibles, les antagonistes chimiques, les antagonistes physiologiques.

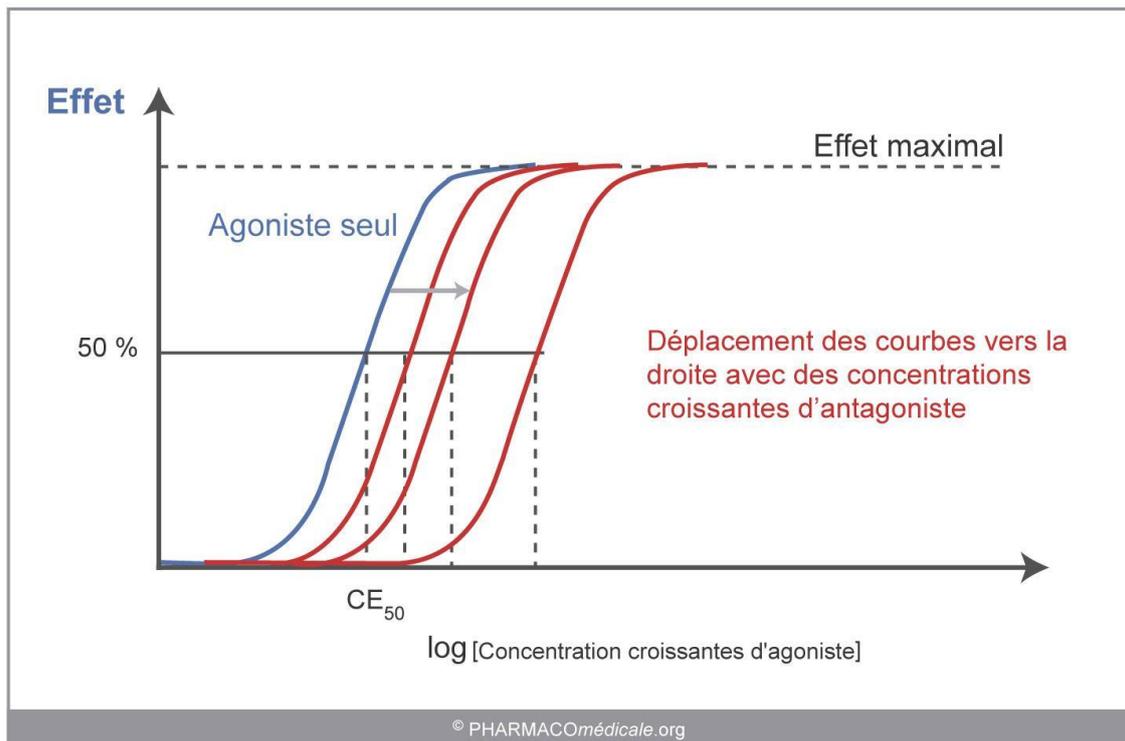
b. Antagonistes compétitifs

Ils se lient de manière **réversible** aux récepteurs. L'antagoniste compétitif se lie sur le même site que le médiateur endogène.

Si l'on souhaite obtenir une réponse tissulaire en présence d'agonistes et d'antagonistes compétitifs, il est nécessaire d'augmenter la concentration d'agoniste. En effet, en augmentant la concentration d'agoniste, on augmente la probabilité de liaison au récepteur.

Lorsqu'il y a présence d'agoniste à haute dose, la courbe dose/réponse se « décale » vers la droite. Ce décalage est caractéristique des antagonistes compétitifs.

Figure 4 : Antagoniste compétitif



Le paramètre permettant de quantifier l'effet d'un antagoniste compétitif est le pA_2 ¹.

La détermination du pA_2 repose sur l'étude de l'effet de plusieurs concentrations d'antagonistes sur une gamme de concentration d'agoniste. Le résultat dépend de la concentration d'antagoniste et de l'affinité de ce dernier pour le récepteur.

Il faut noter que plus le pA_2 est élevé, plus l'affinité de l'antagoniste pour le récepteur est grande.

¹ Le pA_2 est le colog (-log) de la concentration molaire d'antagoniste pour laquelle il faut doubler la concentration d'agoniste pour avoir le même effet.

Par exemple : la naloxone est l'antagoniste pur et spécifique des morphinomimétiques. Elle se fixe sur les récepteurs opioïdes et empêche l'action des agonistes. C'est « l'antidote » des surdosages en morphinique.

Cependant, lorsqu'elle est administrée seule, la naloxone est dépourvue d'effet.

La flumazenil est antagoniste compétitif des benzodiazépines.

c. Antagonistes irréversibles

Ces antagonistes possèdent un effet qui ne variera pas en fonction de l'augmentation de la concentration en agoniste.

Par exemple : la Phénoxybenzamine. En effet, cette molécule se lie de manière covalente aux α -adrénergiques. Ce blocage est utilisé dans le traitement du phéochromocytome.

d. Antagonistes non compétitifs

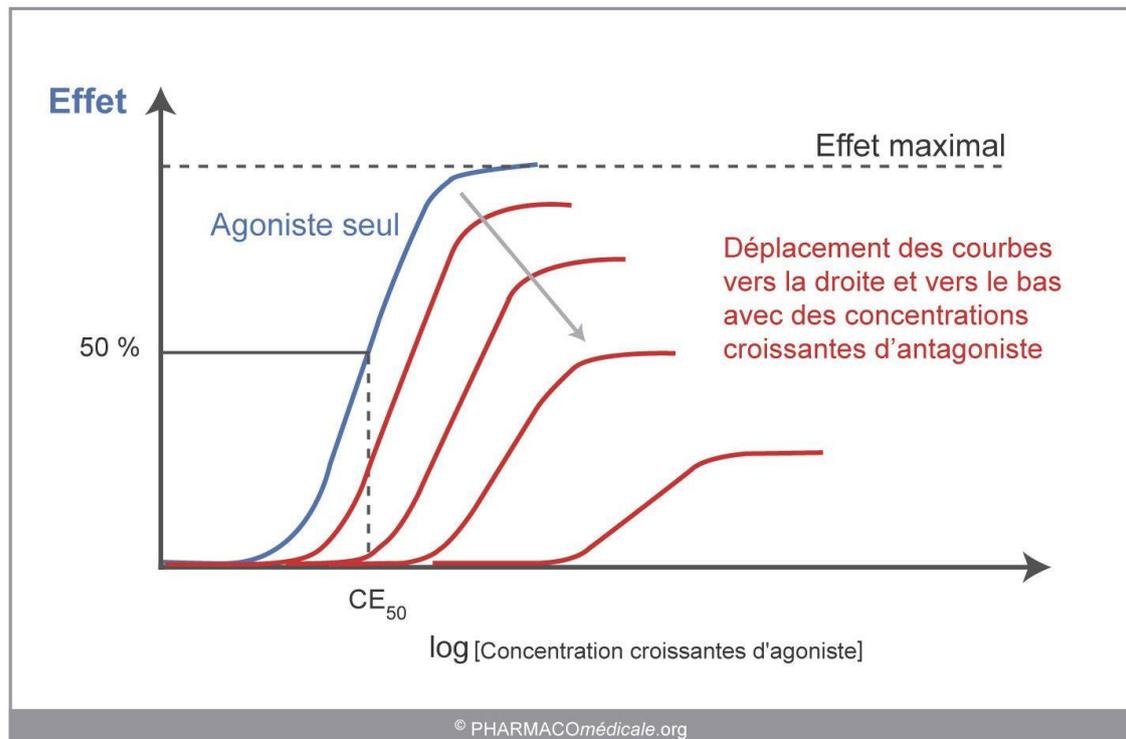
Les antagonistes non compétitifs ne se lient pas directement au site du récepteur prévu pour l'agoniste mais sur un autre site pour prévenir la réponse de l'agoniste.

On parle d'effet allostérique.

On peut citer comme exemple : les agents qui bloquent les canaux calciques

L'antagoniste n'ayant pas d'effet propre, pour évaluer l'effet d'un antagoniste il faut réaliser des courbes dose-réponse de l'agoniste avec des concentrations croissantes d'antagonistes.

Figure 5 : Antagonistes non compétitifs sans récepteurs de réserve



e. Antagonistes chimiques

Ces antagonistes se lient au médicament actif et l'inactivent.

Par exemple, la protamine qui abolit l'effet anticoagulant de l'héparine.

f. Antagonistes physiologiques

Ils sont formés de deux composés dont les effets sont opposés et s'annulent mutuellement.

Par exemple, la prostacycline et la thromboxane A₂ sur l'agrégation plaquettaire.

g. Antagonistes inverses (ou agonistes inverses)

Les antagonistes inverses sont appelés également agonistes négatifs.

Ils se lient aux récepteurs, s'opposent aux effets de l'agoniste et provoquent une réaction cellulaire propre.

Ce qui le différencie des autres antagonistes, c'est la réaction cellulaire propre.

L'agoniste inverse stabilise le récepteur dans une conformation différente de sa conformation constitutive.

Par exemple, les β -carbolines sont des agonistes inverses du site de liaison des benzodiazépines (BZD) des récepteurs GABA-A. En effet, elles se lient au site de liaison des benzodiazépines et diminuent l'ouverture du canal chlore induite par le GABA (8).

Contrairement aux benzodiazépines, les β -carbolines sont anxiogènes, convulsivantes, augmentent le tonus musculaire, elles n'ont pas d'intérêt thérapeutique.

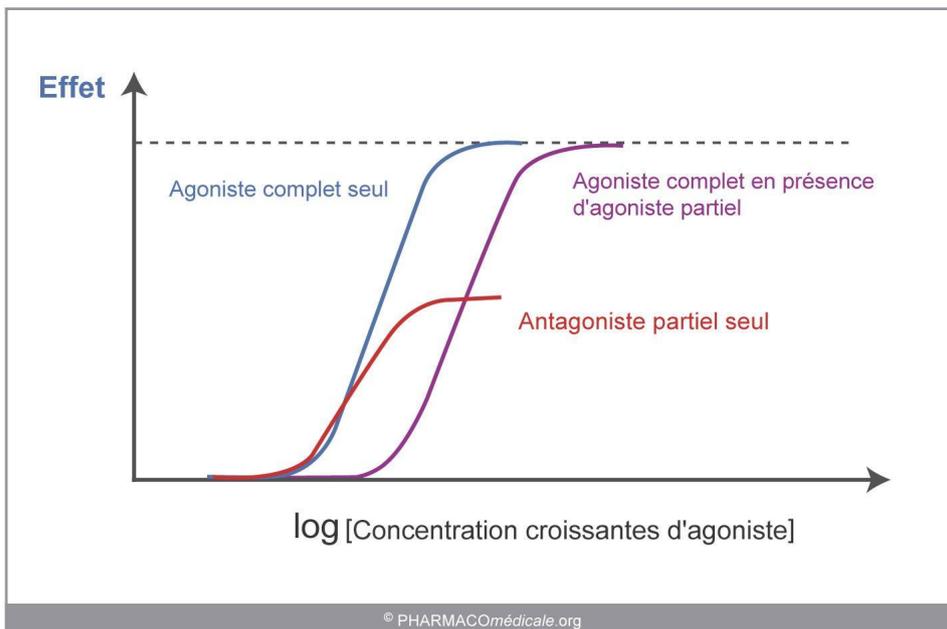
Elles sont responsables des effets psychédéliques retrouvés de l'Ayahuasca ou yagé qui est un breuvage à base de lianes consommées traditionnellement par les chamanes des tribus indiennes d'Amazonie et est utilisé pour sa capacité curative associée aux croyances et pratiques locales.

Plus récemment, le cannabidiol a été identifié comme un agoniste inverse du récepteur GPR12 (récepteur qui modifie la viscoélasticité des cellules cancéreuses). C'est une cible de recherche comme thérapeutique contre les cancers (9) .

h. Association agoniste complet et agoniste partiel

En présence d'un agoniste complet, un agoniste partiel se comporte comme un antagoniste compétitif. La courbe dose réponse se décale vers la droite.

Figure 6 : Interaction agoniste complet-agoniste partiel

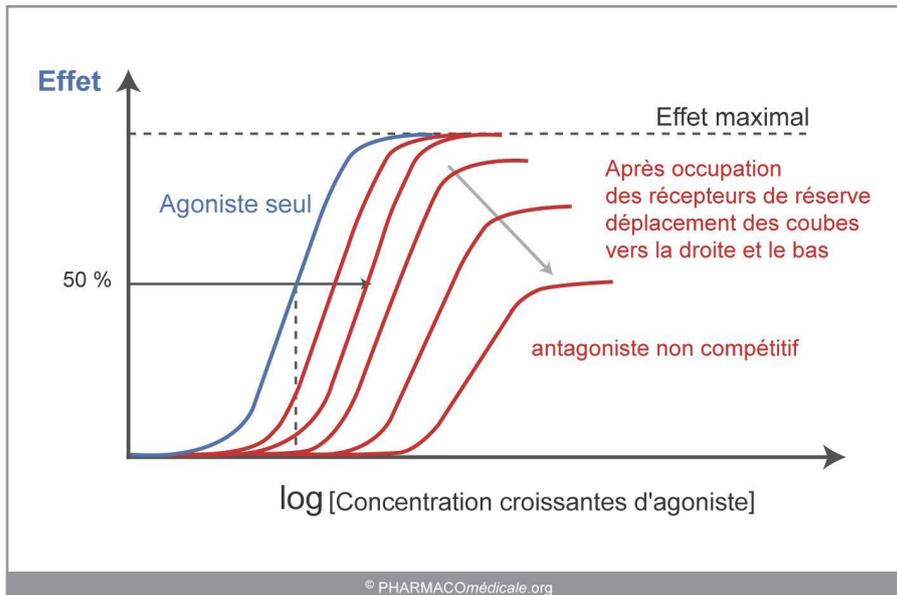


Par exemple : ce phénomène se produit lors de l'association de morphine et de buprénorphine.

4) Récepteur en réserve

Il existe certains tissus pour lesquels les antagonistes irréversibles vont induire un déplacement de la courbe log réponse vers la droite sans pour autant diminuer la réponse maximale.

Figure 7: Antagonistes non compétitifs avec récepteurs de réserve



En effet, parfois la réponse maximale est obtenue après seulement que les ligands se sont liés à uniquement une partie des récepteurs. Dans cette situation, les récepteurs non occupés sont appelés « récepteur réserve ».

Par exemple : les récepteurs CB1 (endocannabinoïdes) associés aux terminaisons des neurones cholinergiques hippocampiques. La stimulation de ces récepteurs dans une proportion de 1/1000 va permettre de réduire de 50% la libération d'acétylcholine et donc perturber la mémoire à court terme. Les récepteurs de réserve permettent d'assurer une réponse pour de faibles concentrations du ligand.

Le THC est le seul principe actif qui se stocke durablement dans les lipides et s'en désorbe au long cours, entretenant une stimulation tonique des récepteurs CB1.

Dans ces conditions, les phénomènes de désensibilisation (down regulation) ne peuvent s'exercer.

5) Notions de tachyphylaxie, de tolérance et de résistance

Lorsqu'une molécule est administrée de façon répétitive, on observe souvent une diminution de l'effet qui est expliqué par les mécanismes ci-dessous.

a. La tachyphylaxie

La **tachyphylaxie** ou **désensibilisation** désigne la diminution rapide des effets d'une substance pharmacologique (en quelques minutes).

Par exemple, le suxaméthonium est un agent dépolarisant qui bloque les transmissions neuromusculaires. Cette substance induit une déformation au niveau des récepteurs et peut induire une désensibilisation.

b. La tolérance

La **tolérance** se rapporte à une diminution plus lente de la réponse (en jours ou semaines).

Par exemple : La morphine, par des mécanismes peu connus diminuent de façon homéostatique progressivement l'effet du médicament.

Une tolérance aux benzodiazépines se développe lors d'une administration répétée : elle s'observe sur les effets hypnotiques en premier lieu puis sur l'effet anxiolytique.

La **tolérance** peut concerner également d'autres médicaments de la même classe pharmacologique : on parle de **tolérance croisée**.

A noter que la tolérance peut se développer pour tous les effets pharmacologiques de la molécule, ou seulement pour une partie des effets : on parle de **tolérance partielle**. Par exemple, l'organisme après une administration chronique de morphine développe une tolérance analgésique et sur la détresse respiratoire, cependant il n'y a pas de tolérance pour les effets myotiques et constipant.

Les classes pharmacologiques pour lesquelles on retrouve le plus de tolérance sont : les analgésiques opioïdes, les benzodiazépines, les α_1 agoniste, β_2 agoniste, les dérivés nitrés.

c. La résistance

La **résistance aux médicaments** est un terme réservé lorsqu'on retrouve une absence totale de réponse à la suite de l'administration de substances chimio thérapeutiques.

Par exemple, les antipaludiques sont des traitements à visée prophylactique qui après administration n'engendrent aucune réponse.

III. Absorption, distribution et excrétion des médicaments.

On distingue 4 étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament :

- **L'absorption**
- **La distribution**
- **La métabolisation**

- **L'excrétion**

L'étape de métabolisation sera revue dans une autre partie car il s'agit de l'étape dans laquelle vont intervenir les cytochromes, qui nous intéressent plus particulièrement ici.

1) **L'absorption**

L'absorption est le processus par lequel une molécule passe de la voie d'administration à la circulation générale.

On retrouve différentes phases dans cette absorption.

a. **La voie d'administration**

- Voie **orale**
- Voie **intraveineuse**
- Voie **sublinguale**
- Voie **rectale**
- Voie **sous-cutanée**
- Voie **cutanée**
- Voie **intramusculaire**
- Voie **nasale** ou **oculaire**
- Voie **inhalisée**
- **In situ** (dans un organe)

b. Modalités d'absorption

Pour passer dans la circulation générale, la molécule doit passer une barrière qui varie en fonction de la voie d'administration.

Par exemple, l'épithélium digestif pour une absorption per os.

Ce passage se fait par différents mécanismes, parmi lesquels on retrouve :

- **La diffusion passive** qui ne consomme pas d'énergie, qui n'est pas saturable, non spécifique et pour laquelle il n'existe pas de compétition.
- **Le transport actif** qui lui consomme de l'énergie, est saturable, est spécifique et pour lequel il existe une compétition.
- **La filtration** (glomérulaire par exemple)
- **Le transport facilité** qui se distingue de la diffusion passive par une vitesse supérieure, non dépendante du gradient de concentration.

c. Facteurs modulant l'absorption

- **La voie d'administration**
- **Les propriétés intrinsèques à la molécule :**
 - Liposolubilité / Hydrosolubilité
 - Propriété chimique : pKa¹ du médicament (en effet, la forme non ionisée est plus facilement absorbable)

¹ Le pKa est défini comme le pH pour lequel un acide se présentera à 50% non ionisé et à 50% ionisé.

- Propriété physique (taille, morphologie de la molécule)
- Forme galénique (influencera la vitesse de dissolution)

- **Les caractéristiques interindividuelles :**

- Les pathologies
- L'âge
- Le pH digestif
- La motilité intestinale
- La vitesse de vidange gastrique

- **Les caractéristiques intra-individuelles :**

- La présence de nourriture dans l'estomac
- La présence d'autres molécules médicamenteuses
- Le rythme circadien
- L'interaction avec d'autres molécules non médicamenteuses (jus de pamplemousse).

d. La biodisponibilité : définition

La biodisponibilité est définie comme la **fraction (ou proportion)** qui atteint la circulation générale sous forme inchangée et la **vitesse** à laquelle elle l'atteint.

On mesure la quantité disponible de façon **indirecte** par la quantité de molécule disponible dans le plasma. En effet il est difficile d'accéder à la circulation porte.

Les mesures se font donc après le premier passage hépatique (10).

→ Si on prend pour exemple : la voie orale.

La quantité de molécule dans la circulation systémique sera dépendante de la quantité de molécule administrée per os, mais aussi tributaire de nombreux processus d'élimination pré-systémique :

- dégradation dans la lumière intestinale
- métabolisation dans les entérocytes
- métabolisation de premier passage hépatique appelé également : « **effet de premier passage hépatique** ». En effet, une partie de la dose absorbée per os sera captée par les hépatocytes.

→ Si on prend pour exemple : la voie intraveineuse.

On évite les processus cités plus haut et on augmente donc la fraction atteignant la circulation générale (la biodisponibilité est dans ce cas de 100%).

A noter que les voies permettant d'éviter l'effet de premier passage hépatique sont :

- la voie sublinguale
- la voie transdermique
- La voie inhalée
- La voie nasale
- La voie intraveineuse.

Il existe 2 facteurs importants à prendre en compte pour évaluer la biodisponibilité qui sont :

- **Le facteur quantitatif : F**
- **Le facteur vitesse**

Il faut par ailleurs prendre en compte l'effet de premier passage hépatique qui permet parfois la transformation d'un médicament en métabolite actif (exemple de la rispéridone qui après premier passage hépatique devient de la 9-hydroxy-risperidone qui est un métabolite qui a une activité pharmacologique similaire).

Il faut noter que mauvaise biodisponibilité n'est pas synonyme de faible efficacité.

Par ailleurs, la faible biodisponibilité est parfois synonyme d'importante variation d'efficacité. En effet, les conséquences d'une variation de la biodisponibilité seront plus importantes si la biodisponibilité de base est faible. Car, on sait que la variation interindividuelle est d'environ 5%.

Un médicament ayant une biodisponibilité de 10 %, peut atteindre 15% ce qui correspond à 50% d'augmentation relative.

e. La biodisponibilité : facteur quantitatif

On distingue la **biodisponibilité absolue** et la **biodisponibilité relative**.

- **La biodisponibilité absolue (F)** est la comparaison entre une forme extravasculaire et la forme de référence (Intraveineuse où $F=1$). On évalue donc la fraction absorbée et l'effet de premier passage hépatique (pour certaine voie d'administration).

Après mesure, on obtient un graphique de la concentration du médicament en fonction du temps.

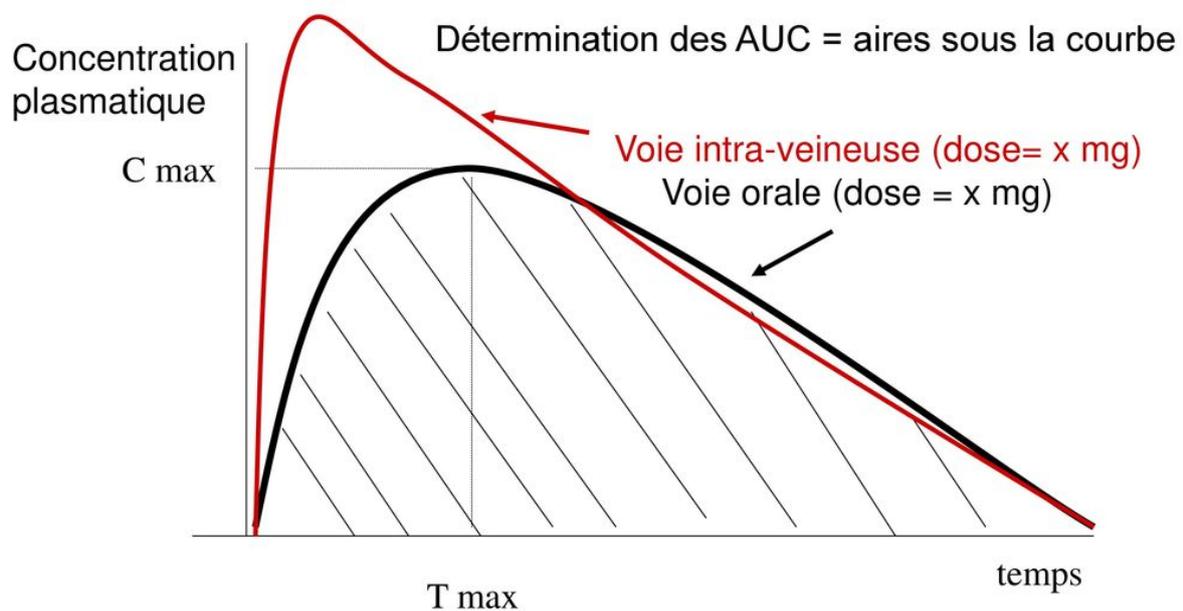
L'aire sous la courbe (AUC) ou surface sous la courbe (SSC) de la molécule étudiée absorbée par une voie est comparée à l'aire sous la courbe correspondant à la voie intraveineuse (biodisponibilité maximale).

La biodisponibilité absolue correspond donc à la formule suivante :

$$F = \frac{AUC \text{ (voie étudiée)}}{AUC \text{ (voie intraveineuse)}} \quad F \in [0 ; 1]$$

L'interprétation de la biodisponibilité absolue est simple, si le résultat est de 0,5 : la moitié de la dose administrée se retrouve dans la circulation générale.

Figure 8 : Biodisponibilité absolue (source : slideplayer.fr)



Biodisponibilité absolue : $F = \text{AUC par voie orale} / \text{AUC par voie iv}$ du même médicament

Ex : 3% 50 % 100%

- **La biodisponibilité relative (F)** est la comparaison entre deux formes différentes. Cependant cette fois-ci, la forme de référence n'est pas la forme intraveineuse.

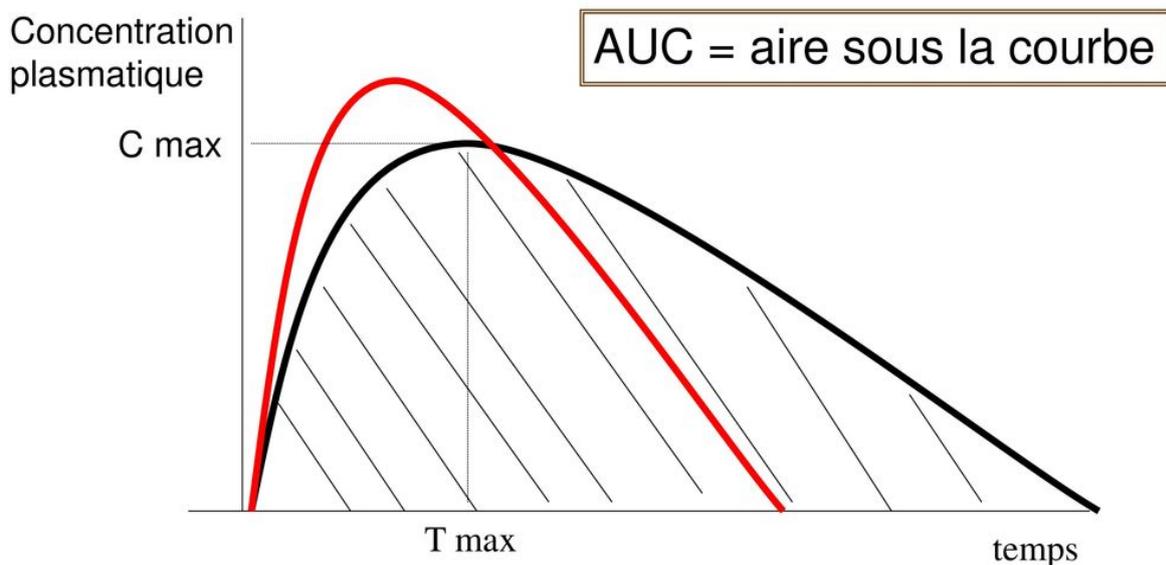
On peut comparer donc 2 voies d'administration différentes.

Parfois on compare la même voie d'administration pour des médicaments avec des galéniques différentes, ou encore on peut comparer à une formulation commercialisée depuis longtemps (par exemple comparaison à un générique).

On compare de la même façon les aires sous la courbe.

F est exprimé en % : $0\% < F < 100\%$.

Figure 9: : Biodisponibilité relative (source : slideplayer.fr)



Biodisponibilité relative :

$$F = \frac{\text{AUC par voie orale du produit testé (ex = générique)}}{\text{AUC par voie orale du produit de référence}}$$

f. La biodisponibilité : facteur vitesse

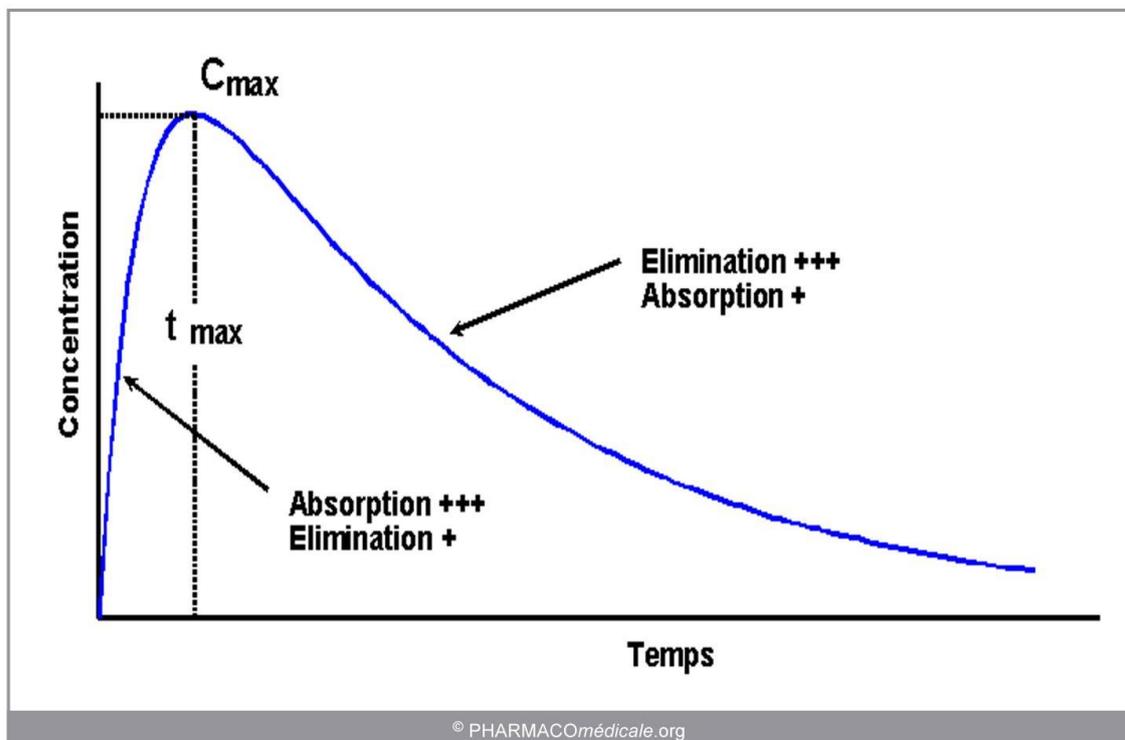
Le **facteur vitesse** est étudié par la constante de vitesse d'absorption K_a .

La constante K_a inclut les variations dues à la forme pharmaceutique et au passage transmembranaire.

Ce facteur peut également être étudié par la concentration maximale (C_{max}) mis en rapport avec le temps pour atteindre cette concentration (T_{max}).

Ce paramètre est prépondérant. En effet la vitesse d'absorption est liée au délai d'action.

Figure 10 : Évolution des concentrations sanguines du médicament après administration extravasculaire



2) Distribution

Après l'absorption, la molécule atteint la circulation systémique et va donc se « distribuer » dans l'organisme.

De nombreux facteurs influencent la distribution plasmatique :

- Fixation aux protéines plasmatiques
- Distribution tissulaire
- Volume de distribution
- Autres facteurs modifiant la distribution

a. Fixation aux protéines plasmatiques

Une partie des molécules médicamenteuses va se lier aux protéines plasmatiques de façon réversible.

A noter que seule la partie libre est active, diffusible, métabolisable et éliminable.

Les molécules vont se fixer à différentes protéines plasmatiques ou directement à des cellules, parmi lesquelles :

- Albumine
- Alpha 1 glycoprotéine active (AAG)
- Lipoprotéines
- Gammaglobulines
- Cellules sanguines (érythrocytes, lymphocytes, leucocytes, plaquettes)

Le complexe médicament-protéine est caractérisé par :

- la constante d'affinité
- le pourcentage de médicament fixé :
 - Faiblement fixé (< 30 %)
 - Moyennement fixé (30% à 90%)
 - Fortement fixé (>90%)
- le nombre de site de fixation :
 - Médicament **acide faible** :
 - Fixation exclusive à l'albumine
 - Fixation réversible
 - Fixation sur peu de sites
 - Saturation et interactions possibles
 - Médicament **base faible** :
 - Fixation aux lipoprotéines, glycoprotéines
 - Fixation réversible
 - Fixation sur de nombreux sites
 - Pas de saturation et peu d'interactions possibles

Exemple : Les antidépresseurs imipraminiques comme la clomipramine sont des molécules basiques avec une forte fixation au protéines plasmatiques.

Au total, plus le médicament se lie aux protéines plasmatiques et plus le volume de distribution et l'index thérapeutique seront faibles.

En pratique, la fixation protéique est à considérer uniquement si elle est forte et que la marge thérapeutique est étroite.

b. Distribution tissulaire

La distribution représente la répartition de la molécule médicamenteuse dans les différents tissus et organes.

Elle se fait dans l'espace extra et intra cellulaire. Pour diffuser les médicaments doivent donc passer les membranes tissulaires et cellulaires.

La distribution va donc varier en fonction du tissu.

Comme l'absorption, différents facteurs qui vont faire varier la diffusion tissulaire :

- Lipophilie de la molécule (intrinsèque à la molécule)
- Caractéristiques membranaires et tissulaires (exemple de la barrière hémato-encéphalique)
- Fixation aux protéines plasmatiques (facteur limitant la diffusion)
- Fixation aux protéines tissulaires (facteur facilitant la diffusion)
- Irrigation des organes (en effet le foie a un débit sanguin bien supérieur au rein par exemple)
- Régulation des transporteurs (diffusion facilitée, transports actifs et pompe à efflux sont régulés par le génome).

En résumé, une bonne distribution tissulaire existe si la molécule :

- est liposoluble
- est faiblement liée aux protéines plasmatiques
- a une forte affinité pour les tissus
- est faiblement ionisée
- est destinée à un organe fortement irrigué

Pour rappel, les psychotropes sont des substances fortement liposolubles, ayant une grande affinité pour leurs sites d'action dans le système nerveux central.

L'exemple de la **barrière hémato-encéphalique (BHE)** montre l'importance des caractéristiques tissulaires dans la distribution médicamenteuse. En effet, le système nerveux central est protégé par une paroi vasculaire constituée de cellules endothéliales avec des jonctions serrées. Cette BHE forme un filtre sélectif afin de régler l'homéostasie du SNC. Par ailleurs, il s'agit d'une barrière protectrice vis-à-vis d'agents pathogènes, toxiques ou de certaines hormones.

Plus la molécule est lipophile et de faible poids moléculaire plus elle passera facilement la barrière hémato-encéphalique. Les psychotropes sont donc pour la plupart des molécules lipophiles de faible poids moléculaire.

Pour certaines molécules, l'imperméabilité de la BHE est un critère indispensable à la mise sur le marché.

Par exemple, la dompéridone est un antagoniste de la dopamine indiqué dans le traitement des nausées et vomissements qui ne passe pas la barrière hémato-

encéphalique et n'a donc pas d'action neuroleptique centrale (contrairement à la chlorpromazine ou l'halopéridol).

c. Volume de distribution

Le volume de distribution quantifie la répartition du médicament dans l'organisme. On ne peut mesurer directement la concentration tissulaire dans l'organisme, mais uniquement la concentration plasmatique.

La relation entre la concentration mesurée au niveau plasmatique et la quantité totale de médicament est exprimée par le volume de distribution.

Le volume de distribution est exprimé selon la formule suivante : $V = \frac{dose}{C_0}$

Le volume de distribution initial (V) est donc le rapport entre la dose administrée (dose) et la concentration plasmatique de la molécule médicamenteuse extrapolée au temps t0.

Il est exprimé en litre ou litre/kilogramme.

Une valeur $V < 5$ litres indique que le médicament a été retenu dans le compartiment vasculaire.

Une valeur $V < 15$ litres indique que le médicament est limité au compartiment extracellulaire.

Une valeur $V > 15$ litres indique que le médicament est largement distribué dans les compartiments aqueux.

Par exemple : les antidépresseurs imipraminiques peuvent atteindre des volumes supérieurs à 1000 litres et ont donc une faible concentration plasmatique.

A noter que lorsqu'il existe un surdosage médicamenteux, l'épuration extrarénale pour les molécules avec un grand volume de distribution sera inutile (par exemple pour l'halopéridol qui a un volume de distribution de 25 l/kg).

d. Autres facteurs influençant la distribution

Les autres facteurs influençant la distribution sont :

- **L'état hémodynamique** : l'insuffisance cardiaque chronique ou aiguë (choc hémodynamique).
- **Le tissu adipeux et son rapport à la masse maigre** : varie avec l'âge, le poids, l'activité physique.

Les psychotropes favorisent la prise de poids chez les patients (11) qui influencera par la suite la distribution médicamenteuse.

- **Le volume liquidien global de l'organisme** : varie avec l'âge ou lors des états de déshydratation.
- **La concentration d'albumine** : qui va diminuer dans de nombreux états pathologiques (syndrome néphrotique, cirrhose, dénutrition, grands brûlés) et chez la femme enceinte. Elle peut également augmenter lors d'états inflammatoires, infectieux ou d'affections rhumatologiques.

3) Excrétion

Après l'étape de métabolisation du médicament, que nous verrons plus loin, les molécules vont être excrétées.

On retrouve différentes voies d'excrétions, et notamment deux principales :

- **L'excrétion rénale**
- **L'excrétion hépatique**

a. Excrétion rénale

Il s'agit de la voie d'élimination de la plupart des molécules médicamenteuses.

Les molécules sont éliminées sous forme modifiée (produit de dégradation) ou inchangées.

Le néphron filtre par son glomérule les molécules qui ont une masse moléculaire inférieure à 5000. Les molécules fixées aux protéines ne sont donc pas filtrées.

Le néphron par son tubule réabsorbe par un processus passif une partie des molécules liposolubles. En effet, les fractions non ionisées au pH urinaire sont réabsorbées.

Pour certaines molécules, il existe un transport actif saturable et donc une possibilité de compétition.

Le pH urinaire influence donc l'excrétion. Il est possible d'alcaliniser volontairement les urines pour augmenter l'excrétion.

b. Excrétion hépatique.

L'excrétion se fait via les voies biliaires.

Une fois passée dans les voies biliaires, la molécule se retrouve dans les voies intestinales. A ce niveau, il peut y avoir une réabsorption : c'est le **cycle entéro-hépatique**.

c. Autres voies d'excrétion

La quantité est négligeable.

Ce sont les voies salivaires, pulmonaires.

A noter que l'élimination peut être lactée, et peut donc contre-indiquer l'allaitement.

Les psychotropes sont des médicaments lipophiles à faible masse moléculaire seront donc facilement retenus dans le lait.

Par exemple : la doxépine (antidépresseur imipraminique) est contre indiqué pendant l'allaitement maternel (12).

Les sels de lithiums et la loxapine ont prouvé qu'ils avaient des effets indésirables pour le nourrisson (12).

4) Quantification de l'élimination d'une molécule

a. La clairance

La clairance représente le volume de plasma épuré d'une substance par unité de temps. C'est un coefficient d'épuration plasmatique.

La clairance est exprimée comme un débit en ml/min.

On peut parler de clairance d'une substance, clairance d'un organisme, clairance d'un système, clairance d'un organe.

La clairance totale d'une molécule médicamenteuse se calcule en additionnant les clairances des différents organes intervenant dans son élimination.

On peut soit mesurer la clairance, c'est le cas de la clairance rénale où l'on peut mesurer directement dans les urines la quantité de médicament retrouvé.

On peut soit calculer la clairance : clairance (Cl) = $\frac{Dose}{Aire\ sous\ la\ courbe}$, lorsque le dosage est réalisable.

On peut également déduire la clairance, c'est le cas de la clairance hépatique, en effet la clairance biliaire n'est pas mesurable. On peut donc déduire cette clairance :

Clairance hépatique = clairance totale – clairance rénale.

b. Coefficient d'extraction

Pour un organe, on peut définir la formule suivante :

Clairance (Cl) = débit sanguin (Q) x coefficient d'extraction (E)

Par ailleurs,

$$E = \frac{Concentration\ sanguine\ artérielle\ (Ca) - Concentration\ sanguine\ veineuse\ (Cv)}{Concentration\ sanguine\ artérielle\ (Ca)}$$

La capacité d'élimination d'une molécule par un organisme est donc liée à la fraction de flux sanguin traversant cet organe. Cette fraction est définie par le coefficient d'extraction E.

On distingue trois groupes de médicaments selon leur « niveau d'extraction » :

- Fortement extraits : $E > 0,7$
- Moyennement extraits : $0,3 < E < 0,7$
- Faiblement extraits : $E < 0,3$

Le coefficient d'extraction est propre à chaque organe, une molécule peut avoir un coefficient d'extraction hépatique important et un coefficient d'extraction rénale faible. On peut noter qu'au plus le coefficient d'extraction tend vers 1 et plus la clairance sera corrélée au débit sanguin.

Si le coefficient d'extraction est de 1 : La clairance est égale au débit sanguin.

c. Clairance hépatique

La clairance hépatique est composée de la clairance métabolique et de la clairance biliaire.

La **clairance métabolique** dépend :

- **du débit sanguin**

Ce dernier peut être modifié par des pathologies (insuffisance cardiaque), des médicaments (béta bloquants), les repas.

- **des systèmes enzymatiques hépatiques**

Ces systèmes sont modifiés par des pathologies (hypoxie, insuffisance hépatique), une induction ou inhibition enzymatique, le polymorphisme génétique.

- **de la fraction libre du médicament**

Cette dernière est régulée par des mécanismes évoqués dans le paragraphe consacré à la distribution.

L'influence de ces différents paramètres sera différente en fonction du coefficient d'extraction hépatique.

Si le coefficient d'extraction hépatique est important ($E_h > 0,7$) comme pour la morphine ou le propranolol : l'élimination sera surtout dépendante du débit sanguin.

En revanche pour un coefficient d'extraction faible ($E_h < 0,3$), comme pour le diazépam, l'élimination sera surtout dépendante des systèmes enzymatiques hépatiques ou encore de la fraction libre de médicaments.

Pour la **clairance biliaire** :

Il s'agit des molécules éliminées par le système biliaire.

On retrouve principalement les molécules de fort poids moléculaire.

Cette clairance hépatique est modifiable par des pathologies comme la cholestase hépatique.

Par exemple : la buspirone est éliminé en partie par voie biliaire (cycle entéro-hépatique)

d. Clairance rénale

La clairance rénale est dépendante du débit sanguin et du coefficient d'extraction rénale.

Par ailleurs, le rein a une capacité de réabsorption des produits filtrés ou sécrétés préalablement.

Comme pour la clairance hépatique, la clairance rénale est modifiée par certaines pathologies, certains états physiologiques ou encore de façon iatrogène parfois.

La **filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire** sont diminuées lors d'une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque et de façon physiologique avec l'âge.

Les interactions médicamenteuses modifient également ces paramètres.

La **réabsorption tubulaire** est modifiée par le pH, l'âge et dépend du débit préalablement filtré.

Par ailleurs, comme pour la clairance hépatique, seule **la fraction libre de médicament** est éliminée.

e. La demi-vie des molécules médicamenteuses

La demi-vie correspond au temps nécessaire pour que la concentration plasmatique d'une molécule soit divisée par deux.

Pour rappel, la corrélation entre la dose administrée et la concentration plasmatique correspond au volume de distribution. Elle est donc un paramètre représentant à la fois la distribution et l'élimination d'un médicament.

La demi-vie ($T_{1/2}$) est ainsi liée à la clairance (Cl) et au volume de distribution (Vd)

selon la formule suivante : $T_{1/2} = \frac{0,693 \times Vd}{Cl}$.

Lors des études pharmacocinétiques, il ne faut pas uniquement tenir compte de la demi-vie. En effet dans certaines pathologies comme l'insuffisance rénale, le volume

de distribution et l'insuffisance rénale sont tous les deux altérés. La demi-vie peut donc rester la même mais le risque de toxicité est augmenté.

En psychiatrie, la demi-vie est importante pour déterminer l'état d'équilibre (concentration cible) et déterminer le rythme posologique à adopter.

IV. Métabolisation des médicaments

La métabolisation d'un médicament correspond à une transformation par différentes voies enzymatiques du médicament en d'autres molécules, appelées métabolites.

Ces **métabolites** peuvent être actifs, inactifs ou toxiques.

On retrouve schématiquement 4 situations :

- transformation d'une molécule **active** en métabolite **inactif**.
- transformation d'une molécule **active** en métabolite **actif**.
- transformation d'une molécule **inactive** (pro-médicament) en métabolite **actif**.
- transformation d'une molécule **active** en métabolite **toxique**.

A noter, que la métabolisation n'aboutit pas nécessairement à son inactivation et que certaines molécules médicamenteuses sont en réalité des « pro-médicaments » qui après métabolisation deviendront des molécules actives.

Par exemple : la codéine est un pro-médicament qui lorsqu'elle sera métabolisée par le CYP2D6 deviendra à 10% de la morphine métaboliquement active.

Le dépamide (valpromide) est un pro-médicament qui après métabolisation deviendra à 90% l'acide valproïque (molécule métaboliquement active).

La métabolisation peut avoir lieu dans de nombreux tissus organiques mais le principal lieu de métabolisation est le foie. En effet, les hépatocytes sont des cellules composées d'un grand nombre d'enzymes impliquées dans la métabolisation d'un médicament (oxydo-réduction, hydroxylation).

L'élément clef de ce système enzymatique est le cytochrome P450 car ce dernier métabolise plus de 80% des molécules médicamenteuses.

On distingue deux phases de métabolisme selon le processus de transformation induit par ces enzymes : les réactions de phase 1 et de phase 2.

1) Les réactions de phase 1

Elle regroupe trois types de réactions chimiques :

- **Les réactions d'oxydation** sont majoritairement localisées dans les microsomes hépatiques. Une partie de ces réactions sont effectuées par des mono-oxygénases comme **le cytochrome p450**.
- **Les réactions de réduction** sont moins fréquentes. Elles sont localisées dans l'intestin (via la flore intestinale).
- **Les réactions d'hydrolyse** sont des voies métaboliques que l'on retrouve dans de nombreux autres tissus (rein, foie, poumon, intestin, plasma). Ces réactions ont lieu via des enzymes non spécifiques.

Ces réactions conduisent à la constitution de métabolites porteurs de groupes fonctionnels hydroxyle (OH), amines (NH₂) ou carboxyles (COOH) qui pourront être conjugués par les réactions de phase 2.

2) Les réactions de phase 2

Les réactions de phase 2 sont des **réactions de conjugaison**.

Elles ont pour principe le transfert sur un groupe fonctionnel (OH, NH₂, COOH) d'un composé de type sulfate, glucuronide ou encore méthyl.

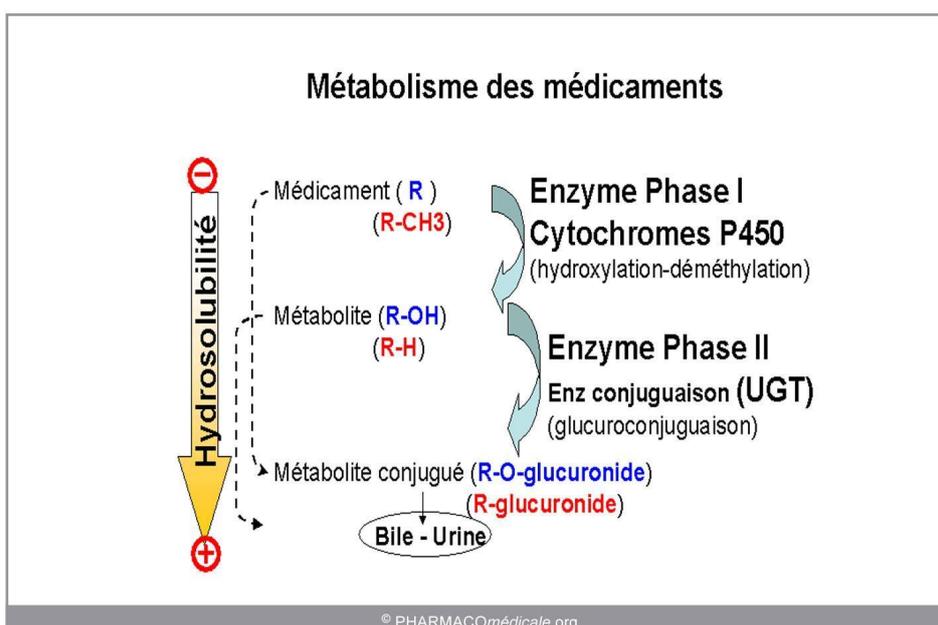
La conjugaison la plus fréquente est la conjugaison à l'acide glucuronique (**glucuroconjugaison**). Cette réaction est catalysée par la glucuronyltransferase.

Les autres réactions de conjugaison font appel au sulfate (pour la sulfo-conjugaison), la glycine (glycoconjugaison) ou d'autres radicaux (méthyl, acétyl).

Ces réactions vont également rendre la substance **plus hydrosoluble** les molécules lipophiles pour qu'elles soient éliminées. C'est un problème pour les psychotropes car la liposolubilité leur permet le passage de la BHE.

En effet, une fois métabolisée, la molécule ne passera plus la BHE et ne pourra donc plus atteindre les récepteurs cérébraux.

Figure 11: Métabolisme des médicaments



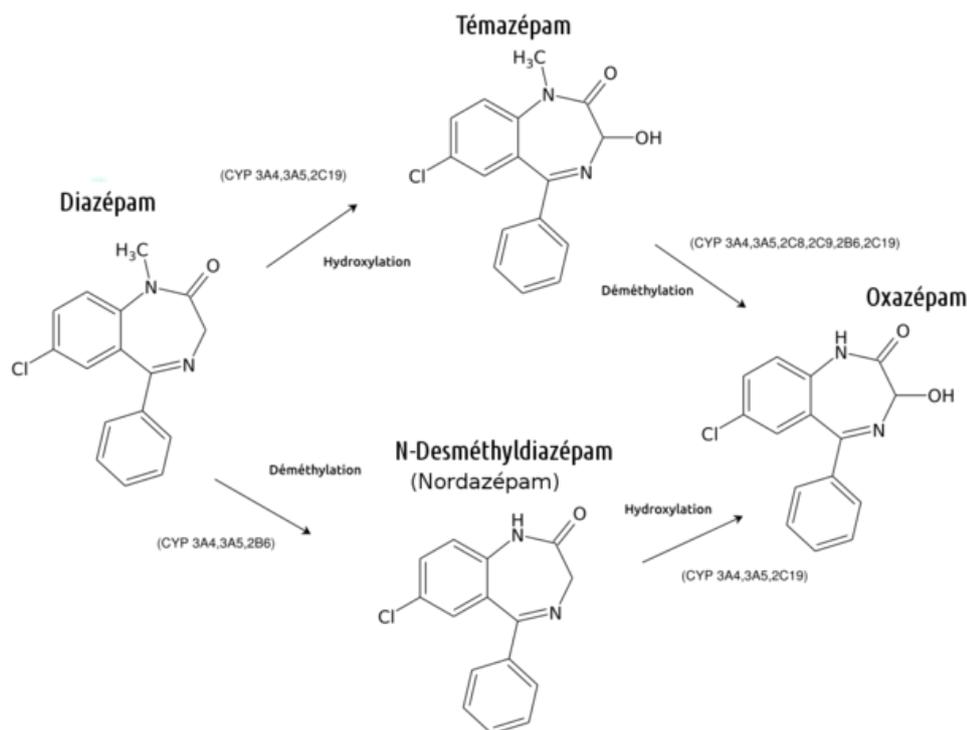
3) Exemple de métabolisation d'une benzodiazépine

Les benzodiazépines sont des molécules médicamenteuses que l'on retrouve fréquemment dans les prescriptions médicales des psychiatres depuis leur apparition en 1961.

La plupart des benzodiazépines lorsqu'elles sont métabolisées par des réactions de phase 1 ou phase 2 vont donner des métabolites actifs.

Le **diazépam** (demi vie de 20 à 100 heures) est métabolisé (déméthylation) en **nordazépam** (demi vie de 26 à 300 heures), cette molécule sera métabolisée (hydroxylation) en **oxazépam** (demi-vie de 4 à 15 heures).

Figure 12 : métabolisation du diazépam (source : wikipédia)



4) Exemple de métabolisation la codéine.

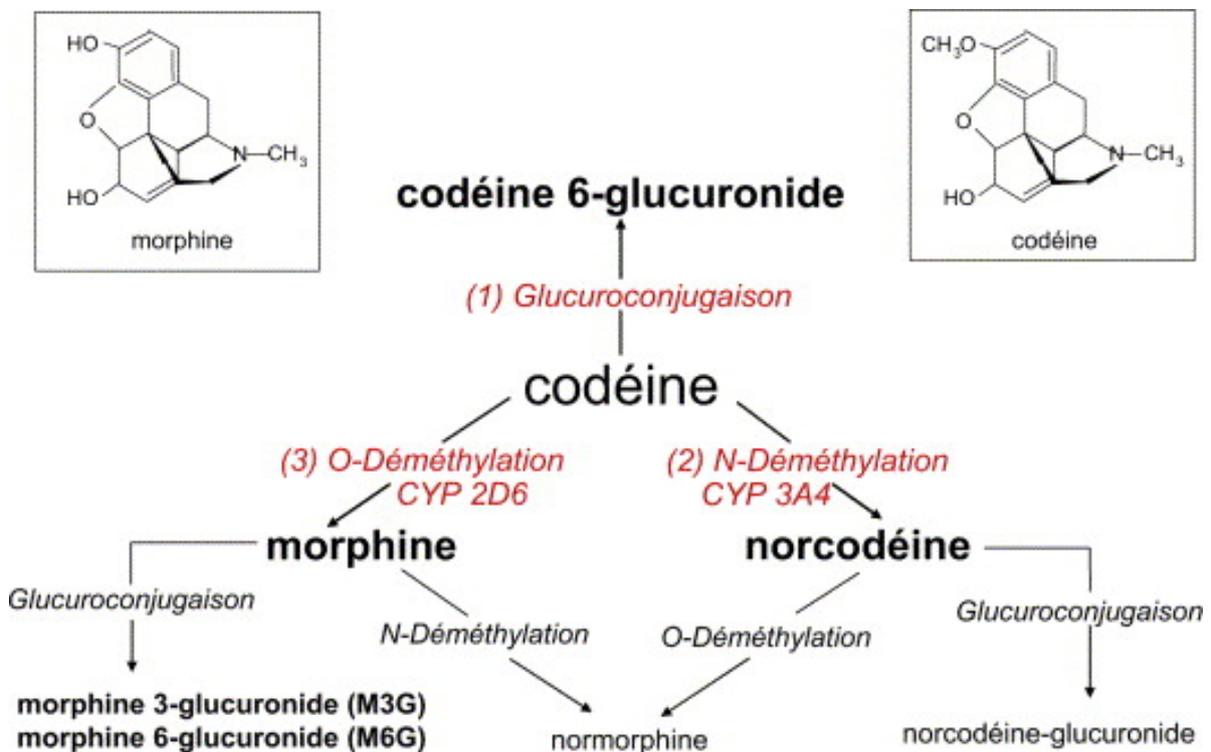
La **codéine** est métabolisée dans le foie, essentiellement par glucuroconjugaison (10 à 15% de la dose administrée), par N-déméthylation en **norcodéine** (10–20%) et par O-déméthylation en **morphine** (5–15%).

La N-déméthylation de la codéine est effectué par l'enzyme CYP3A4.

L'O-déméthylation de la codéine est effectué par l'enzyme CYP2D6.

On remarque le rôle central des cytochromes P450 dans la métabolisation de cette molécule.

Figure 13 : métabolisme de la codéine (Le Quan Sang et al.) (13)



V. Les cytochromes P450

Leurs activités jouent un rôle central dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'une molécule car ils participent à la métabolisation de plus de 80% des molécules médicamenteuses.

Parmi les différentes réactions chimiques, ce sont les réactions d'oxydation que l'on retrouve le plus fréquemment.

1) Définition

Les cytochromes sont des coenzymes intermédiaires de la chaîne respiratoire. Ils sont constitués d'une porphyrine associée à un atome de cuivre ou de fer qui va conférer la propriété oxydo-réductrice.

Les cytochromes P450 (CYP) sont des hémoprotéines constituant une superfamille de mono-oxygénase. Ils sont responsables des réactions d'oxydation de phase 1 nécessitant du NADPH et de l'oxygène.

Le terme P450 vient de la spectrophotométrie et du pic d'absorbance à 450 nm lorsque les cytochromes sont complexés au monoxyde de carbone et à l'état réduit (14).

Les cytochromes P450 sont retrouvés dans les microsomes hépatiques mais également dans le rein, le poumon ou encore l'intestin.

La réaction chimique est la suivante : $\text{RH} + \text{O}_2 + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{ROH} + \text{H}_2\text{O} + \text{NADP}^+$
où R est le radical hydrogéné.

Il existe un grand nombre d'isoenzyme des cytochromes P450 (57 isoenzymes).

Il faut noter qu'il n'y a pas de spécificité d'isoenzyme avec leurs substrats. En effet, un substrat est métabolisable par différents cytochromes et un cytochrome peut métaboliser plusieurs substrats différents.

2) Rôles

Les cytochromes P450 ont un **rôle central dans la métabolisation** des molécules exogènes (xénobiotiques). Ce rôle est rempli par 15 des 57 isoenzymes.

Outre leurs rôles dans la métabolisation des xénobiotiques, ils ont un rôle primordial pour **la protection** de l'organisme contre **les agressions extérieures** (15) notamment les pesticides.

Les cytochromes ont également un rôle dans le **métabolisme endogène** de l'acide arachidonique, des eicosanoïdes, du cholestérol, des acides biliaires, de la vitamine D et des stéroïdes.

3) Structure

Les cytochromes P450 permettent un grand nombre de réactions dont la principale est l'oxydation.

La fonctionnalité du cytochrome P450 dépend d'électrons apportés par la NADPH cytochromes P450 réductase pour les cytochromes situés dans le réticulum endoplasmique et la ferrédoxine pour les cytochromes P450 situés dans les mitochondries (16).

Parmi les principales propriétés du cytochrome P450 :

- Ils sont formés d'environ 500 acides aminés. La région N-terminale est constituée d'acides aminés hydrophobes pour favoriser une fixation efficace aux membranes.
- Ce sont des mono-oxygénases, ils incorporent une molécule d'oxygène.
- Leur concentration hépatique, intestinale et surrénal excède largement la concentration des autres hémoprotéines.
- Leur répartition est ubiquitaire avec quelques exceptions pour certains tissus.
- Leur transcription est soumise à certains inducteurs ou inhibiteurs chimiques.

4) Génotype

Les cytochromes P450 constituent une superfamille codée par 57 gènes (4) et 47 pseudogènes (gènes inactifs au sein d'un génome).

Le polymorphisme génétique joue un rôle important dans leurs activités métaboliques. La régulation des gènes est essentiellement transcriptionnelle, les récepteurs nucléaires sont reconnus par des ligands exogènes et endogènes qui ont une action agoniste ou antagoniste (15).

Ces variations métaboliques secondaires au génome de l'individu et aux ligands exogènes et endogènes peuvent être étudiées avant de prescrire un médicament.

5) Régulation transcriptionnelle des gènes

La régulation des gènes des cytochromes influence la transcription de ces derniers et donc le métabolisme médicamenteux.

Ils influencent la demi-vie médicamenteuse et donc le rapport efficacité / tolérance.

L'induction peut être à la fois effectuée par des ligands endogènes et par des xénobiotiques exogènes (17).

Les principaux récepteurs nucléaires ayant un rôle dans la régulation de la transcription sont le récepteur nucléaire des prégnanes (**PXR**), le récepteur des acides gras polyinsaturés (**PPAR**) et le récepteur de l'androstérone (**CAR**).

a. PXR

Le récepteur nucléaire orphelin **PXR** (pregnane x receptor) aussi appelé **SXR** (récepteur nucléaire au stéroïde et xénobiotique) active les mono-oxygénases suivantes : **CYP2B6**, **CYP2C8**, **CYP2C9**, **CYP3A4** (cytochrome qui métabolise 50% des médicaments).

A noter qu'il régule également la transcription **des enzymes de conjugaison de phase 2** (sulfonotransférases, UDP-glucuronosyltransférases, glutathion S transférases).

Le récepteur **PXR** a également un rôle dans la transcription du gène **MDR1** (18). Ce dernier est un gène impliqué dans le rejet cellulaire de molécules exogènes.

Parmi les différentes molécules activatrices on retrouve :

- Des extraits de plantes : millepertuis
- Des statines : lovastatine
- Des antibiotiques : rifampicine
- Des antidiabétiques : troglitazone
- Des barbituriques : phénobarbital
- Des acides biliaires : acide ursodéoxycholine
- Des stéroïdes naturels et de synthèse : RU486, prégnénolone

b. PPAR

Il existe plusieurs **PPAR** (Peroxisome Proliferative Activated Receptor).

Ils ont un rôle dans la **transcription de certaines mono oxydases** de phases 1 suivantes : **CYP1A, CYP2A, CYP2C** et **CYP2E**.

Mais aussi sur la **transcription des enzymes de conjugaison de phase 2** comme UGT1A4, UGT2B4.

Par ailleurs, ils ont un rôle majeur dans la **régulation glucidique**, le **métabolisme lipidique**.

Un autre rôle est celui de la différenciation et prolifération cellulaire.

La transcription de ce gène est activée par des molécules exogènes et endogènes.

Les ligands endogènes sont des acides gras polyinsaturés.

Parmi les ligands exogènes, on retrouve des xénobiotiques, issus pour certains de la classe des hypolipémiants comme les fibrates (par exemple : le fénofibrate) (19).

c. CAR

Le **CAR** (Constitutive Androstane Receptor) a une action sur **les cytochromes** suivants : **CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19**.

Ce récepteur est activé par :

- Des analgésiques : acétaminophène
- Des barbituriques : phénobarbital
- La cocaïne

A noter, que les régulateurs endogènes qui sont l'androstanol et l'androstérol (20) ont une activité inhibitrice.

Ce récepteur a une interaction avec les voies de métabolisation du récepteur **PXR** (21).

6) Familles

La nomenclature pour nommer le gène ou la protéine est la même.

Les cytochromes P450 sont répartis en **18 familles** dont 3 principalement impliquées dans la métabolisation des xénobiotiques : CYP1, CYP2, CYP3. Les autres familles sont principalement impliquées dans le métabolisme de molécules endogènes (hormones stéroïdes, vitamine D3, stérols, prostaglandines).

On retrouve **45 sous-familles**, avec par exemple : CYP1A, CYP2C.

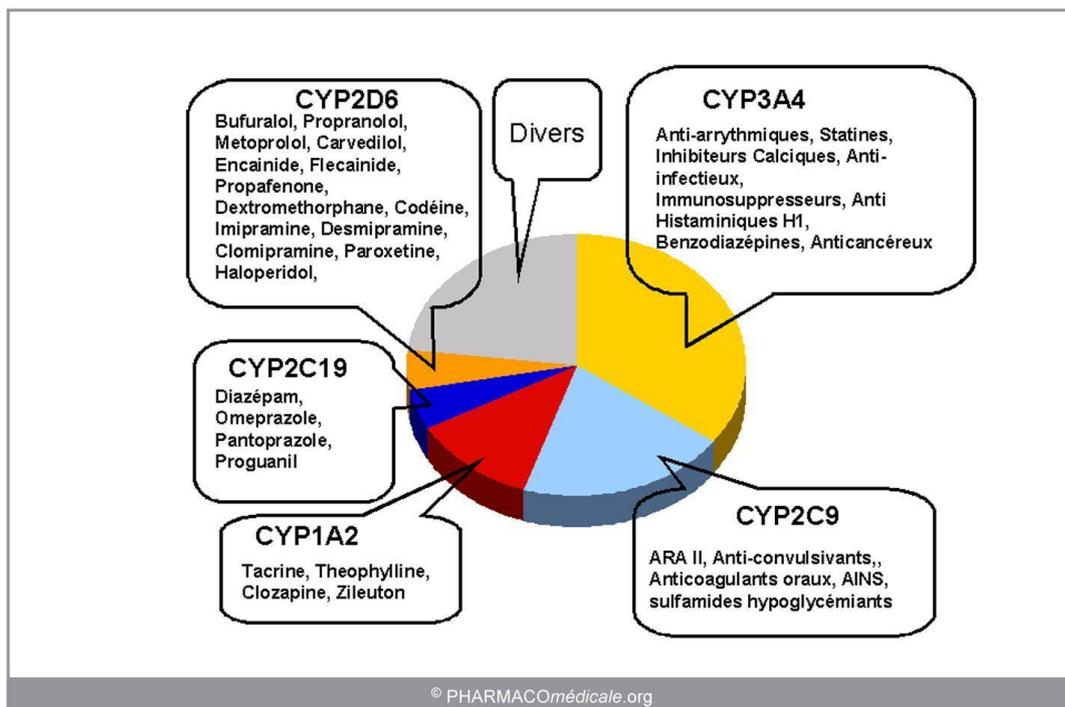
Chaque sous famille possède des **iso-enzymes** distinctes, par exemple : CYP27A1, CYP3A7.

Enfin, Chaque iso-enzyme a des **variations alléliques**, par exemple : CYP2D6*4

Parmi les différentes iso-enzymes des cytochromes P450, 15 sont impliqués dans la métabolisation des xénobiotiques (majoritairement issues des familles CYP1, CYP2 et CYP3).

On retrouve 6 cytochromes qui prédominent dans la métabolisation des molécules médicamenteuses au niveau hépatique avec une répartition identifiée : **CYP3A4** (20 à 50%), **CYP2C8/9** (10 à 30%), **CYP2D6** (2 à 6%), **CYP2C19** (1 à 10%), **CYP1A2** (1 à 13%), **CYP2E1** (7%) (22). Ces enzymes représentent environ 90 % de la métabolisation des xénobiotiques.

Figure 14 : Niveau moyen d'expression hépatique des CYP humains



a. Famille CYP1

Cette famille est composée de 3 gènes : **CYP1A1**, **CYP1A2** et **CYP1B1**

Ils sont impliqués dans la métabolisation de pro-carcinogènes environnementaux, médicaments et toxines (23), ainsi que de composés endogènes comme les œstrogènes, les prostaglandines et la mélatonine (24) .

CYP1A2 a une expression essentiellement hépatique contrairement à **CYP1A1** et **CYP1B1** qui ont une expression essentiellement extra hépatique (poumon, glandes mammaires et placenta).

b. Famille CYP2

Il s'agit de la plus grande famille de CYP450 chez l'homme.

Le système de régulation et les substrats sont différents de CYP1.

Les familles quantitativement les plus importantes sont **CYP2C** et **CYP2D**.

- Famille CYP2C

Cette famille est composée de 4 gènes qui vont transcrire 4 enzymes : **CYP2C8**, **CYP2C9**, **CYP2C18** et **CYP2C19**.

L'enzyme la plus représentée est **CYP2C9** puis **CYP2C8**.

Ces cytochromes métabolisent environ 25% des médicaments (25) et des composés endogènes comme l'acide arachidonique. Le polymorphisme génétique de ce cytochrome a donc un retentissement non négligeable sur la métabolisation des xénobiotiques par le patient.

- Famille CYP2D

Elle est composée de 3 gènes : **CYP2D6**, **CYP2D7** et **CYP2D8**. Chez l'homme, le seul gène actif est le **CYP2D6**.

Certains polymorphismes génétiques de cet enzyme ont un retentissement majeur sur la métabolisation des xénobiotiques par diminution d'efficacité (26).

Chez d'autres patients, on retrouve plusieurs copies du gène aboutissant à une métabolisation rapide (27).

Le **CYP2D6** est impliqué dans la métabolisation de nombreux médicaments (analgésique, anti arythmique, antihistaminique) et certains neurotransmetteurs (28).

c. Famille CYP3

Elle est composée 4 gènes d'une seule sous famille **CYP3A** composé des cytochromes suivant : **CYP3A4**, **CYP3A5**, **CYP3A7** et **CYP3A43** (29).

La répartition tissulaire est différente avec **CYP3A4** que l'on retrouve principalement au niveau hépatique (avec une métabolisation de plus de 50% des xénobiotiques dont les benzodiazépines, mais aussi des stéroïdes naturels comme la progestérone et la testostérone (30)), et **CYP3A5** au niveau extra hépatique.

Le cytochrome **CYP3A4** est régulé par l'activation de facteur de transcription par des ligands sur le pregnane x receptor (PXR) (31).

Le jus de pamplemousse par exemple est un inhibiteur de ce facteur de transcription et avec l'administration d'un traitement utilisant la métabolisation de ce cytochrome, les risques d'effets indésirables sont accrus (32).

En pratique, il faut donc informer le patient du risque de surdosage médicamenteux lors de la consommation de jus de pamplemousse avec une molécule métabolisée par ce cytochrome (par exemple : l'aripiprazole) et sans doute proscrire les dotations de jus de pamplemousse des services de psychiatrie.

7) Exemple de cytochromes

a. CYP3A4

- **Proportion** : le cytochrome P450 3A4 représente 30% à 50% des iso-enzymes cytochromiques pour une métabolisation d'environ 35% des médicaments.
- **Fonction** : C'est une des principales enzymes de métabolisation de xénobiotiques. Environ la moitié des molécules médicamenteuses sont métabolisées au moins en partie par ce cytochrome.
Par ailleurs ce cytochrome participe à la métabolisation de stéroïdes, de certains lipides et du cholestérol.
- **Répartition tissulaire** : la plupart se trouvent aux niveaux du réticulum endoplasmique des hépatocytes et jouent leurs rôles de métabolisation des xénobiotiques. Ils se situent également dans les intestins où ils jouent également un rôle de métabolisation. Enfin, plus récemment, une localisation cérébrale a été retrouvée avec une fonction encore inconnue.
- **Variabilité génétique** : le gène codant, s'appelant également CYP3A4 est situé sur le chromosome 7 (sur la bande q22.1). Plus de 28 variations nucléotidiques affectant le gène ont été identifiées, cependant ces variations ne représentent que peu de variation métabolique in vivo.

- **Exemple de médicaments métabolisés par ce cytochrome et utilisés en psychiatrie :**

→ Antipsychotiques : aripiprazole, halopéridol, pimozide, quétiapine.

→ Benzodiazépines et apparentés : alprazolam, diazepam, midazolam, zolpidem, zopiclone.

→ Anxiolytique : buspirone.

→ Antidépresseurs : amitriptylline, imipramine, venlafaxine, mirtazapine.

b. CYP2D6

- **Proportion** : Le cytochrome P450 2D6 représente environ 2% des iso-enzymes cytochromiques hépatiques mais métabolise environ 20%- 25% des médicaments.

- **Fonction** : il s'agit d'une des principales enzymes de métabolisation de xénobiotiques. Il participe à la métabolisation de nombreuses molécules médicamenteuses (antidépresseurs, antipsychotiques, ...).

- **Répartition tissulaire** : la plupart se trouvent au niveau des hépatocytes et jouent leur rôle de métabolisation des xénobiotiques. Ils se trouvent également dans le reste du tractus digestif où ils jouent également un rôle de métabolisation.

- **Variabilité génétique** : le gène codant, s'appelant également CYP2D6, est situé sur le chromosome 22 (sur la bande q13.1). C'est le gène le plus étudié lorsqu'on étudie les cytochromes car il possède un polymorphisme génétique important avec plus de 80 formes différentes.

Les conséquences de ces variations pharmacogénétiques sont importantes, avec pour environ 10% de la population un métabolisme ralenti (métaboliseur lent) et pour 1% de la population caucasienne un métabolisme accéléré (métaboliseur ultra-rapide) pour ce cytochrome.

- **Exemple de médicaments métabolisés par ce cytochrome et utilisés en psychiatrie :**

→ Antipsychotiques : clozapine, halopéridol, risperidone, zuclopenthixole.

→ Antidépresseurs : amitriptylline, imipramine, fluoxétine, paroxétine, citalopram, miansérine, clomipramine.

c. CYP2C9

- **Proportion** : Le cytochrome P450 2C9 métabolise environ 16% des médicaments.

- **Variabilité génétique** : Le gène codant, s'appelant également CYP2C9, est situé sur le chromosome 10 (sur la bande q23.33).

- **Exemple de médicaments métabolisés par ce cytochrome et utilisés en psychiatrie :**

→ Régulateur de l'humeur : carbamazépine.

→ Antidépresseurs : amitriptylline

d. CYP1A2

- **Proportion** : Le cytochrome P450 1A2 métabolise environ 11% des médicaments.
- **Variabilité génétique** : Le gène codant, s'appelant également CYP1A2, est situé sur le chromosome 15 (sur la bande q24.1).
- **Exemple de médicaments métabolisés par ce cytochrome et utilisés en psychiatrie** :
 - Antipsychotiques : clozapine, olanzapine, halopéridol, fluvoxamine
 - Antidépresseurs : amitriptylline, imipramine, clomipramine.

VI. Facteurs influençant le métabolisme

Ils existent de nombreux facteurs qui modifient le métabolisme d'un individu.

Certains sont physiologiques, d'autres pathologiques.

Certains sont temporaires, d'autres irréversibles.

Nous allons détailler ci-dessous les principaux facteurs influençant le métabolisme, à savoir :

- Les **états physiologiques particuliers** : nouveau-né, femme enceinte, personne âgée.
- Les **comorbidités** : insuffisance rénale, insuffisance hépatique.
- Les facteurs **génétiques** : polymorphisme génétique.
- Les facteurs **environnementaux** : tabagisme, alimentation.

- Les facteurs **influençant les synthèses enzymatiques** : dans le sens d'une induction ou d'une l'inhibition.

1) L'âge

a. Chez l'enfant

- **Absorption** : Le nourrisson a une vidange gastrique ralentie, elle sera similaire à celle de l'adulte autour de 7 mois. Le niveau de sécrétion chlorhydrique sera similaire à celui de l'adulte aux alentours de 3 ans. Enfin, la vitesse de résorption intestinale est faible et attendra celle de l'adulte autour d'un an.

- **Distribution** : Elle est également modifiée, notamment en ce qui concerne la répartition des compartiments.

En effet, l'eau extracellulaire représente 45% du poids du nouveau-né, 25% à un an, et seulement 10-15% à l'âge de 15 ans.

Par ailleurs, le taux de protéines plasmatiques est également inférieur à celui de l'adulte. La fraction liée aux protéines plasmatiques est donc inférieure et la fraction libre plus élevée.

- **Métabolisation** : Le foie du nouveau-né ou nourrisson a des capacités inférieures à celui de l'adulte et donc la demi- vie des médicaments est donc supérieure.

- **Élimination** : Le rein a un fonctionnement qui est rapidement similaire à celui de l'adulte (à partir de 6-8 mois).

b. La personne âgée

L'âge a pour conséquence une augmentation de la fréquence des effets indésirables. En effet, on note une fréquence d'hospitalisation pour cause d'effet indésirable qui va augmenter avec l'âge : elle est de 5% à 65 ans, puis de 10% après 65 ans et enfin quasiment 25% à 80 ans.

Les personnes âgées par ailleurs consomment davantage de médicaments.

- **Absorption** : La vidange gastrique est ralentie et le pH est augmenté. La vitesse de résorption intestinale est diminuée. Par ailleurs, le débit splanchnique est réduit.

- **Distribution** : Elle est également modifiée, notamment en ce qui concerne la répartition des compartiments.

En effet, la répartition des graisses double entre 15 ans et 75 ans : elle passe de 15% à 30%.

Par ailleurs, le liquide intracellulaire passe de 42% à 33% entre 15 et 75 ans.

On note aussi une diminution de la masse musculaire.

Le taux de protéines plasmatiques est également inférieur à celui de l'adulte jeune. On a donc une fraction liée aux protéines plasmatiques qui est inférieure et donc une fraction libre plus élevée.

- **Métabolisation** : Les fonctions hépatiques et rénales diminuent avec l'âge.

On note une diminution du taux de cytochrome P450 et une diminution de la perfusion hépatique.

Par exemple, pour le diazepam, on note une augmentation de la demi vie de 20 heures à 80 heures.

- **Élimination** : il existe une diminution de la fonction rénale avec l'âge.

- **Variation pharmacodynamique** : on constate une modification du nombre de récepteurs et une modification de la régulation de ces derniers.

Par exemple, la sensibilité des barorécepteurs est diminuée : on a donc un risque d'hypotension orthostatique sous antipsychotiques qui est augmenté.

La régulation de la température corporelle est elle aussi perturbée : le risque d'hypotension ou d'hypertension sous neuroleptique est augmentée.

Le risque de survenue d'un syndrome parkinsonien lors de la prise de neuroleptique est augmenté car le nombre de récepteur dopaminergique est diminué.

2) Les pathologies

a. Insuffisance rénale

Le rein est un organe capital dans l'élimination des molécules médicamenteuses.

L'insuffisance rénale contribue donc à diminuer l'élimination des xénobiotiques par diminution de l'élimination urinaire.

On peut donc avoir une accumulation de métabolites actifs, inactifs ou toxiques.

Par ailleurs, il existe d'autres conséquences pharmacocinétiques indirectes.

On retrouve une modification de :

- La résorption gastrique (hypochlorhydrie secondaire)
- L'effet de premier passage hépatique (mécanisme inconnu)
- La distribution (modification du secteur extracellulaire)
- Fixation aux protéines plasmatiques (dans le syndrome néphrotique)

b. Insuffisance hépatique

Deux conséquences principales :

- Diminution de la synthèse d'enzyme hépatique donc diminution de la métabolisation.
- Diminution de la synthèse de protéines plasmatiques.

Ceci aboutit donc à :

- Une biodisponibilité augmentée (par diminution d'effet de premier passage hépatique).
- Une augmentation des concentrations maximales.
- Une augmentation des demi-vies d'élimination.

3) Le polymorphisme génétique (exemple du CYP2D6)

Le polymorphisme génétique va influencer le métabolisme, en particulier celui concernant les gènes qui coderont pour les enzymes responsables de la métabolisation.

La pharmacogénétique est la science qui étudie l'influence du génotype sur la variabilité des réponses à un traitement médicamenteux.

Le cytochrome P450 CYP2D6 participe au métabolisme oxydatif de 25% des médicaments. Il possède un polymorphisme génétique important (80 allèles décrites) et une variabilité interethnique.

On distingue 4 grands phénotypes : les métaboliseurs lents, les métaboliseurs intermédiaires, les métaboliseurs bons (extensifs) et les métaboliseurs ultra-rapides.

Figure 15: Phénotypes CYP2D6 prédits sur la base du génotype (Hicks et al.) (33)

Phénotypes prédits	Score d'activité	Génotypes	Exemples de diplotypes
<i>Phénotype CYP2D6</i> Métaboliseur ultra-rapide (MUR) (1–2 % patients)	> 2,0	Individu porteur de duplication d'allèles fonctionnels	*1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2xN
Métaboliseur extensif (MR) (77–92 % patients)	1,0–2,0	Individu porteur de 2 allèles fonctionnels ou un allèle fonctionnel et un allèle non fonctionnel ou un allèle fonctionnel et un allèle à fonction réduite	*1/*1, *1/*2, *2/*2, *1/*4, *1/*5, *1/*9, *1/*41, *41/*41
Métaboliseur intermédiaire (MI) (2–11 % patients)	0,5	Individu porteur d'un allèle à fonction réduite et d'un allèle non fonctionnel	*4/*41, *5/*9, *4/*10
Métaboliseur lent (ML) (5–10 % patients)	0	Individu porteur de 2 allèles non fonctionnels	*4/*4, *3/*4, *5/*5, *5/*6

a. Les métaboliseurs lents

Les métaboliseurs lents (PM : Poor Metabolizer) ont un métabolisme extrêmement diminué ou quasiment inactif.

Le gène codant pour le cytochrome est « hypo-actif » car ses 2 allèles sont « inefficaces » (homozygote).

La conséquence sera un risque accru de toxicité ou d'effets indésirables pour les xénobiotiques dont ce cytochrome aura le rôle de métabolisation.

Il est estimé qu'environ 7 à 10% des caucasiens sont des métaboliseurs lents pour environ 2% de la population asiatique.

b. Les métaboliseurs intermédiaires

Les métaboliseurs intermédiaires (IM : Intermediate Metabolizer) ont un métabolisme diminué.

Le gène codant pour le cytochrome a un allèle sur les deux qui est muté (hétérozygotes).

La conséquence sera un risque d'effet indésirable est accru.

Ils représentent environ 10 à 15 % de la population.

c. Les métaboliseurs bons

Les métaboliseurs bons¹ (EM : Extensive Metabolizer) ont un métabolisme « normal » par la présence de deux allèles efficaces (homozygotes) (34).

¹ Selon les traductions, on emploie également « rapides », « normaux » ou « extensifs ».

L'activité enzymatique est adaptée.

Ces métaboliseurs n'ont pas de conséquences pharmacologiques particulières.

Ils représentent 65 à 80% de la population.

d. Les métaboliseurs ultra-rapides

Les métaboliseurs ultras rapides (UM : Ultra rapid Metabolizer) ont un métabolisme augmenté par la présence d'un nombre multiples d'allèles efficaces. (34)

L'activité métabolique est augmentée.

La conséquence pharmacologique sera une perte d'efficacité par une diminution de la concentration plasmatique moléculaire.

Chez ces patients, on retrouve des concentrations plasmatiques infrathérapeutiques pour des doses prescrites usuelles.

Parfois, certains patients nécessitent un dosage jusqu'à 12 fois supérieur de nortriptyline ou de clomipramine (5).

e. Exemple de la sparteine

En 2013, Zanger et Schawb (35) ont publié un article sur la régulation, le polymorphisme génétique et l'activité enzymatique du CYP2D6.

Il démontre l'influence du polymorphisme génétique à travers l'exemple de la métabolisation de la sparteine (anti-arythmique) sur une population de 308 caucasiens allemand (figure 2).

Figure 16 : Distribution génotypique et phénotypique de la métabolisation de la spartéine par le CYP2D6 (35)

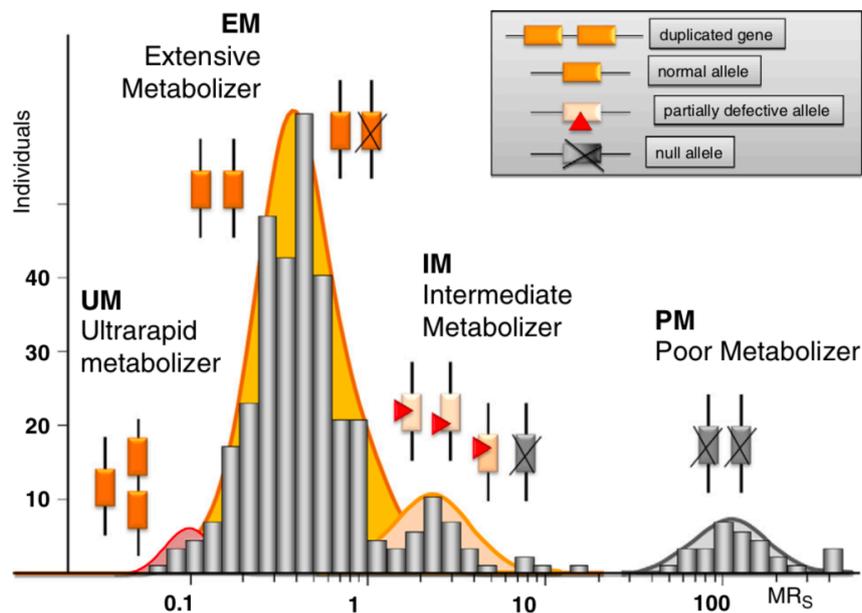


Fig. 2. Sparteine oxidation phenotype and genotype distribution in a German population (n = 308). MR_s: urinary metabolic ratio for sparteine (Raimundo et al., 2004; Zanger, 2008). Reproduced by permission of The Royal Society of Chemistry.

4) L'induction enzymatique

a. Définition

Certains substrats appelés inducteurs enzymatiques sont capables d'induire une augmentation de la synthèse de cytochromes P450. On a donc une **augmentation de l'activité enzymatique** appelée induction enzymatique.

L'induction **n'est pas instantanée**, il faut parfois plusieurs jours pour que les substrats augmentent l'activité enzymatique.

L'induction est **peu spécifique**, un substrat peut augmenter l'activité enzymatique de différents cytochromes. Par exemple, la rifampicine est inductrice du CYP3A et CYP2C9.

b. Conséquences pharmacologiques

On retrouve des conséquences pharmacologiques sur le métabolisme de l'inducteur lui-même nécessitant donc le plus souvent une adaptation posologique.

Mais également sur les xénobiotiques co-administrés qui sont métabolisés par le ou les mêmes cytochromes.

Les conséquences pour les substances co-administrés seront : une diminution de leur concentration plasmatique, une diminution de leur demi-vie et une perte d'activité.

c. Conséquences cliniques

L'effet thérapeutique peut-être **augmenté**, si l'induction accélère la formation de métabolites actifs.

Par exemple : l'induction du métabolisme du cyclophosphamide augmente la production du métabolite pharmacologiquement actif, cette particularité pouvant être exploitée dans certains protocoles thérapeutiques (36).

L'effet thérapeutique peut-être **diminué**, si l'induction accélère la formation de métabolites inactifs.

L'effet thérapeutique peut-être **compliqué d'effets indésirables**, si l'induction accélère la formation de métabolites toxiques.(37)

Cependant en général, la métabolisation d'une molécule médicamenteuse à pour conséquences la transformation en un métabolite inactif et donc l'induction enzymatique diminue la plupart du temps l'effet thérapeutique (38).

d. Exemple d'induction enzymatique

Les **principaux inducteurs** cytochromiques sont :

- Des **molécules médicamenteuses** : la rifampicine, des antiépileptiques (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine), les glucocorticoïdes, le modafinil, les glitazones et certains rétroviraux.

- Des « **plantes médicinales** » vendues en parapharmacie : millepertuis pour le **CYP3A4**. La Ginkgo Biloba et la Valériane pour le **CYP2D6** (37).

Exemple dans la pratique psychiatrique :

L'induction peut **favoriser la diminution de l'efficacité clinique**.

Le millepertuis est inducteur enzymatique de l'activité du cytochrome **CYP3A4**.

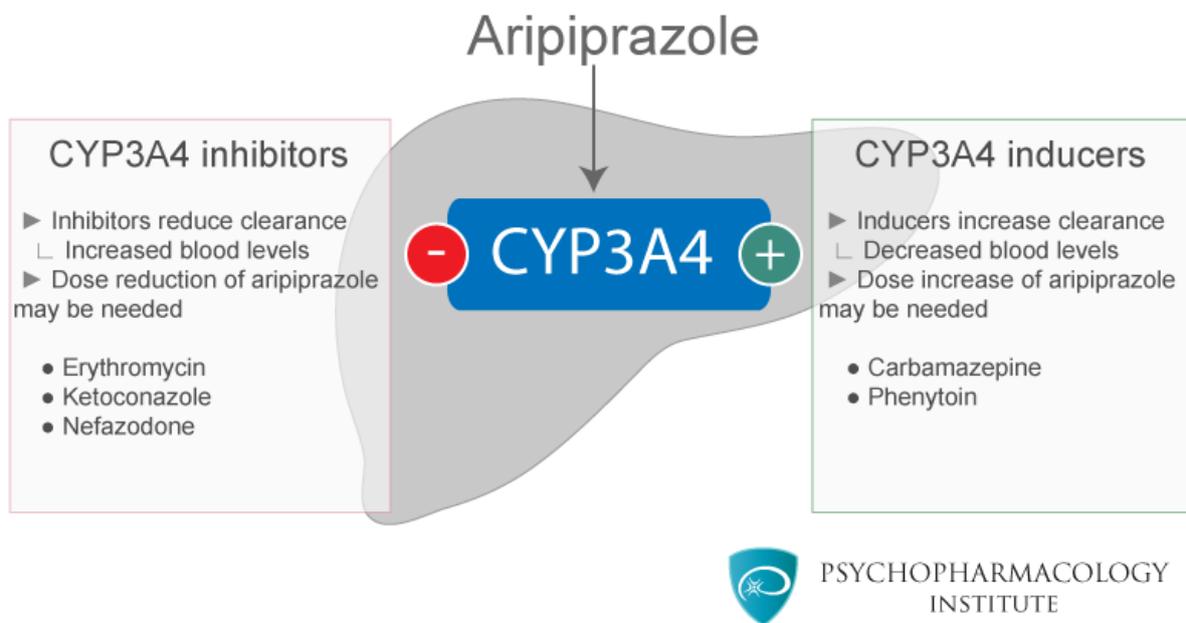
Cette plante médicinale est utilisée dans les troubles de l'humeur ou encore les troubles anxieux.

Si un patient sous aripiprazole pour trouble bipolaire s'automédique par millepertuis, il va induire l'activité du CYP3A4 et va favoriser la métabolisation en un métabolite inactif. Il risque donc de favoriser l'apparition d'un épisode maniaque ou dépressif.

Par ailleurs, un case-report a été publié à propos d'utilisation concomitante d'aripiprazole et d'oxcarbazépine (39). L'oxcarbazépine est parfois prescrite pour traiter un comportement agressif chez les jeunes atteints de troubles du spectre autistique (TSA). Ces jeunes peuvent également prendre des antipsychotiques de deuxième génération, dont certains sont des substrats de la voie métabolique du

CYP3A4. La combinaison de ces médicaments peut entraîner une diminution des concentrations sériques d'antipsychotiques, ce qui pourrait réduire l'efficacité.

Figure 17: Les principaux inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4 (40)



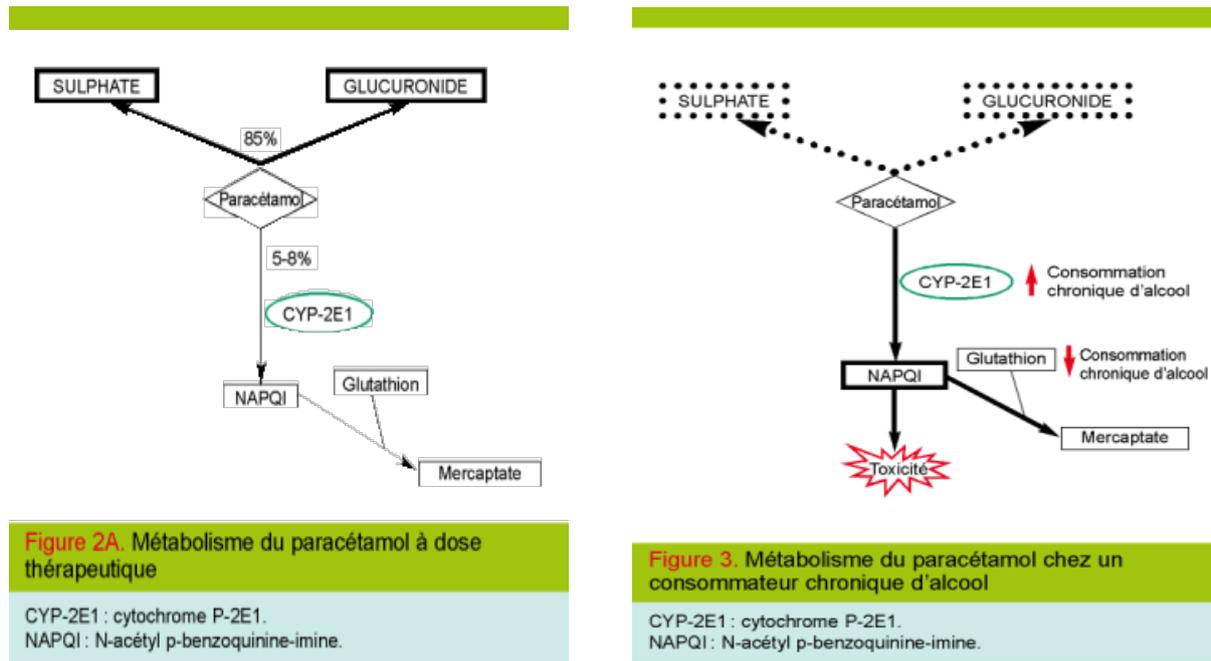
L'induction peut également **favoriser la production de métabolites toxiques**

Par exemple, chez les patients alcoolodépendants, la consommation chronique d'alcool va induire l'activité CYP2E1 (enzyme clé de l'oxydation de l'éthanol), et va multiplier l'activité de ce cytochrome par 3 à 5 (41).

En augmentant l'activité de ce cytochrome, on augmente la capacité à activer certains xénobiotiques en métabolites toxiques.

Les alcoolodépendants en favorisant l'activité du CYP2E1 vont favoriser l'apparition de métabolites toxiques lors de la métabolisation du paracétamol (42).

Figure 18: Métabolisme paracétamol chez le consommateur chronique d'alcool (43)



5) L'inhibition enzymatique

a. Définition

Certains substrats appelés inhibiteurs enzymatiques sont capables d'induire une diminution de la synthèse de cytochromes P450. On a donc une **diminution de l'activité enzymatique** appelé inhibition enzymatique.

Contrairement à l'induction, l'inhibition est **compétitive** et **rapide**.

Par ailleurs, l'inhibition est immédiate.

b. Conséquences pharmacologiques

On retrouve une augmentation de la concentration plasmatique de la molécule et de la demi-vie d'élimination du médicament.

On a une augmentation de la fréquence des effets indésirables potentiels par surdosage et une toxicité qui augmente également.

c. Conséquences cliniques

L'effet thérapeutique peut-être **augmenté**, si l'inhibition augmente la concentration de métabolites actifs.

L'effet thérapeutique peut-être **diminué**, si l'inhibition diminue la formation de métabolites actifs.

L'effet thérapeutique peut-être **compliqué d'effets indésirables**, si l'inhibition diminue l'élimination de métabolites actifs entraînant un surdosage.

Cependant en général, la métabolisation d'une molécule médicamenteuse a pour conséquences la transformation en un métabolite inactif et donc l'inhibition enzymatique favorise une augmentation de métabolites actifs et donc un risque de toxicité.

d. Exemple d'inhibition enzymatique

Les **principaux inhibiteurs** cytochromiques sont :

- Des **molécules médicamenteuses** : l'acide valproïque (depakote®) mais également le kétoconazole, les macrolides, l'amiodarone.
- Des **produits de consommation quotidienne** : le jus de pamplemousse.

Exemple pour les différents cytochromes :

Les molécules contenues dans le cannabis sont inhibitrices (Tétrahydrocannabinol, cannabinoïl, cannabidiol) de **CYP2C9**, (44).

Les molécules contenues dans le cannabis sont également inhibitrices (Tétrahydrocannabinol, cannabinoïl, cannabidiol) de **CYP2D6** (45).

Des « plantes médicinales », comme le jus d’aloe vera (46), le curcuma longa (47), la berbérine (48), la quercétine (49) sont également inhibitrices de **CYP2D6**.

L’acide valproïque inhibe le fonctionnement de **CYP3A4**. La prescription de depamide peut conduire à réduire la posologie des psychotropes associés.

On peut retrouver également un phénomène d’**inhibition compétitive** lorsque plusieurs molécules rentrent en compétition avec le même cytochrome.

- Le **CYP3A4** est souvent la cible d’étude de telles interférences métaboliques.
- Les médicaments les plus affectés par ces phénomènes sont les molécules avec une marge thérapeutique étroite (par exemple : la ciclosporine A).

Enfin, l’inhibition enzymatique peut avoir un effet bénéfique : le ritonavir permet de réduire la posologie des autres antirétroviraux pour le traitement du sida.

- **PARTIE 2 : INTERET DE LA PHARMACO-
GENETIQUE EN PSYCHIATRIE**

- I. Introduction sur la pharmacogénétique**

- a. Introduction**

La pharmacogénétique est la science qui étudie l'influence du génotype sur la variabilité des réponses à un traitement médicamenteux.

En effet comme expliqué dans l'introduction pour une dose standard de médicaments certains individus auront une réponse inattendue, à savoir une inefficacité ou une présence d'effet indésirable.

Pour les thérapeutiques psychiatriques, on parle de psychopharmacogénétique.

La psychopharmacogénétique concerne l'analyse des gènes impliqués dans les modalités de la réponse aux psychotropes, que cela regarde les effets indésirables, leur efficacité ou leur mécanisme.

Les études de psychopharmacogénétique portent sur de nombreuses variations génotypiques décrites qui peuvent affecter diverses étapes du métabolisme des xénobiotiques.

En effet, elles peuvent affecter :

- **Les transporteurs médicamenteux** : P-glycoprotéine
- **Des enzymes responsable du métabolisme** : Cytochromes P450, glucuronyltransférases, N-acétyltransférase.
- **Des récepteurs cibles** : récepteurs opioïdiques.

Ces variations auront des conséquences pharmacocinétique ou pharmacodynamique. L'objectif de l'étude de la pharmacogénétique est de pouvoir adapter la thérapeutique en fonction du génotype d'un individu.

On définit le polymorphisme génétique d'une séquence ADN comme une modification du génotype retrouvé chez plus de 1% de la population.

b. Techniques d'étude

- **Étude du génotype** : on recherche des mutations, délétions sur le génotype via des techniques de PCR¹ (polymérase Chain Reaction).
- **Étude du phénotype** : - in vitro : étude de la TPMT² (thiopurine-méthyl-transférase) du globule rouge.
 - in vivo : dose test de débrisoquine³ pour le cytochrome CYP2D6.

¹ La réaction en chaîne par polymérase (PCR) est une méthode de biologie moléculaire d'amplification génétique in vitro.

² TPMT : la thiopurine-méthyl-transférase est une enzyme qui catabolise les thiopurines. L'intérêt de ce génotypage est la recherche d'un déficit d'activité de cette enzyme qui augmente le risque de myélosuppression.

³ Test pour évaluer la capacité hépatique d'hydroxylation.

c. Polymorphisme pharmacocinétique : acétylation

L'acétylation est effectuée par diverses enzymes.

Parmi ces enzymes, on retrouve les arylamine N-acétyl-transférases, NAT1 et NAT2. Ces dernières font partie des exemples les mieux documentés d'enzymes de biotransformation polymorphes (50).

Au niveau du génotype, les gènes NAT1 et NAT2 humains sont localisés dans la région 8p21.3-23.1 du chromosome 8 (51).

Au niveau du génotype, le polymorphisme NAT2 se traduit par l'expression de variants enzymatiques dont les propriétés fonctionnelles engendrent des phénotypes « acétyleurs rapides » et « acétyleurs lents » (50).

Ce polymorphisme génétique a été découvert lors de la découverte du traitement de la tuberculose par isoniazide¹. En effet, lors du traitement par INH, certains individus excrétaient rapidement des doses d'INH sous forme de dérivés conjugués inactifs et d'autres conservaient des concentrations plasmatiques importantes d'INH non transformés (5).

Les acétyleurs lents possèdent une paire de variant allélique présentant chacun au niveau de la région codante du gène NAT2, une substitution ponctuelle. On compte une vingtaine de variations découvertes actuellement (52).

¹ Isoniazide (INH)

Au niveau du phénotype, le phénotype lent est associé à une quantité réduite de protéine NAT2 immunoréactive (53).

A noter, il existe une répartition ethnique des acétyleurs lents et rapides. On retrouve 50 % d'acétyleurs lents chez les caucasiens pour 85% chez les japonais (54) et moins de 20% chez les égyptiens (5).

Pour répartir les différents sujets, on peut utiliser différents paramètres pharmacocinétiques pour étudier le polymorphisme pharmacocinétique :

- **La demi-vie plasmatique**
- **La concentration plasmatique**
- **La concentration urinaire**

On utilise la plupart du temps : $\log \frac{\text{Concentration plasmatique de médicament acétylé}}{\text{Concentration plasmatique de médicament non acétylé}}$

Les conséquences pharmacologiques sont différentes en fonction de l'activité de la N-acétyltransférase.

En effet, les acétyleurs rapides auront une diminution de l'effet thérapeutique et une plus grande hépatotoxicité par accumulation de métaboliques toxiques et actifs.

Les acétyleurs lents auront davantage de risque d'effets indésirables par surdosage médicamenteux.

En pratique, il est nécessaire de définir le profil pharmacocinétique du patient pour lui éviter des effets indésirables.

Vivien et Coll. ont développé une technique d'adaptation posologique après dosage de la concentration d'isoniazide 3 heures après une prise per os. On définit l'indice d'acétylation I_3 et on adapte la dose thérapeutique en fonction du groupe.

Avec 3 groupes, les acétyleurs rapides ($I_3 < 0,45$), les acétyleurs lents ($I_3 > 0,65$) et la population intermédiaire ($0,45 < I_3 < 0,65$).

En psychiatrie, ce polymorphisme de métabolisation est présent pour certaines benzodiazépines comme le clonazepam.

Le clonazepam est métabolisé en 7-amino-clonazepam et N-acétyl-clonazepam.

Au sein d'une population, on observe une distribution bimodale distinguant les : acétyleurs rapides des acétyleurs lents (55).

Cette différence est due à une différence génotypique ayant des conséquences sur l'activité de la N-acétyltransférase.

L'acétylation fait partie des réactions métaboliques de phase 2.

L'activité de N-acétyltransférase a également un rôle pour la transformation de sérotonine en mélatonine.

Cette transformation s'effectue en deux étapes :

La première est l'acétylation de la fonction amine par la N-acétyltransférase de la sérotonine en N-acétyl-sérotonine.

La seconde étape est une étape de méthylation du groupe OH en 5 par l'hydroxyindol-O-méthyltransférase qui catalyse le transfert d'un groupe méthyl à partir de la S-adénosyl-méthionine. Après cette réaction, on obtient ainsi l'acétyl-5-méthoxytryptamine ou mélatonine.

d. Polymorphisme pharmacocinétique : CYP2D6

On parle de polymorphisme d'hydroxylation.

Ce polymorphisme a d'abord été découvert pour la débrisoquine qui est un antihypertenseur adréno-lytique à action périphérique dérivé de la guanidine.

Lors de l'étude de l'hydroxylation de la débrisoquine, on observe comme pour l'acétylation de l'isoniazide, une distribution bimodale pour trois phénotypes.

En effet, on retrouve deux pics de population, pour les métaboliseurs rapides et intermédiaires. En revanche, seulement 5% à 10% sont des métaboliseurs lents.

On a découvert par la suite un lien entre le type de métaboliseur et le nombre de copie du gène du cytochrome CYP2D6 avec plusieurs copies pour les métaboliseurs rapides et un gène inactif ou absence pour les métaboliseurs lents.

Les conséquences pharmacologiques vont dépendre de l'activité du CYP2D6, avec pour les métaboliseurs lents : une accumulation de la molécule mère et donc une toxicité ou une inefficacité (si la molécule est un pro-médicament).

Pour les métaboliseurs ultra-rapides : une faible efficacité car la concentration de molécule active sera trop faible.

En psychiatrie, si le patient est un métabolisateur ultra-rapide, on peut retrouver une diminution de la réponse lors de l'instauration de molécule ayant une métabolisation par le CYP2D6 :

→ Neuroleptiques : la clozapine, l'halopéridol, la risperidone, le zuclopenthixole.

→ Antidépresseurs : l'amitriptylline, l'imipramine, la fluoxétine, la paroxétine, le citalopram, la miansérine, la clomipramine.

Il faut distinguer le **polymorphisme d'activité** qui correspond à l'activité intrinsèque (métaboliseur rapide ou lent) secondaire au génotype, du **polymorphisme de régulation** qui correspond à la régulation de l'activité transcriptionnelle de ces gènes. Par exemple, un métaboliseur lent peut voir son métabolisme accéléré par un inducteur de l'activité transcriptionnelle du gène.

Actuellement, les industriels essaient de développer des molécules échappant au métabolisme du CYP2D6 à cause de sa variabilité (27).

e. Polymorphisme pharmacocinétique : CYP2C9

On retrouve également un polymorphisme génétique qui concerne ce cytochrome.

Comme vu avec le cytochrome 2D6 : **les conséquences pharmacologiques** vont dépendre de l'activité du CYP2C9 et seront différentes pour les métaboliseurs rapides ou lents. Les conséquences seront également en fonction de la molécule médicamenteuse elle-même (pro-drogue, métabolites actifs, métabolites toxiques, ...).

On retrouve environ 13% de variant métaboliseurs lents.

En psychiatrie : La Carbamazépine est métabolisée par ce cytochrome.

f. Polymorphisme pharmacocinétique : CYP2C19

On retrouve un polymorphisme de ce cytochrome avec environ 5% de métaboliseurs lents pour la population caucasienne pour 20 % dans la population asiatique.

Les conséquences pour les métaboliseurs lents seront l'accumulation de métabolites toxiques avec par exemple avec la sertraline.

g. Polymorphisme pharmacodynamique : SERT

Il existe un polymorphisme du gène codant pour **le transporteur de la sérotonine (SERT)**.

Le transporteur de la sérotonine est une protéine située dans la membrane du neurone présynaptique.

Son rôle est de transporter la sérotonine de l'espace synaptique vers l'espace présynaptique.

Son gène SLC6A4 est situé sur le chromosome 17.

Cette protéine est la cible de nombreuses molécules médicamenteuses, notamment des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

Les individus possédant la forme longue « l » (long) auront une meilleure réponse à l'inhibiteur de la recapture de la sérotonine car la molécule sera d'avantage exprimée.

A l'inverse les sujets exprimant la forme « s » (short) auront une réponse d'une efficacité moindre.

h. Polymorphisme de la P-Glycoprotéine

Cette glycoprotéine intervient dans les mécanismes d'efflux, c'est-à-dire d'éjection hors de la cellule.

Cette protéine est retrouvée au niveau de la membrane cellulaire des entérocytes, hépatocytes, des cellules rénales ainsi que sur la barrière hématoencéphalique.

Elle est codée par le gène ABCB1/MDR1, on décrit pour ce gène environ 50 polymorphismes.(56)

Cette protéine influence la concentration cellulaire moléculaire et est donc en lien direct avec la résistance thérapeutique. En effet, une expression trop importante peut conduire à une résistance médicamenteuse, tandis qu'une expression trop faible peut conduire à la survenue d'effet indésirable.

II. Apport de la génétique aux traitements pharmacologiques en psychiatrique

1) Études familiales de « qualité de réponse aux psychotropes »

On a étudié dans le domaine de la psychopharmacogénétique, la qualité de réponse aux psychotropes.

Les premières références scientifiques révélant un caractère héréditaire de tolérance à un traitement portent sur la succinylcholine (myorelaxant utilisé lors de chirurgie et

de sismothérapie). Cette étude fait le lien entre déficit enzymatique et une paralysie prolongée des muscles respiratoires (57).

Par la suite, l'étude de famille avec différents membres atteints d'un syndrome dépressif montre que les membres d'une même famille et leurs apparentés au premier degré répondent de façon similaire aux antidépresseurs de la même classe thérapeutique (42% de concordance familiale pour Pare et al. en 1962 dans une étude réalisée chez 170 familles).

Pour les pathologies psychotiques, on dispose de moins de référence pour les études de concordance de réponse thérapeutique intrafamiliale.

On retrouve en 1996, l'étude de la réponse à la clozapine chez une fratrie de jumeaux monozygotes (Vovodja et al.) (58). Cette étude fait un premier lien entre patrimoine génétique et la réponse à un traitement psychotrope, en effet deux jumeaux monozygotes ont stabilisé leurs symptômes psychotiques uniquement après la mise du second frère sous le même traitement antipsychotique (clozapine 550 mg 4 fois par jours) que le premier.

En 2001, on retrouve l'étude de la concordance de la réponse au traitement par olanzapine chez des jumeaux monozygotes (Mata et al.) (59) publié dans le *British Journal of Psychiatry*. Cette dernière rapporte une symptomatologie similaire chez deux jumelles avec comme dans l'étude précédente, de nombreux échecs thérapeutiques et de multiples hospitalisations. A la suite d'une amélioration symptomatologique significative chez une des deux jumelles après introduction de 20 mg d'olanzapine, sur les bases des études précédentes, la sœur qui était également

en échec thérapeutique a bénéficié du même traitement au même dosage. Cette dernière a présenté une amélioration symptomatologique similaire que ce soit au niveau cinétique ou au niveau de l'intensité de la réponse.

2) Approche pharmacocinétique de la psychopharmacogénétique

Il est important de noter que la contribution des différents facteurs pharmacocinétiques va influencer l'efficacité des traitements psychotropes.

Les variations génétiques des enzymes intervenant dans les phases 1 et 2 de la métabolisation peuvent modifier l'efficacité et la tolérance des traitements psychotropes.

L'impact des variations génétiques concerne surtout les voies métaboliques de l'acétylation, ainsi que le cytochrome CYP2D6.

a. Acétyleurs rapides et acétyleurs lents

L'efficacité et la tolérance de certains xénobiotiques (notamment des psychotropes) sont directement liés à la capacité d'acétylation métabolique et donc à l'activité de la N-acétyl-transférase¹.

L'importance des facteurs génétiques a été étudié sur des études d'arbres généalogiques, étude de jumeaux et d'agrégations familiales.

¹ N-acétyl-transférase (NAT)

On retrouve deux types de NAT :

- NAT1 exprimée dans de nombreux tissus.
- NAT 2 retrouvée essentiellement au niveau hépatique.

Comme expliqué dans un paragraphe précédent, le polymorphisme NAT2 se traduit par l'expression de variants enzymatiques dont les propriétés fonctionnelles engendrent des phénotypes « acétyleurs rapides » et « acétyleurs lents » (50).

Le phénotype « acétyleurs lents » est souvent associé à un risque accru d'accumulations moléculaires de xénobiotique et donc d'effets indésirables.

Il existe deux types de variations génétiques :

- Les mutations génétiques rares.
- Le polymorphisme génétique de chaque individu.

C'est la cas du clonazepam (55) dans la pratique **psychiatrique** (55).

b. Cytochrome P450 2D6

Plus de 30 médicaments sont métabolisés par ce cytochrome dont de nombreux psychotropes comme l'imipramine, la venlafaxine, l'halopéridol et la rispéridone.

Alors que d'autres comme la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline sont des inhibiteurs de ce cytochrome.

On distingue 4 grands phénotypes: les métaboliseurs lents, les métaboliseurs intermédiaires, les bons métaboliseurs et les métaboliseurs ultra-rapides.

Ces profils métaboliques seront détaillés dans une autre partie.

Un article paru en 1999 (Aitchison et al.) a montré un lien entre bons répondeurs aux antipsychotiques atypiques et le polymorphisme du CYP2D6 (60).

c. Gène ABCB1

Le gène ABCB1 est situé sur le chromosome 7, il code pour une protéine transmembranaire : la glycoprotéine-P¹.

Cette protéine agit en tant que pompe ATPase avec le rôle d'expulser des substrats exogènes ou endogènes.

Une étude réalisée par Uhr et al. (56) a démontré un lien entre la réponse à certains traitements antidépresseurs (citalopram, venlafaxine, paroxétine, amitriptyline) et le gène ABCB1.

De plus, que la prise en compte combinée de la capacité du médicament à agir en tant que substrat du transporteur ABCB1 et du génotype ABCB1 du patient sont de bons prédicteurs pour obtenir une rémission.

Cette découverte peut être considérée comme une étape supplémentaire vers la prescription personnalisée d'antidépresseur.

¹ Glycoprotéines-P: P-gp

3) Approche pharmacodynamie de la psychopharmacogénétique

a. Polymorphisme génétique du récepteur 5-HT2A

De nombreuses études ont cherché à établir le lien entre polymorphisme du récepteur de la sérotonine comme facteur prédictif de réponse aux antipsychotiques.

Les résultats sont controversés. En effet, alors qu'une étude publiée dans la revue *The Lancet* (61) a retrouvé une association entre le risque de non réponse à la clozapine et le polymorphisme génétique du récepteur 5-HT2A publié dans. Une autre étude mettait en doute l'implication de ce gène (62).

b. Gène du transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR) et efficacité

Ce gène existe sous 2 formes, une forme longue (allèle **L** de 528pb) et une forme courte (allèle **s** de 484pb) (63).

Ce gène est le gène du promoteur du transporteur de la sérotonine (SLC6A4).

La modification allélique de ce gène va donc modifier la fonction et l'expression du transporteur de la sérotonine (64).

Une étude s'intéressant au lien entre génétique et efficacité d'un traitement antidépresseur réalisée par Pollock et al. s'est intéressée aux liens entre le génotype du gène 5-HTTLPR (**LL**, **ss** ou **sl**) et la réponse au traitement par paroxétine ou nortriptyline chez des patients dépressifs de plus de 60 ans (65).

Cette étude a été réalisée sur 96 patients répartis en 4 génotypes : 35 **ll**, 40 **sl**, 20 **ss** et 1 génotype rare **xl** (exclus). L'allèle **s** étant dominant, les patients ont été répartis en deux groupes : avec ou sans l'allèle **s** (groupe **ll** et groupe **s**).

Pour évaluer les patients, l'étude a utilisé une échelle de gravité de la dépression : la Hamilton Rating Scale for Depression¹.

Pour les patients traités par paroxétine, on note que le groupe **s** met plus de temps à réduire le score de l'échelle HRSD. A la 2ème semaine, 11 personnes du groupe **ll** ont réduit de 50% le score HRSD (avec un pourcentage moyen de diminution de 49,3% +/- 10%) contre 0 personne du groupe **s** (avec un pourcentage moyen de diminution de 29,6% +/- 5%) avec un $p < 0,0001$.

On peut donc conclure que les sujets présentant la forme courte répondent moins rapidement aux antidépresseurs sérotoninergiques lors d'un épisode dépressif majeur.

Cette étude est donc un exemple de l'utilité potentielle de la pharmacogénétique dans la pratique clinique.

Trois conclusions à noter sur cette étude :

- Premièrement : Aucune différence significative entre les groupes **s** et **ll** dans les concentrations plasmatiques hebdomadaires moyennes de paroxétine ou de nortriptyline n'a été trouvée.

¹ Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)

- Deuxièmement : À la fin de l'étude (12 semaines), il n'y avait pas de différence entre les groupes **ll** et **ss** du nombre de répondeurs (RHDS < ou = 10) pour l'un ou l'autre médicament.
- Enfin, Le polymorphisme du gène 5-HTTLPR a une incidence sur le délai d'action des antidépresseurs ISRS.

c. Gène du transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR) et tolérance

Une autre étude s'est intéressée au lien entre génétique et tolérance d'un traitement antidépresseur chez le sujet âgé. Elle a montré par la suite l'impact du polymorphisme génétique du gène 5-HTTLPR sur la tolérance de différents antidépresseurs chez le sujet âgé.

Avec notamment, lors d'un traitement par paroxétine : une corrélation entre le gène 5-HTTLPR et la survenue d'effet indésirable et donc l'arrêt du traitement chez le sujet âgé (66).

Les sujets présentant une forme courte (allèle **s**) vont d'avantage présenter d'effets indésirables et arrêter précocement le traitement.

4) Psychopharmacogénétique et effets indésirables

a. Dyskinésie

Un des principaux effets indésirables étudiés est la dyskinésie tardive secondaire à la prescription d'antipsychotique.

Une étude a montré une corrélation entre la survenue d'une dyskinésie tardive et le polymorphisme génétique du récepteur à la dopamine D3 ($p = 0,0005$) ainsi que le polymorphisme génétique du cytochrome CYP1A2 ($p = 0,0005$). Les auteurs ont également retrouvé une forte interaction entre ces deux polymorphismes ($p = 0,0007$) (67).

b. Syndrome de Stevens- Johnson

L'étude génétique est également indiquée pour la prédiction de l'hypersensibilité due au système d'histocompatibilité HLA chez des patients traités par carbamazépine. Elle permet de prévenir la survenue des effets indésirables graves dermatologiques comme le syndrome de Stevens-Johnson (68).

L'analyse génétique de l'allèle HLA-B*1502 chez 4877 patients asiatiques a montré l'utilité et la faisabilité de ce genre de test pharmacogénétique (69).

5) La pharmacogénétique comme outil pour la prescription personnalisée

Des études en populations particulières (pour des patients souffrant de maladie mentale) ont permis de mettre en évidence l'outil pharmacogénétique comme outil pour améliorer la prescription personnalisée.

a. Stratégie thérapeutique pour l'escitalopram

C'est le cas de l'étude effectuée par Schillani et al. (70) avec l'utilisation de l'outil pharmacogénétique pour adapter, personnaliser et proposer une stratégie thérapeutique personnalisée dans le cadre de la prescription de l'escitalopram chez 18 patients souffrant d'un cancer associé à un trouble de l'humeur ou un trouble de l'adaptation.

Dans cette étude, l'évaluation de l'humeur dépressive et des symptômes anxieux ont été évalués par l'échelle HADS et l'évaluation de l'adaptation au diagnostic de cancer par l'échelle Mini-MAC.

Après 2 semaines de traitements les patients ont été réévalués et classés en fonction des allèles du gène 5HTTLPR.

On observe une diminution significative du score HADS ($p=0,024$) a été retrouvé uniquement chez les patients avec une allèle **s** tandis qu'on retrouvait une réduction

significative de l'échelle Mini-MAC uniquement chez les patients homozygotes II (p=0,018).

Table 2 - Response to treatment with escitalopram and SERT genotype

		Allelic variant (functionality)	N	Treatment (days)	Average score \pm SD [#]	P*
HADS	Anxiety	s/s, s/l (low)	11	0	7.8 \pm 4.1	0.024
				14	5.7 \pm 3.8	
		l/l (high)	7	0	8.8 \pm 2.7	0.128
				14	6.3 \pm 3.8	
Mini-MAC	Anxious preoccupation	s/s, s/l (low)	11	0	18.3 \pm 4.2	0.094
				14	16.0 \pm 5.2	
		l/l (high)	7	0	21.0 \pm 3.1	0.018
				14	16.7 \pm 1.6	

[#] The scores reported are the mean \pm SD and the median of the sub-scale reported at admission and after 14 days of treatment.

* Probability, Wilcoxon test

D'après ces résultats, l'effet de l'escitalopram sur l'anxiété semble donc être lié au génotype du gène 5HTTLPR. Cependant, ces données sont à modérer par le faible échantillon de l'étude, constitué de seulement 18 patients.

b. Utilisation d'un algorithme pharmacogénétique

Hall-Flavin et al. ont étudié l'avantage potentiel de l'utilisation d'un rapport de test pharmacogénétique pour guider la sélection et l'administration de médicaments psychotropes dans la pratique psychiatrique ambulatoire (71).

Ils ont comparé deux cohortes de patients, la première constituée de 26 patients qui n'ont pas eu de test pharmacogénétique et la seconde de 25 patients qui ont eu des tests pharmacogénétiques avant la prescription des traitements médicamenteux.

L'efficacité thérapeutique a été évaluée par l'évaluation du clinicien à l'aide de QIDS-C16 et l'échelle d'évaluation HAM-D17.

La réduction des symptômes dépressifs au sein du groupe de traitement guidé par les tests pharmacogénétiques a été supérieure à la réduction des symptômes dépressifs dans le groupe de traitement non guidé en utilisant le QIDS-C16 ($P = 0,002$) ou HAM-D17 ($P = 0,04$).

Les auteurs ont conclu qu'un rapport d'interprétation pharmacogénomique rapidement disponible fournissait des conseils cliniques associés à de meilleurs résultats cliniques chez les patients déprimés traités dans un établissement de soins psychiatriques ambulatoires.

Les auteurs précisent cependant que plus de recherche est nécessaire pour démontrer pleinement l'avantage de ces stratégies nouvellement développées pour guider le traitement. De plus, ils précisent que des études futures sont nécessaires pour mieux comprendre l'interaction des multiples facteurs qui peuvent être associés aux meilleurs résultats obtenus en utilisant des tests pharmacogénétiques.

- **PARTIE 3 : INTERET DU GENOTYPAGE DES CYTOCHROMES EN PSYCHIATRIE**

I. Point de vue clinique

1) Adaptation thérapeutique à l'activité cytochromique

Un article publié en 2014 par une équipe francophone (Pierrette Estingoy et al.) a illustré l'intérêt du génotypage cytochromique dans des situations cliniques en psychiatrie.

Il est important de rappeler que le métabolisme médicamenteux fluctue d'un individu à l'autre, que les principaux acteurs de ces variations sont le cytochrome P450 et que les variations peuvent toucher plus d'un individu sur cinq dans la pratique quotidienne, clinique en psychiatrie (72).

Ensuite, les mécanismes d'efflux, sous la dépendance de la P-Glycoprotéine (PGP) interviennent également.

Enfin, la molécule peut-être métaboliquement active ou sous forme de pro-médicaments (molécule inactive avant d'être métabolisée)

Dans les situations cliniques suivantes, les auteurs ont utilisé un code pour qualifier la dépendance au cytochrome P450 (%CYP), ainsi qu'une éventuelle induction (+/CYP) ou inhibition (-/CYP). De même, ils ont utilisé l'index unitaire de prise médicamenteuse (IUPM) qui est un rapport (entre 0 et 1) entre la dose prescrite et la dose maximale possible selon les normes françaises de l'autorisation de mise sur le marché.

a. Patiente bipolaire de 62 ans

« Une patiente suivie depuis environ 10 ans pour des troubles bipolaires de type 1 et une dépendance aux benzodiazépines (%CYP3A4). » Elle est hospitalisée à de nombreuses reprises.

« La prescription de sortie de sa dernière hospitalisation est composée d'un antipsychotique atypique (%CYP2D6) à faible dose (IUPM = 0,16) et des benzodiazépines à fortes doses (IUPM = 1). »

« Les résultats retrouvent une mutation CYP2D6*4 homozygote conférant une activité métabolique réduite pour l'ensemble de substrats.

Une adaptation médicamenteuse est effectuée avec prescription d'un thymorégulateur antiépileptique non dépendant d'une métabolisation cytochromique CYP2D6 en monothérapie (IUPM = 0,25). »

La patiente ne sera plus hospitalisée pour une durée totale contrôlée de 4 ans.

b. Patient psychotique de 32 ans

Le patient est adressé en hôpital de jour pour une pathologie psychotique complexe et résistante.

« Au vu des nombreux effets secondaires médicamenteux et des antécédents familiaux, il est évoqué une variante métabolique familiale avec intolérance aux psychotropes.

Le génotypage cytochromique retrouve une mutation CYP2D6*4 hétérozygote, cette mutation conférant une activité métabolique réduite. De plus, de nombreux traitements psychotropes inhibent ce cytochrome. »

« Au total, le patient est diagnostiqué trouble bipolaire de type 3 chez un métaboliseur intermédiaire qui par l'adjonction de médicaments inhibiteurs lui confère un statut de métaboliseur lent. »

« Le traitement final donné sera un thymorégulateur antiépileptique non conventionnel à faible dose (IUPM = 0,3) et un antipsychotique atypique à faible dose (IUPM = 0,2). »

« Il finira par entreprendre une psychothérapie individuelle, un programme de réhabilitation et ne sera pas ré-hospitalisé pendant une durée contrôlée de 3 ans. »

c. Patient schizophrène de 28 ans

Un patient est adressé en hôpital de jour pour prise en charge d'une schizophrénie avec symptômes négatifs résistants depuis plus de 2 ans.

L'hypothèse d'une variante génétique métabolique est évoquée, le traitement du patient est diminué (IUPM = 0,25) et un génotypage est demandé.

Le résultat retrouve « une mutation CYP2D6*4 hétérozygote conférant une activité métabolique réduite pour le cytochrome CYP2D6. Cette réduction d'activité est aggravée par l'interaction de médicaments inhibiteurs du cytochrome.

- Une mutation CYP2C9*2/*3 hétérozygote confèrent une réduction d'activité avec un statut de métaboliseur lent.
- Une mutation CYP1A2*1F hétérozygote augmentant l'expression de certains inducteurs métaboliques (exemple : le tabac), cependant ici le sujet est non-fumeur.
- Une mutation de la P-Glycoprotéine d'efflux (variante minimale : PGP*Min) associée à un passage intracellulaire maximum et une biodisponibilité maximale pour les molécules substrats. »

« Après adaptation thérapeutique (IUPM =0,12), l'état clinique du sujet suivra une amélioration lente avec une diminution de l'anhédonie. »

2) Situations cliniques de résistance médicamenteuse (exemple de la clozapine)

a. Introduction

La clozapine est métabolisée par des isoformes du cytochromes P450 notamment par le CYP1A2 en N-déméthylclozapine. L'autre métabolite est le clozapine N-oxyde qui est métabolisé par le CYP3A4 (73).

Une étude portant sur 32 patients a montré un corrélation entre la réponse clinique au traitement et la concentration en clozapine (74). Marder et Wirshing proposent une concentration plasmatique de 10 à 80 ng / ml / mg de médicament donné par kg de poids (75). Pour rappel, le taux plasmatique recommandé se situe entre 350 et 1000 µg/ml (76).

Cependant chez certains patients, même avec une prescription à la posologie maximale autorisée, les taux sériques sont inférieurs à un taux sérique satisfaisant. Ces patients sont souvent de jeunes hommes fumeurs avec une hyperactivité cytochromique P450 (77).

Pour évaluer l'activité du CYP1A2, Ozdemir et al. rappellent que l'on peut évaluer l'activité métabolique de ce cytochrome à partir d'un test à la caféine (78). En effet cette molécule est dégradée par le même cytochrome que la clozapine. Ce test permet de différencier une mauvaise observance d'une hyperactivité enzymatique cytochromique.

Pour ce cytochrome (CYP1A2), c'est le polymorphisme d'un nucléotide en position 163 de l'intron 1 qui est responsable de la modification d'activité (79).

Une hyperactivité métabolique a été retrouvée chez des patients homozygote 163C>A (80).

Outre l'activité métabolique intrinsèque, certaines molécules peuvent activer ou inhiber l'activité métabolique de ce cytochrome. Par exemple, le tabac est un inducteur de l'activité (81), alors que le jus de pamplemousse et des molécules médicamenteuses comme la fluvoxamine sont des inhibiteurs (80) .

b. Description clinique

Papetti et al. ont publié dans l'Encéphale la description de 4 patients (dont deux décrits ci-dessous) pour lesquels la clozapine s'est avérée inefficace dans la prise en charge de leur schizophrénie résistante en raison d'une activité métabolique augmentée (82).

- **1^{er} patient** : « Patient de 32 ans fumeur, souffrant d'une schizophrénie paranoïde résistante. »

La clozapine est prescrite avec une réponse thérapeutique médiocre.

La clozapinémie retrouve 150 µg/ml pour des posologies de 900 mg / jours.

Un trouble de la métabolisation est alors suspecté.

Avec l'accord du patient, les auteurs introduisent 50 mg de fluvoxamine sans modifier la dose de clozapine.

« A J5, le clozapinémie est de 1745 µg/ml (le taux a été multiplié par 5,5).

Après 2 mois d'ajustement, la clozapinémie est de 350 µg/ml pour une posologie de clozapine à 450 mg/ jours et de fluvoxamine à 25 mg / jours. »

« Cette adaptation posologique permettra une stabilisation symptomatologique pour le patient, une prise en charge dans un service de réhabilitation puis un suivi ambulatoire mensuelle . »

- **2ème patient** : « Patient de 49 ans, souffrant de schizophrénie paranoïde depuis l'âge de 20 ans nécessitant l'introduction de clozapine. »

« Lors d'une hospitalisation, la clozapinémie retrouvée est de 75 µg/ml pour une posologie à 500 mg/ jours.

Un test à la caféine confirme l'hyperactivité du CYP1A2. »

La posologie de clozapine est diminuée et les auteurs introduisent 50 mg de fluvoxamine.

« La clozapinémie retrouvée sera entre 600 et 700 µg/ml durant 5 semaines d'hospitalisation. »

« Cliniquement, le patient a vu ses hallucinations disparaître, son contact s'améliorer et son comportement moins désorganisé.

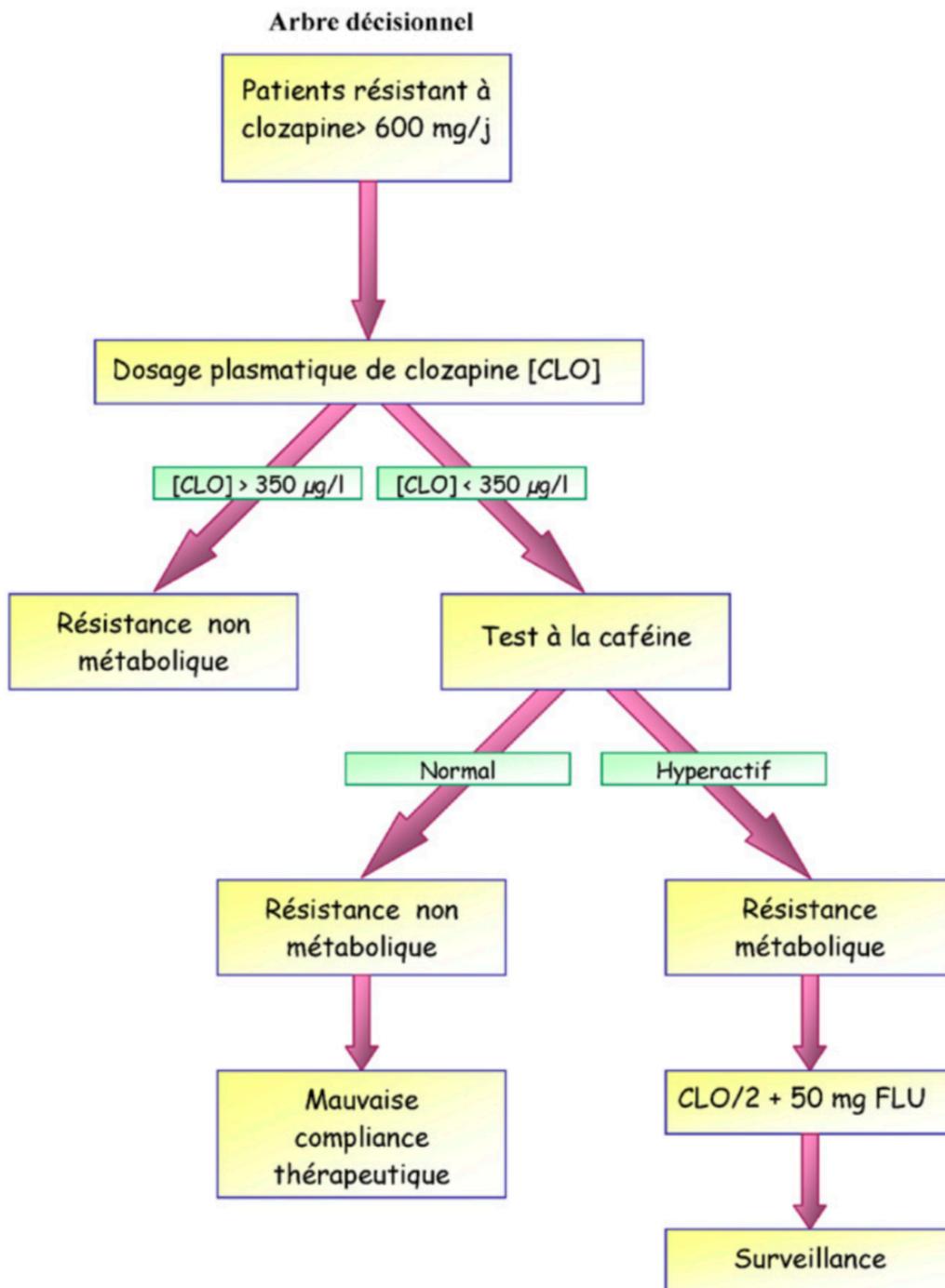
Le patient effectue des permissions qui se passent sans encombre et aura un relais en HDJ. »

- **Commentaires** : on peut donc également agir de façon iatrogène sur la vitesse de métabolisation effectuée par les cytochromes pour améliorer l'état clinique des patients.

- **Arbre décisionnel** :

A partir de cet article, les auteurs ont résumé leur stratégie thérapeutique à travers l'arbre décisionnel suivant :

Figure 19 : stratégie thérapeutique lors d'une résistance à la clozapine (82)



II. Point de vue pharmacologique

1) Étude *in vitro* de 22 variants mutants alléliques du cytochrome P450 CYP2D6 avec l'olanzapine.

Hong–Yu Zhou et al. ont étudié *in vitro* l'activité catalytique de 22 variants alléliques du CYP2D6 sur l'olanzapine (83).

Les variantes mesurées pour comparer l'activité catalytique étaient :

- **La constante de Michaelis (Km)** : elle correspond à la concentration de substrat nécessaire pour obtenir 50% de la vitesse maximale enzymatique.
- **La vitesse initiale maximale (Vmax)** : elle mesure la quantité de produit formé par unité de temps. Elle reflète l'activité d'une enzyme. Elle est exprimée en unité enzymatique à savoir en μmol de substrat par minute.
- **La clairance intrinsèque** : c'est le rapport V_{max}/K_m . Elle représente l'efficacité du système enzymatique.

Les variantes alléliques étaient les suivantes : *D6*87-98*, *R25Q*, *F164L*, *E215K*, *F219S*, *V327M*, *D336N*, *V342M*, *R344Q*, *R440C* and *R497C*.

On remarque que les différents résultats sont comparés au CYP2D6*1 qui a été pris pour référence.

Les résultats montrent que la clairance relative par rapport au CYP2D6*1 s'étendent de 5,2% pour le CYP2D6*10 à 137,8% pour le CYP2D6*89.

Cette étude illustre l'importance de la différence d'activité métabolique entre différentes variations alléliques d'une même iso enzyme.

Elle permet de faire le lien entre génétique et activité métabolique.

Et donc souligne l'importance du test pharmacogénétique pour expliquer une différence de vitesse de métabolisation entre deux patients pour un même xénobiotique.

2) Étude *in vivo* de l'influence du génotype CYP2D6 et CYP3A5 sur la concentration plasmatique de la rispéridone.

La rispéridone est métabolisée en 9-hydroxyrispéridone (84) qui est un métabolite actif. Différentes études *in vitro* et *in vivo* ont montré le que le cytochrome le plus impliqué dans cette hydroxylation était le cytochrome CYP2D6 (85). D'autres études ont montré que le CYP3A était également impliqué mais de façon minime (86).

Kang et al. ont étudié le rôle du génotype CYP2D6 et CYP3A5 sur les concentrations plasmatiques de la rispéridone et de son métabolite actif la 9-hydroxyrispéridone dans une population de 64 patients d'origine coréenne atteints de schizophrénie (87).

Le but de cette étude était de souligner l'importance de ne pas raisonner uniquement à travers d'une unique sous famille de CYP.

La population a été séparée en 2 groupes pour le CYP2D6 :

- **57 bons métaboliseurs (EM)** : CYP2D6*1/*1, CYP2D6*10/*10, CYP2D6*1/*10
- **7 métaboliseurs lents (PM)** : CYP2D6*1/*5, CYP2D6*10/*5.

La population a été séparée en 2 groupes pour le CYP3A5 :

- **30 avec un variant fonctionnel de CYP3A5** : CYP3A5*1/*1, CYP3A5*1/*3.
- **34 avec un variant non fonctionnel de CYP3A5** : CYP3A5*3/*3.

Ces résultats montrent une différence significative sur les concentrations plasmatiques en risperidone (RIS) et 9-hydroxyrisperidone (9-OH-RIS) en fonction du génotype du cytochrome CYP2D6. En effet, les concentrations de RIS étaient significativement plus élevées ($p < 0,001$) chez les métaboliseurs lents (PM), tandis que les concentrations de 9-OH-RIS étaient significativement plus élevées ($p < 0,001$) chez les métaboliseurs bons (EM).

Il existe également une différence significative pour le ratio métabolique (MRs) RIS/9-OH-RIS qui est significativement plus élevé ($p < 0,001$) chez les métaboliseurs lents (PM).

Cependant les 2 molécules étant métaboliquement actives, la différence entre les valeurs moléculaires métaboliquement actives et inactives n'était pas significative ($p = 0,470$).

Ainsi, les deux profils métaboliques cytochromiques CYP2D6 ne semble pas avoir d'incidence sur la concentration de molécule active.

Les résultats diffèrent pour le CYP3A5. Les patients avec un variant non fonctionnel avaient une concentration significativement plus élevée ($p = 0,022$) en 9-OH-RIS, une concentration significativement plus élevée pour les molécules métaboliquement actives ($p = 0,05$).

Cependant, les patients avec un variant non fonctionnel de CYP3A5 ont une concentration plus élevée en RIS qui n'est pas significativement plus élevée ($p = 0,06$)
La différence n'est pas significative pour le ratio métabolique (MRs) RIS/9-OH-RIS ($p = 0,571$)

On retrouve une variation significative de RIS, 9-OH-RIS pour les CYP2D6 et CYP3A5. Cependant la différence entre la concentration moléculaire des molécules actives dépend uniquement du CYP3A5.

Cette étude rappelle l'importance de considérer l'ensemble des cytochromes qui métabolisent une molécule et non uniquement le cytochrome principal.

Une autre étude a confirmé ces résultats, en montrant l'importance des inducteurs (rifampicine, carbamazépine) et inhibiteurs (itraconazole) de CYP3A5 sur le métabolisme de la rispéridone (88).

Il faut noter que seulement 10% des sujets d'origine caucasienne sont porteurs d'un CYP3A5 fonctionnel et 50% des sujets d'origine sub-saharienne.

3) Étude de l'influence du polymorphisme génétique cytochromique sur le métabolisme de l'escitalopram et la réponse au traitement.

L'escitalopram (S-CIT) est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine.

Il est métabolisé dans le foie par les cytochromes P450 : CYP2D6, CYP2C19 et CYP3A4 (89). L'escitalopram est métabolisé en S-demethylcitalopram (S-DCIT) qui est un métabolite actif. Ce dernier est métabolisé en S-didemethylcitalopram (S-DDCIT) qui est un métabolite inactif (90).

Dans une étude réalisée par Tsai, Lin, Hsiao et al. (91), les patients ont reçu une posologie de 10 mg d'escitalopram par jour durant 4 semaines puis une posologie comprise entre 10 et 30 mg suivant la réponse clinique à nouveau pendant 4 semaines. Les résultats ont été évalués avec les échelles HAM-D et HAM-A. Les prélèvements biologiques sanguins ont eu lieu à la semaine 2, 4 et 8.

Respectivement pour les échelles HAM-D et HAM-A, les résultats étaient les suivants :

- Au départ : 22,14 / 25,89
- Semaine 2 : 14,37 / 18,17
- Semaine 4 : 12,76 / 15,35
- Semaine 8 : 10,09 / 12,58

Les différents variants alléliques CYP2D6 et CYP2C19 ont été répartis selon l'activité métabolique

Le patient était considéré en rémission si le score HAM-D était inférieur à 10 et le score HAM-A inférieur à 17.

a. Réponse au traitement en fonction des allèles

CYP2D6

Les concentrations de S-CIT et de ses métabolites n'ont pas varié en fonction des allèles de CYP2D6 durant les 8 semaines de traitement (de même que le ratio SDCIT/SCIT).

Les métaboliseurs intermédiaires (CYP2D6 0,5 SGD) avaient un nombre de rémissions rapides supérieures pour l'échelle HAM-D par rapport aux autres métaboliseurs (CYP2D6 non 0,5 SGD) durant les 8 semaines de traitements ($p < 0,0001$).

Des résultats similaires ont été retrouvés pour l'échelle HAM-A avec un $p = 0,0277$ à la semaine 4 et un $p = 0,0013$ à la semaine 8.

b. Réponse au traitement en fonction des allèles CYP2C19

A la différence du CYP2D6, ici ce sont les concentrations qui étaient significativement différentes en fonction du profil métaboliques, mais pas la réponse clinique estimée par les échelle HAM-D et HAM-A.

En effet, les métaboliseurs pauvres avaient une concentration S-CIT significativement supérieure aux métaboliseurs normaux ($p < 0,05$ à la semaine 2 et $p < 0,001$ à la semaine 4 et 8).

Le rapport SDCIT/SCIT était également significativement différent ($p < 0,0001$ à la semaine 2 et 4 et $p = 0,0402$ à la semaine 8)

c. Discussion

Ainsi, le profil cytochromique CYP2D6 pourrait permettre de prédire la réponse à l'escitalopram.

En effet les métaboliseurs CYP2D6 intermédiaires avaient un nombre de rémissions rapides supérieures pour l'échelle HAM-D par rapport aux autres métaboliseurs ($p < 0,0001$) mais pas de différence de concentration sérique de S-CIT.

Le profil cytochromique CYP2D19 permet de prédire la concentration sérique de S-CIT, mais cette dernière ne permettrait pas de prédire la réponse au traitement.

III. Point de vue pratique

1) Coût

Le coût varie en fonction de la technique utilisée et donc du cytochrome étudié.

a. CYP3A4/CYP3A5

Une recherche de la mutation délétère la plus fréquente par chimie TaqMan coûte 78,30 €.

b. CYP2D6

L'amplification du gène CYP2D6 par PCR et séquençage coûte 461,70 €.

c. CYP1A2

Le coût est de 923,40 €.

d. CYP2B6

Le coût est de 882,90 € car ce dernier est analysé par une technique de panel NGS (next generation sequencing) avec plusieurs gènes en même temps.

e. CYP2C9/CYP2C19

Pour CYP2C19, le coût est de 1385,10 €.

Pour CYP 2C9, le coût est de 923,40 €.

2) Prélèvement et délai

Le prélèvement et le délai dépend de la technique utilisée.

Il peut être fait par n'importe quel laboratoire.

Le prélèvement se fait généralement sur un tube EDTA.

Le recueil du consentement éclairé du patient est indispensable.

a. CYP3A4/CYP3A5

Il nécessite un prélèvement sanguin dans un tube EDTA.

L'envoi doit être réfrigéré, le délai d'obtention des résultats est de 3 jours

b. CYP2D6

Il nécessite un prélèvement sanguin dans un tube EDTA.

L'envoi doit être réfrigéré, le délai d'obtention des résultats est de 15 jours (temps du séquençage).

c. CYP1A2

Il nécessite un prélèvement sanguin dans un tube EDTA.

L'envoi doit être réfrigéré, le délai d'obtention des résultats est de 1 mois (temps du séquençage).

d. CYP2B6

Il nécessite un prélèvement sanguin dans un tube EDTA.

L'envoi doit être réfrigéré, le délai d'obtention des résultats est de 2 mois.

a. CYP2C9/CYP2C19

Il nécessite un prélèvement sanguin dans un tube EDTA.

L'envoi doit être réfrigéré, le délai d'obtention des résultats est de 15 jours à 3 semaines.

3) Où l'envoyer

Les résultats (pour le Nord) doivent être envoyés sous 3 heures au Pôle de biologie pathologie et génétique du CHRU de Lille.

4) Conclusion

Le coût d'une journée d'hospitalisation en psychiatrie qui est d'environ 650 euros.

Le coût du génotypage est donc en moyenne inférieure à une journée d'hospitalisation.

Faire ce type de test pharmacogénétique va contribuer à adapter plus rapidement la posologie des molécules du patients, comprendre pourquoi les molécules sont mal tolérées. Les tests pharmacogénétiques peuvent donc contribuer à réduire la durée d'hospitalisation en diminuant les rechutes et en améliorant le rapport efficacité / tolérance.

- **PARTIE 4 : VERS L'EMERGENCE DE**
RECOMMANDATIONS
PHARMACOGENETIQUES

I. Introduction

Les recommandations correspondent à l'intérêt d'un **génotypage cytochromique** et l'intérêt d'un **suivi thérapeutique pharmacologique**¹ (c'est-à-dire de dosage biologique plasmatique des molécules médicamenteuses).

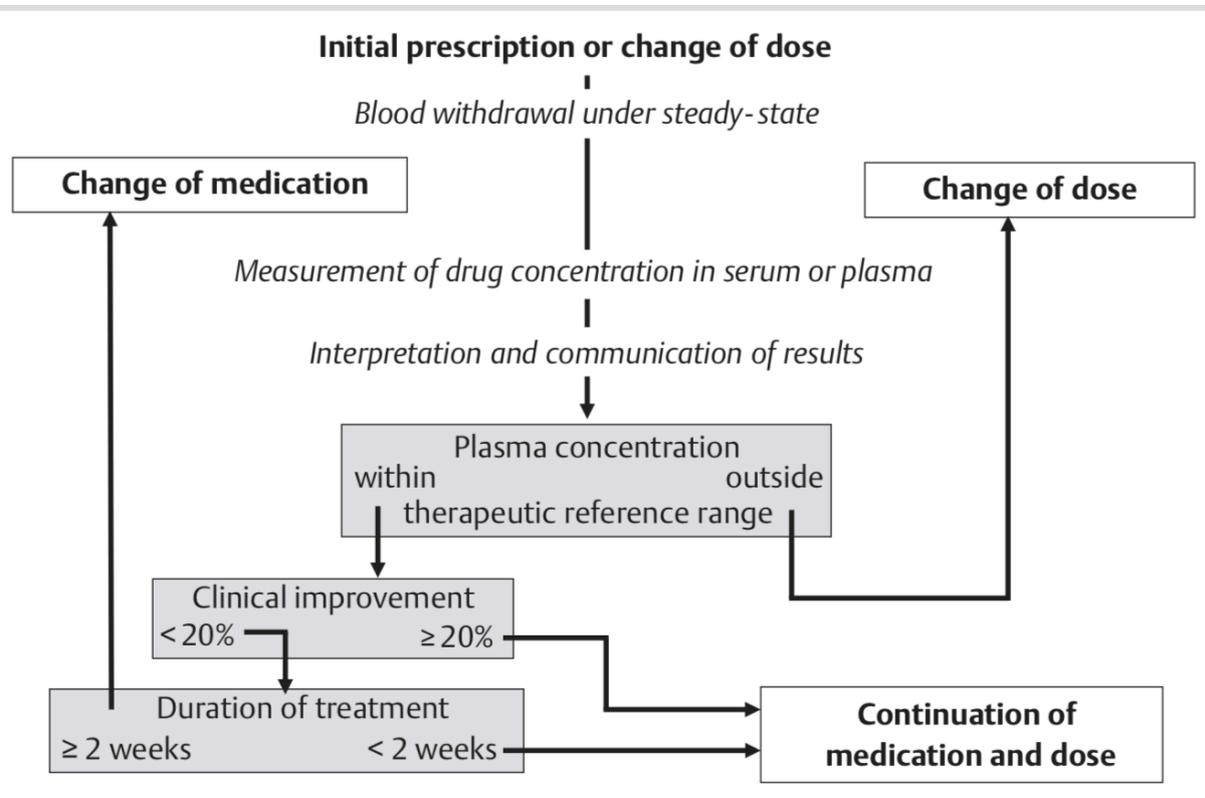
Le **suivi thérapeutique pharmacologique** n'est pas toujours réalisable. En effet, les psychotropes sont des substances fortement lipophiles, ayant une grande affinité pour leurs sites d'action dans le système nerveux central.

Les concentrations plasmatiques souvent très basses (de l'ordre du centième au dixième de µg/ml), seront suffisantes pour produire une activité clinique. Il n'y a pas systématiquement une corrélation entre les concentrations circulantes et les effets cliniques.

Hiemke et al. (92) ont publié en 2011 des **recommandations de suivi thérapeutique pharmacologique** des traitements en psychiatrie.

¹ STP ou TDM en anglais (Therapeutic Drug Monitoring)

Figure 20 : recommandations de suivi thérapeutique pharmacologique des traitements en psychiatrie (92).



II.Recommandation HAS pour la pratique

La Haute Autorité de Santé (HAS) a rédigé des « règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales » (93). Il s'agit d'un guide des règles à appliquer lors de la prescription d'un test génétique.

1) Prise en charge des personnes

L'HAS précise que **tout médecin** (même non généticien) peut prescrire un test génétique après information au patient de façon préalable, complète et compréhensible.

La prescription peut se faire « à **visée d'adaptation thérapeutique** chez une personne malade (pharmacogénétique) ».

Il est précisé que pour certains médicaments, « le **résumé des caractéristiques produits** (RCP) indique la nécessité de réaliser une analyse pharmacogénétique ». Par ailleurs, l'HAS rappelle que « en fonction du résultat, la posologie pourra être adaptée, le traitement contre-indiqué ».

Enfin, si la RCP ne recommande pas de tests pharmacogénétiques, « la validité et l'utilité clinique doivent avoir fait l'objet d'études et être reconnues au moins par plusieurs publications dans des revues à comité de lecture ou par des recommandations professionnelles ».

L'**information** doit être appropriée et adaptée au niveau de compréhension. Elle doit être donnée en consultation individuelle¹.

Le **consentement** doit être libre, éclairé, spécial et révocable à tout moment. Il doit être consigné par écrit par la personne pour qui sera réalisé l'examen génétique.

Les **résultats** seront communiqués par le prescripteurs selon des modalités préalablement définis avec le patient.

¹ Article L 1111-2 du code de santé publique

2) Prise en charge des analyses

Le laboratoire doit être autorisé par l'ARS compétente en plus de l'accréditation nécessaire à tous les laboratoires de biologie.

Les laboratoires ont la nécessité de s'assurer de la présence de l'attestation d'informations et de consentement, de rendre le résultat au prescripteur et de travailler en réseau.

Le patient doit être informé que certains résultats génétiques non recherchés peuvent être obtenus lors d'un test pour une indication différente. Il doit choisir de connaître ou non ces résultats

III.Recommandation pour les antidépresseurs

Quaranta et al. ont publiées en 2017 des recommandations concernant le **génotypage cytochromique** pour les antidépresseurs (3).

Les auteurs rappellent qu'il n'existe pas de concentration plasmatique considérée comme efficace et non toxique pour chaque antidépresseur.

Par ailleurs, ils précisent que la pharmacogénétique peut présenter un intérêt en routine clinique pour l'optimisation du traitement antidépresseur, afin de limiter les effets toxiques tout en préservant une efficacité optimale.

En 2014, Crettol et al. (94) rappellent que l'exploration pharmacogénétique des voies CYP2D6 ou CYP2C19 en plus du suivi thérapeutique pharmacologique des antidépresseurs peut permettre de retrouver l'origine de la variabilité de la réponse des patients en psychiatrie.

Le RNPGx attribue un niveau de recommandation « conseillé » pour l'utilisation de tests pharmacogénétique ciblant les gènes CYP2D6 et CYP2C19 dans la prise en charge par un traitement par antidépresseurs.

En effet, la grande majorité des antidépresseurs sont métabolisés par les CYP2D6 et CYP2C19 (**Figure 21**)

Figure 21 : Voies métaboliques des principaux antidépresseurs (3)

Tableau 1 Voies métaboliques des principaux antidépresseurs [24,33,39].						
Médicaments DCI	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	3A4/5
<i>Imipraminiques</i>						
Amipriptyline	+		+	++	++	+
Clomipramine	+		+		++	++
Imipramine	+			+	++	++
Maprotiline					++	
Trimipramine			+	+	++	
Désipramine					++	
Doxepine					++	
Nortriptyline	+			+	++	+
<i>IMAO</i>						
Moclobémide				++		
<i>IRSS</i>						
Citalopram				++	+	+
Fluoxétine			++	+	++	+
Fluvoxamine	+				++	
Paroxétine					++	
Sertraline		++	+	+	+	+
Escitalopram				++		
<i>IRSNa</i>						
Duloxétine	++				++	
Venlafaxine				+	++	+
<i>Autres</i>						
Agomélatine	++		+	+		
Atomoxitine					++	
Bupropion		+		++		
Mirtazapine	+				++	++
Miansérine	++				++	+

++ : voies métaboliques majeure ; + : voies métaboliques mineures ; DCI : dénomination commune internationale.

L'analyse pharmacogénétique peut donc être utilisée pour éviter la iatrogénie ou optimiser l'efficacité.

1) Prévention de la iatrogénie

Rau T et al. (95) ont retrouvé une augmentation de la survenue d'effets indésirables lié à l'augmentation de la concentration plasmatique d'antidépresseurs chez les métaboliseurs lents

Jonshon et al. (96) ont publié d'autres cas cliniques rapportant l'intérêt de l'utilisation du génotypage cytochromique CYP2D6 et CYP2C19 pour diminuer la iatrogénie médicamenteuse.

Les auteurs rappellent que cependant, la plupart des génotypages cytochromiques sont utilisés de façon rétrospective (3).

2) Optimisation de l'efficacité

Gressier et al. (97) ont conclu que les études de cohortes ou les essais cliniques randomisés (l'étude STAR*D par exemple) recherchant le lien entre polymorphisme génétique cytochromique et efficacité clinique sont peu nombreuses et négatives.

Avec une exception pour la détection de métaboliseurs ultra-rapides CYP2D6 ou CYP2C19 qui peut être une aide précieuse pour l'optimisation rapide de la prescription lorsqu'un dosage plasmatique révèle une faible concentration de molécule active (3).

Cependant, il faut être conscient des limites de ces tests. En effet, à ce jour, ils ne sont pas suffisamment robustes pour expliquer une grande part de la variabilité observée. Il n'est donc pas recommandé actuellement d'utiliser le génotypage cytochromique de façon prospective pour optimiser l'efficacité des antidépresseurs.

3) Conclusion

L'utilisation de ces tests pharmacogénétiques est actuellement réservé pour l'explication rétrospective d'événements iatrogènes ou de façon prospective pour la limitation d'événements iatrogènes chez un patient avec de nombreux traitements prescrits.

Les tests pharmacogénétiques ont abouti à des recommandations de prescriptions élaborées par Leon et al. en 2006 (98) et réactualisées en 2015 (99) avec des recommandations et propositions de réduction de dose pour les antidépresseurs tricycliques en fonction du génotype CYP2D6 et CYP2C19 (**Figure 22**).

Ces recommandations sont à nuancer car uniquement pour les antidépresseurs tricycliques qui sont peu prescrit actuellement.

Figure 22 : Prescription d'antidépresseurs tricycliques selon le génotype CYP2D6/ CYP2C19 (3)

Phénotype	Implication	Recommandation	Niveau de recommandation
Phénotype CYP2D6			
Métaboliseur ultra-rapide (MUR)	Métabolisme fortement augmenté Diminution des concentrations plasmatiques Risque d'échec thérapeutique	Éviter l'utilisation des ATD tricycliques par risque de perte d'efficacité Préférer la prescription d'antidépresseurs dont le métabolisme ne dépend pas du CYP2D6 Si maintien des ATD tricycliques, proposer une augmentation de la posologie à l'initiation du traitement un recours au STP pour adapter la posologie	Élevé
Métaboliseur rapide ou extensif (MR)	Métabolisme normal	Initier le traitement à la posologie standard recommandée	Élevé
Métaboliseur intermédiaire (MI)	Métabolisme partiellement réduit Augmentation des concentrations plasmatiques Augmentation de la probabilité des effets secondaires	Proposer une réduction de la posologie de 50 % à l'initiation du traitement un recours au STP pour adapter la posologie	Modéré
Métaboliseur lent (ML)	Métabolisme fortement réduit Augmentation des concentrations plasmatiques Augmentation de la probabilité des effets secondaires	Éviter l'utilisation des ATD tricycliques par risque de mauvaise tolérance Préférer la prescription d'antidépresseurs dont le métabolisme ne dépend pas du CYP2D6 Si maintien des ATD tricycliques, proposer une réduction de la posologie de 50 % à l'initiation du traitement un recours au STP pour adapter la posologie	Élevé
Phénotype CYP2C19			
Métaboliseur ultra-rapide (MUR)	Métabolisme fortement augmenté	Préférer la prescription des ATD dont le métabolisme ne dépend pas du CYP2C19 Si maintien des ATD tricycliques, proposer un recours au STP pour adapter la posologie	Optionnel
Métaboliseur extensif (MR)	Métabolisme normal	Initier le traitement à la posologie standard recommandée	Élevé
Métaboliseur intermédiaire (MI)	Métabolisme partiellement réduit	Initier le traitement à la posologie standard recommandée	Élevé
Métaboliseur lent (ML)	Métabolisme fortement réduit Augmentation des concentrations plasmatiques Augmentation de la probabilité des effets secondaires	Proposer une réduction de la posologie de 50 % à l'initiation du traitement et un recours au STP pour adapter la posologie	Modéré
ATD : antidépresseur ; STP : suivi thérapeutique pharmacologique.			

La mise en évidence d'un déficit complet doit éviter la prescription d'antidépresseurs tricycliques. Pour un déficit d'activité partiel, la réduction posologique peut varier de 25 à 50% de la dose standard (100).

4) En résumé

De Leon et al. dans "Clinical Guidelines for Psychiatrists for the Use of Pharmacogenetic Testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19" ont publié sous forme d'annexes les recommandations d'utilisation des tests pharmacogénétiques pour l'utilisation des antidépresseurs en fonction des suspicion cliniques, des résultats des laboratoires et l'adaptation thérapeutique (**annexe 1**).

IV.Recommandation pour les antipsychotiques

Les connaissances actuelles sont plus limitées sur la pharmacogénétique des antipsychotiques (100).

Les principales publications concernent le CYP2D6 :

- Brockmoller et al ont étudié l'impact du polymorphisme de CYP2D6 sur les paramètres pharmacocinétiques et l'efficacité du traitement par halopéridol (101).
- de Leon et al ont étudié l'impact du phénotype CYP2D6 métabolisateur lent avec les effets indésirables et/ou l'arrêt de la rispéridone (102).
- Guzey et al ont étudié l'impact du phénotype CYP2D6 métabolisateur ultra rapide et le métabolisme de la rispéridone (103).

1) Phénotype CYP2D6 métabolisateur lent (PM)

Il semblerait que les métaboliseurs lents sont susceptibles d'avoir une faible tolérance aux antipsychotiques de 1^{ère} et 2^{nde} génération (100).

A contrario des antidépresseurs, le **suiti thérapeutique pharmacologique** est particulièrement utile lorsqu'on suspecte un phénotype métaboliseur lent CYP2D6 (98).

Malgré nos connaissances limitées et les études limitées soutenant cette stratégie, il semble plus sûr selon de Leon et al (98) de prescrire pour ce phénotype :

- des antipsychotiques de type non dépendants du CYP2D6, comme la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine ou la ziprasidone (« COQZ »).
- de très faibles doses d'antipsychotiques dépendants du CYP2D6.

2) Phénotype CYP2D6 métabolisateur ultra-rapide

(UM)

Il est probable que les patients au phénotype UM du CYP2D6 ne répondent pas aux doses habituelles d'antipsychotiques 1^{ère} et 2^{nde} génération métabolisé par ce cytochrome.

Malgré nos connaissances limitées et les études limitées soutenant cette stratégie, il semble plus sûr selon de Leon et al (98) de prescrire pour ce phénotype:

- des antipsychotiques de type CYP2D6 non dépendants du CYP2D6, comme la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine ou la ziprasidone (« COQZ »).

3) En résumé

De Leon et al. dans "Clinical Guidelines for Psychiatrists for the Use of Pharmacogenetic Testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19" ont publié sous forme

d'annexes les recommandations d'utilisation des tests pharmacogénétiques pour l'utilisation des antipsychotiques en fonction des suspicion cliniques, des résultats des laboratoires et l'adaptation thérapeutique (**annexe 2**).

V.Recommandations de la Food and Drug Administration (FDA).

Avec l'essor de la pharmacogénétique et de la prescription personnalisée, la FDA a établi une liste de biomarqueurs pharmacogénétiques avec plus de 100 traitements dont plus de 20 pour des molécules utilisées en psychiatrie (**tableau suivant**).

Ces biomarqueurs permettent d'identifier les répondeurs et non répondeurs, sélectionner les patients à haut risque de toxicité et proposer une adaptation thérapeutique.

Pour la psychiatrie, on note des recommandations surtout concernant les métaboliseurs lents ou ultra-rapides pour les précautions, les interactions médicamenteuses et l'indication de réalisation de suivi thérapeutique pharmacologique.

Figure 23 : Recommandations FDA pour l'utilisation des biomarqueurs pharmacogénétiques (le marqueur et le contexte dans lequel le dosage est utile).

Amitriptyline	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
Aripiprazole	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
Aripiprazole Lauroxil	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
Atomoxetine	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Drug Interactions, Clinical Pharmacology
Brexiprazole	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
Cariprazine	Psychiatry	CYP2D6	Clinical Pharmacology
Citalopram (1)	Psychiatry	CYP2C19	Dosage and Administration, Warnings, Clinical Pharmacology
Citalopram (2)	Psychiatry	CYP2D6	Clinical Pharmacology
Clomipramine	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
Clozapine	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
Desipramine	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
Desvenlafaxine	Psychiatry	CYP2D6	Clinical Pharmacology
Doxepin (1)	Psychiatry	CYP2D6	Clinical Pharmacology
Doxepin (2)	Psychiatry	CYP2C19	Clinical Pharmacology
Duloxetine	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions

Escitalopram (1)	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions
Escitalopram (2)	Psychiatry	CYP2C19	Adverse Reactions
Fluoxetine	Psychiatry	CYP2D6	Precautions, Clinical Pharmacology
Fluvoxamine	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions
Iloperidone	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Drug Interactions, Clinical Pharmacology
Imipramine	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
Modafinil	Psychiatry	CYP2D6	Clinical Pharmacology
Nefazodone	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
Nortriptyline	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
Paroxetine	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions
Perphenazine	Psychiatry	CYP2D6	Precautions, Clinical Pharmacology
Pimozide	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Precautions
Protriptyline	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
Risperidone	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
Thioridazine	Psychiatry	CYP2D6	Contraindications, Warnings, Precautions
Trimipramine	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
Venlafaxine	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
Vortioxetine	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Clinical Pharmacology

VI. Pour conclure

1) Quand suspecter une origine génétique

Lorsqu'un patient ne présente pas d'amélioration clinique avec une posologie médicamenteuse adaptée, et que toutes les autres causes d'échecs thérapeutiques sont éliminées : il faut suspecter un phénotype **métaboliseur ultra rapides**.

Lorsqu'un patient présente des effets secondaires à des posologies infra-thérapeutiques, et que toutes les autres causes d'apparitions d'effets secondaires sont éliminées : il faut suspecter un phénotype **métaboliseur lents**.

2) Quel(s) examen(s) complémentaire(s) demander

Lorsque le **suivi thérapeutique pharmacologique (STP)** est indiqué, il convient de faire un dosage plasmatique de la concentration de molécule médicamenteuse.

Il faut mesurer la concentration résiduelle (Cmin), le prélèvement doit se faire juste avant la prise médicamenteuse suivante.

Exemple de molécule pour lesquelles le STP est indiqué : amitriptyline, clomipramine, imipramine, nortriptyline, lithium, clozapine.

Par ailleurs, Il faut se renseigner sur les voies métaboliques empruntées par la molécule. Et faire une demande conjointe ou dans un second temps de génotypage cytochromique pour les cytochromes concernés.

3) Comment adapter les posologies

En fonction du génotype retrouvé, on peut en déduire un phénotype de métabolisation.

Ensuite, il convient de vérifier si la molécule est active ou si cette dernière est une prodrogue.

Enfin, Il faudra adapter de la façon suivante :

- **Ultrarapid metabolizer (métaboliseur ultra-rapides) :**

→ Molécule active : augmenter la dose ou utiliser une molécule qui n'est pas métabolisée par ce cytochrome.

→ Prodrogue : diminuer la dose ou utiliser une molécule qui n'est pas métabolisée par ce cytochrome.

- **Extensive metabolizer (métaboliseur bons):**

→ Molécule active : dose normale

→ Prodrogue : dose normale

- **Intermediate metabolizer (métaboliseur intermédiaire) :**

→ Molécule active : diminuer faiblement la dose ou utiliser une molécule qui n'est pas métabolisée par ce cytochrome.

→ Prodrogue : augmenter faiblement la dose ou utiliser une molécule qui n'est pas métabolisée par ce cytochrome

- **Poor metabolizer (métaboliseur lent) :**

→ Molécule active : diminuer la dose ou utiliser une molécule qui n'est pas métabolisée par ce cytochrome.

→ Prodrogue : augmenter la dose ou utiliser une molécule qui n'est pas métabolisée par ce cytochrome.

Figure 24 : Tableau résumé des adaptations posologiques (104)

	Poor (Slow) Metabolizer	Intermediate Metabolizer	Normal (Extensive) Metabolizer	Ultra-rapid (Rapid, Fast) Metabolizer
When the drug itself is active	<p>Much less of the drug is decomposed (deactivated). Reacts more and to lower doses. More prone to adverse effects.</p> 	<p>Less of the drug is decomposed (deactivated). Reacts more and to lower doses. Prone to adverse effects.</p> 	<p>Usual doses are effective.</p> 	<p>Much more of the drug is decomposed (deactivated). The drug is less efficient and higher doses are necessary. Alternative drugs may be required.</p> 
When the CYP converts the drug into the active form	<p>Much less of the drug is converted to its active form. The drug is less efficient and higher doses are necessary. Alternative drugs may be required.</p> 	<p>Less of the drug is converted to its active form. The drug is less efficient and higher doses are necessary.</p> 	<p>Usual doses are effective.</p> 	<p>Much more of the drug is converted to its active form. Reacts more and to lower doses. More prone to adverse effects.</p> 

4) Ne pas oublier

- Cela doit rester un diagnostic d'élimination
- Le laboratoire donne des résultats génotypiques qui correspondent à des profils métaboliques phénotypiques. Cependant ces derniers sont susceptibles de varier en fonction de facteurs externes développés plus hauts et résumés dans la **figure 1** ci-dessous.

Figure 25: Proportion des différents cytochromes et facteurs susceptibles de les influencer (35).

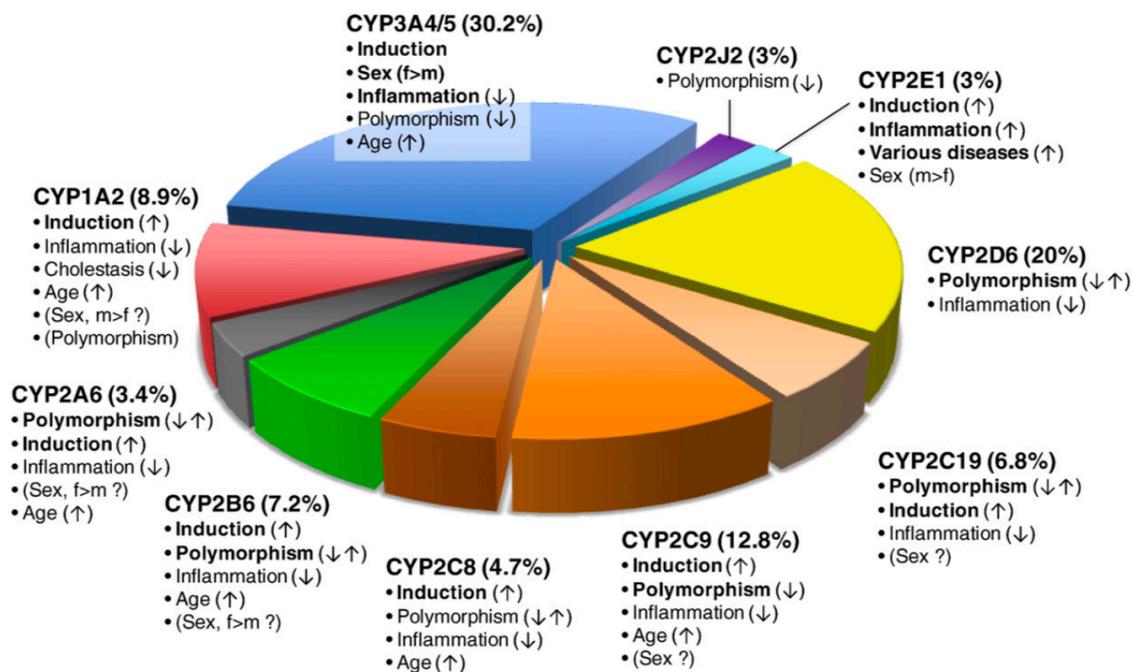


Fig. 1. Fraction of clinically used drugs metabolized by P450 isoforms and factors influencing variability. A total of 248 drug metabolism pathways with known CYP involvement (Table 3; chemicals and endogenous substrates excluded) were analyzed. Each metabolic pathway was only counted once for the major contributing CYP isoform. Important variability factors are indicated by bold type with possible directions of influence indicated (↑, increased activity; ↓, decreased activity; ↓↑, increased and decreased activity). Factors of controversial significance are shown in parentheses.

• **CONCLUSION**

Le développement actuel de la pharmacogénétique, avec des techniques de détection des polymorphismes génétiques de plus en plus accessibles et sensibles, pourrait offrir à moyen terme la possibilité d'individualiser les traitements pharmacologiques en fonction du génotype des individus (105).

L'utilisation des tests pharmacogénétiques représente un outil pertinent pour le suivi des patients à plus d'un titre. Sur le plan clinique, elle peut permettre d'améliorer le rapport bénéfice / risque et de diminuer le risque iatrogène. Sur le plan économique, la connaissance prospective des patients à risque d'échec thérapeutique ou de développer des effets indésirables à un traitement médicamenteux permettrait de diminuer les coûts liés à de potentielles ré-hospitalisations.

Ceci est l'objectif de la médecine personnalisée qui permet d'optimiser la prise en charge thérapeutique tout en réduisant la fréquence d'apparitions des effets indésirables des traitements, favorisant ainsi l'adhésion du patient et les chances de rémission au long cours (34). Cette médecine personnalisée a sa place en psychiatrie comme dans toute autres spécialités. Son efficacité a été prouvé par différentes études cliniques et pharmacologiques. Ces études ont donné lieu à des recommandations d'utilisation des tests pharmacogénétiques pour les antidépresseurs et les antipsychotiques en fonction des suspicion cliniques, des résultats des laboratoires et de l'adaptation thérapeutique.

Cependant, certains auteurs précisent que plus de recherche est nécessaire pour démontrer pleinement l'avantage de ces stratégies nouvellement développées

pour guider le traitement. De plus, ils précisent que des études futures sont nécessaires pour mieux comprendre l'interaction des multiples facteurs (environnementaux, physiopathologiques, iatrogènes) qui peuvent être associés aux résultats obtenus en utilisant des tests pharmacogénétiques.

• **BIBLIOGRAPHIE**

1. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med.* 2006;57:119-37.
2. Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Spencer D, Fava M. The STAR*D study: treating depression in the real world. *Cleve Clin J Med.* janv 2008;75(1):57-66.
3. 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.* avr 2017;72(2):301-9.
4. Sim SC, Ingelman-Sundberg M. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature website: a peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects. *Hum Genomics.* 2010;4(4):278.
5. Hamdani N, Gorwood P. Apport de la génétique aux traitements psychiatriques. *Presse Médicale.* mai 2008;37(5):902-11.
6. Neal M, Giurgea L, Mingeot M-P. *Pharmacologie médicale.* Bruxelles: De Boeck; 2013.
7. Landry Y, Gies J-P. *Pharmacologie: des cibles vers l'indication thérapeutique : cours et exercices.* Paris: Dunod; 2003.
8. Evans AK, Lowry CA. Pharmacology of the beta-carboline FG-7,142, a partial inverse agonist at the benzodiazepine allosteric site of the GABA A receptor: neurochemical, neurophysiological, and behavioral effects. *CNS Drug Rev.* 2007;13(4):475-501.
9. Brown KJ, Laun AS, Song Z-H. Cannabidiol, a novel inverse agonist for GPR12. *Biochem Biophys Res Commun.* 04 2017;493(1):451-4.
10. Labaune J-P. *Pharmacocinétique: principes fondamentaux.* 2. éd. rév. et augm. Paris: Masson; 1988. 598 p.
11. Ruetsch O, Viala A, Bardou H, Martin P, Vacheron MN. [Psychotropic drugs induced weight gain: a review of the literature concerning epidemiological data, mechanisms and management]. *L'Encephale.* août 2005;31(4 Pt 1):507-16.
12. Apter G, Benyaya J. Psychotropes et allaitement maternel. *Inf Psychiatr.* 2009;85(9):833.
13. Le Quan Sang K-H, Levacher M, Thalabard J-C. Liens métaboliques entre la codéine et la morphine. *Sci Sports.* août 2005;20(4):218-21.
14. Omura T, Sato R. A new cytochrome in liver microsomes. *J Biol Chem.* avr 1962;237:1375-6.
15. Guéguen Y, Mouzat K, Ferrari L, Tissandie E, Lobaccaro JMA, Batt A-M, et al. [Cytochromes P450: xenobiotic metabolism, regulation and clinical importance]. *Ann Biol Clin (Paris).* déc 2006;64(6):535-48.
16. Porter TD, Coon MJ. Cytochrome P-450. Multiplicity of isoforms, substrates, and catalytic and regulatory mechanisms. *J Biol Chem.* 25 juill 1991;266(21):13469-72.
17. Souidi M, Dubrac S, Parquet M, Volle DH, Lobaccaro J-MA, Mathé D, et al. [Oxysterols: metabolism, biological role and associated diseases]. *Gastroenterol Clin Biol.* mars 2004;28(3):279-93.
18. Sonoda J, Rosenfeld JM, Xu L, Evans RM, Xie W. A nuclear receptor-mediated xenobiotic response and its implication in drug metabolism and host protection. *Curr Drug Metab.* févr 2003;4(1):59-72.
19. Hakkola J, Bernasconi C, Coecke S, Richert L, Andersson TB, Pelkonen O. CYP Induction and Xenosensing Receptors PXR, CAR, AHR and PPAR α at the Crossroads of Toxicokinetics and Toxicodynamics. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 12 mars 2018;

20. Dufort I, Soucy P, Lacoste L, Luu-The V. Comparative biosynthetic pathway of androstenol and androgens. *J Steroid Biochem Mol Biol.* juin 2001;77(4-5):223-7.
21. Kliewer SA, Goodwin B, Willson TM. The nuclear pregnane X receptor: a key regulator of xenobiotic metabolism. *Endocr Rev.* oct 2002;23(5):687-702.
22. Lewis DFV. 57 varieties: the human cytochromes P450. *Pharmacogenomics.* avr 2004;5(3):305-18.
23. Hecht SS. Biochemistry, biology, and carcinogenicity of tobacco-specific N-nitrosamines. *Chem Res Toxicol.* juin 1998;11(6):559-603.
24. Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet Lond Engl.* 12 oct 2002;360(9340):1155-62.
25. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci.* août 1999;20(8):342-9.
26. Gonzalez FJ, Skoda RC, Kimura S, Umeno M, Zanger UM, Nebert DW, et al. Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquine metabolism. *Nature.* 4 févr 1988;331(6155):442-6.
27. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J.* 2005;5(1):6-13.
28. Hiroi T, Imaoka S, Funae Y. Dopamine formation from tyramine by CYP2D6. *Biochem Biophys Res Commun.* 28 août 1998;249(3):838-43.
29. Nelson DR, Kamataki T, Waxman DJ, Guengerich FP, Estabrook RW, Feyereisen R, et al. The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. *DNA Cell Biol.* févr 1993;12(1):1-51.
30. Pelkonen O, Mäenpää J, Taavitsainen P, Rautio A, Raunio H. Inhibition and induction of human cytochrome P450 (CYP) enzymes. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst.* déc 1998;28(12):1203-53.
31. Goodwin B, Redinbo MR, Kliewer SA. Regulation of cyp3a gene transcription by the pregnane x receptor. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2002;42:1-23.
32. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet.* janv 2000;38(1):41-57.
33. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Tricyclic Antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* mai 2013;93(5):402-8.
34. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoepigentic and clinical aspects. *Pharmacol Ther.* déc 2007;116(3):496-526.
35. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* avr 2013;138(1):103-41.
36. Rooney PH, Telfer C, McFadyen MCE, Melvin WT, Murray GI. The role of cytochrome P450 in cytotoxic bioactivation: future therapeutic directions. *Curr Cancer Drug Targets.* mai 2004;4(3):257-65.
37. Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG. The induction of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 by six trade herbal products in cultured primary human hepatocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* janv 2007;100(1):23-30.
38. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med.* 26 mai 2005;352(21):2211-21.

39. McGrane IR, Loveland JG, de Leon J. Possible Oxcarbazepine Inductive Effects on Aripiprazole Metabolism: A Case Report. *J Pharm Pract.* 1 janv 2017;897190017710523.
40. Guzman F. Pharmacokinetics of Aripiprazole: Clinical Summary. *Psychopharmacol Inst.*
41. Meskar A, Plee-Gautier E, Amet Y, Berthou F, Lucas D. [Alcohol-xenobiotic interactions. Role of cytochrome P450 2E1]. *Pathol Biol (Paris).* nov 2001;49(9):696-702.
42. Park BK, Kitteringham NR, Maggs JL, Pirmohamed M, Williams DP. The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005;45:177-202.
43. M. Seirafi, A. Iten, A. Hadengue. Paracétamol : toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risque. *Rev Med Suisse* 2007. volume 3(32629).
44. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev.* févr 2014;46(1):86-95.
45. Yamaori S, Okamoto Y, Yamamoto I, Watanabe K. Cannabidiol, a major phytocannabinoid, as a potent atypical inhibitor for CYP2D6. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* nov 2011;39(11):2049-56.
46. Djuv A, Nilsen OG. Aloe vera juice: IC₅₀ and dual mechanistic inhibition of CYP3A4 and CYP2D6. *Phytother Res PTR.* mars 2012;26(3):445-51.
47. Al-Jenoobi FI, Al-Thukair AA, Alam MA, Abbas FA, Al-Mohizea AM, Alkharfy KM, et al. Effect of Curcuma longa on CYP2D6- and CYP3A4-mediated metabolism of dextromethorphan in human liver microsomes and healthy human subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* mars 2015;40(1):61-6.
48. Guo Y, Chen Y, Tan Z-R, Klaassen CD, Zhou H-H. Repeated administration of berberine inhibits cytochromes P450 in humans. *Eur J Clin Pharmacol.* févr 2012;68(2):213-7.
49. Rastogi H, Jana S. Evaluation of inhibitory effects of caffeic acid and quercetin on human liver cytochrome p450 activities. *Phytother Res PTR.* déc 2014;28(12):1873-8.
50. Deloménie C, Grant D, Krishnamoorthy R, Dupret J. Les arylamine N-acétyltransférases : du polymorphisme génétique à la susceptibilité aux xénobiotiques. *médecine/sciences.* 1998;14(1):27.
51. Hickman D, Risch A, Buckle V, Spurr NK, Jeremiah SJ, McCarthy A, et al. Chromosomal localization of human genes for arylamine N-acetyltransferase. *Biochem J.* 1 févr 1994;297 (Pt 3):441-5.
52. Vatsis KP, Weber WW, Bell DA, Dupret JM, Evans DA, Grant DM, et al. Nomenclature for N-acetyltransferases. *Pharmacogenetics.* févr 1995;5(1):1-17.
53. Grant DM, Mörike K, Eichelbaum M, Meyer UA. Acetylation pharmacogenetics. The slow acetylator phenotype is caused by decreased or absent arylamine N-acetyltransferase in human liver. *J Clin Invest.* mars 1990;85(3):968-72.
54. Deloménie C, Sica L, Grant DM, Krishnamoorthy R, Dupret JM. Genotyping of the polymorphic N-acetyltransferase (NAT2*) gene locus in two native African populations. *Pharmacogenetics.* avr 1996;6(2):177-85.
55. Miller ME, Garland WA, Min BH, Ludwick BT, Ballard RH, Levy RH. Clonazepam acetylation in fast and slow acetylators. *Clin Pharmacol Ther.* sept 1981;30(3):343-7.
56. Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, Ripke S, Lucae S, Ising M, et al. Polymorphisms in the Drug Transporter Gene ABCB1 Predict Antidepressant Treatment Response in Depression. *Neuron.* janv 2008;57(2):203-9.
57. Kalow W. *Pharmacogenetics. Heredity and the responses to drugs.* Philadelphia: W.B. Saunders. 1962.
58. Vojvoda D, Grimmell K, Sernyak M, Mazure CM. Monozygotic twins concordant for

- response to clozapine. *Lancet Lond Engl.* 6 janv 1996;347(8993):61.
59. Mata I. Olanzapine: concordant response in monozygotic twins with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1 janv 2001;178(1):86-86.
 60. Aitchison KJ, Munro J, Wright P, Smith S, Makoff AJ, Sachse C, et al. Failure to respond to treatment with typical antipsychotics is not associated with CYP2D6 ultrarapid hydroxylation: CYP2D6 duplication and typical antipsychotic resistance. *Br J Clin Pharmacol.* 24 déc 2001;48(3):388-94.
 61. Arranz M, Collier D, Sodhi M, Ball D, Roberts G, Price J, et al. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT_{2A} receptor gene. *Lancet Lond Engl.* 29 juill 1995;346(8970):281-2.
 62. Hamdani N, Bonnière M, Adès J, Hamon M, Boni C, Gorwood P. Negative symptoms of schizophrenia could explain discrepant data on the association between the 5-HT_{2A} receptor gene and response to antipsychotics. *Neurosci Lett.* 22 mars 2005;377(1):69-74.
 63. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 29 nov 1996;274(5292):1527-31.
 64. Heinz A, Jones DW, Mazzanti C, Goldman D, Ragan P, Hommer D, et al. A relationship between serotonin transporter genotype and in vivo protein expression and alcohol neurotoxicity. *Biol Psychiatry.* 1 avr 2000;47(7):643-9.
 65. Pollock BG, Ferrell RE, Mulsant BH, Mazumdar S, Miller M, Sweet RA, et al. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* nov 2000;23(5):587-90.
 66. Murphy GM, Hollander SB, Rodrigues HE, Kremer C, Schatzberg AF. Effects of the Serotonin Transporter Gene Promoter Polymorphism on Mirtazapine and Paroxetine Efficacy and Adverse Events in Geriatric Major Depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1 nov 2004;61(11):1163.
 67. Basile VS, Özdemir V, Masellis M, Walker ML, Meltzer HY, Lieberman JA, et al. A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* juill 2000;5(4):410-7.
 68. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M, et al. HLA-A*3101 and Carbamazepine-Induced Hypersensitivity Reactions in Europeans. *N Engl J Med.* 24 mars 2011;364(12):1134-43.
 69. Chen P, Lin J-J, Lu C-S, Ong C-T, Hsieh PF, Yang C-C, et al. Carbamazepine-Induced Toxic Effects and HLA-B*1502 Screening in Taiwan. *N Engl J Med.* 24 mars 2011;364(12):1126-33.
 70. Schillani G, Capozzo MA, Era D, De Vanna M, Grassi L, Conte MA, et al. Pharmacogenetics of escitalopram and mental adaptation to cancer in palliative care: report of 18 cases. *Tumori.* juin 2011;97(3):358-61.
 71. Hall-Flavin DK, Winner JG, Allen JD, Jordan JJ, Nesheim RS, Snyder KA, et al. Using a pharmacogenomic algorithm to guide the treatment of depression. *Transl Psychiatry.* oct 2012;2(10):e172-e172.
 72. Estingoy P, Mersni M, Houidi AB. De l'intérêt du profilage cytochromique en psychiatrie : à propos de trois situations cliniques. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* sept 2014;172(7):558-62.
 73. Olesen OV, Linnet K. Fluvoxamine-Clozapine drug interaction: inhibition in vitro of five cytochrome P450 isoforms involved in clozapine metabolism. *J Clin Psychopharmacol.* févr 2000;20(1):35-42.
 74. Fabrazzo M. Is the Time Course of Clozapine Response Correlated to the Time Course of Clozapine Plasma Levels? A One-Year Prospective Study in Drug-Resistant Patients with

- Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. déc 2002;27(6):1050-5.
75. Schatzberg AF, Nemeroff CB, éditeurs. *The American Psychiatric Publishing textbook of psychopharmacology*. 4th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Pub; 2009. 1616 p.
 76. Miller DD. The clinical use of clozapine plasma concentrations in the management of treatment-refractory schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr*. juin 1996;8(2):99-109.
 77. Ozdemir V, Kalow W, Okey AB, Lam MS, Albers LJ, Reist C, et al. Treatment-resistance to clozapine in association with ultrarapid CYP1A2 activity and the C-->A polymorphism in intron 1 of the CYP1A2 gene: effect of grapefruit juice and low-dose fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol*. déc 2001;21(6):603-7.
 78. Ozdemir V, Kalow W, Posner P, Collins EJ, Kennedy JL, Tang BK, et al. CYP1A2 activity as measured by a caffeine test predicts clozapine and active metabolite steady-state concentration in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. août 2001;21(4):398-407.
 79. Yokoi T, Sawada M, Kamataki T. Polymorphic drug metabolism: studies with recombinant Chinese hamster cells and analyses in human populations. *Pharmacogenetics*. 1995;5 Spec No:S65-69.
 80. Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, Roots I. Functional significance of a C-->A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol*. avr 1999;47(4):445-9.
 81. van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics*. mars 2003;13(3):169-72.
 82. Papetti F, Morel-Pingault V, Buisse V, Maziere L, Banayan M, Thaubly S, et al. [Clozapine-resistant schizophrenia related to an increased metabolism and benefit of fluvoxamine: four case reports]. *L'Encephale*. oct 2007;33(5):811-8.
 83. Zhou H-Y, Gu E-M, Chen Q, Zhan Y-Y, Wang S-H, Liang B-Q, et al. Effects of 22 **CYP2D6** Genetic Variations Newly Identified in Chinese Population on Olanzapine Metabolism in vitro. *Pharmacology*. 2016;98(3-4):124-33.
 84. Mannens G, Huang ML, Meuldermans W, Hendrickx J, Woestenborghs R, Heykants J. Absorption, metabolism, and excretion of risperidone in humans. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. déc 1993;21(6):1134-41.
 85. Fang J, Bourin M, Baker GB. Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochromes P450 2D6 and 3A4. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. févr 1999;359(2):147-51.
 86. Yasui-Furukori N, Hidestrand M, Spina E, Facciola G, Scordo MG, Tybring G. Different enantioselective 9-hydroxylation of risperidone by the two human CYP2D6 and CYP3A4 enzymes. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. oct 2001;29(10):1263-8.
 87. Kang R-H, Jung S-M, Kim K-A, Lee D-K, Cho H-K, Jung B-J, et al. Effects of CYP2D6 and CYP3A5 genotypes on the plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in Korean schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*. juin 2009;29(3):272-7.
 88. Leon J de, Susce MT, Pan R-M, Wedlund PJ, Orrego ML, Diaz FJ. A study of genetic (CYP2D6 and ABCB1) and environmental (drug inhibitors and inducers) variables that may influence plasma risperidone levels. *Pharmacopsychiatry*. mai 2007;40(3):93-102.
 89. Rao N. The clinical pharmacokinetics of escitalopram. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(4):281-90.
 90. Kobayashi K, Chiba K, Yagi T, Shimada N, Taniguchi T, Horie T, et al. Identification of cytochrome P450 isoforms involved in citalopram N-demethylation by human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther*. févr 1997;280(2):927-33.

91. Tsai M-H, Lin K-M, Hsiao M-C, Shen WW, Lu M-L, Tang H-S, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response. *Pharmacogenomics*. avr 2010;11(4):537-46.
92. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry*. sept 2011;44(6):195-235.
93. HAS. règle de bonne pratique en génétique constitutionnelles à des fins médicales. 2012.
94. Crettol S, de Leon J, Hiemke C, Eap CB. Pharmacogenomics in psychiatry: from therapeutic drug monitoring to genomic medicine. *Clin Pharmacol Ther*. mars 2014;95(3):254-7.
95. Rau T, Wohlleben G, Wuttke H, Thuerauf N, Lunkenheimer J, Lanczik M, et al. CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants—a pilot study. *Clin Pharmacol Ther*. mai 2004;75(5):386-93.
96. Johnson M, Markham-Abedi C, Susce MT, Murray-Carmichael E, McCollum S, de Leon J. A poor metabolizer for cytochromes P450 2D6 and 2C19: a case report on antidepressant treatment. *CNS Spectr*. oct 2006;11(10):757-60.
97. Gressier F, Verstuyft C, Hardy P, Becquemont L, Corruble E. Response to CYP2D6 substrate antidepressants is predicted by a CYP2D6 composite phenotype based on genotype and comedication with CYP2D6 inhibitors. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. janv 2015;122(1):35-42.
98. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics*. févr 2006;47(1):75-85.
99. Spina E, de Leon J. Clinical applications of CYP genotyping in psychiatry. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. janv 2015;122(1):5-28.
100. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong M-L, Licinio J, Roots I, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*. mai 2004;9(5):442-73.
101. Brockmüller J, Kirchheiner J, Schmider J, Walter S, Sachse C, Müller-Oerlinghausen B, et al. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther*. oct 2002;72(4):438-52.
102. de Leon J, Susce MT, Pan R-M, Fairchild M, Koch WH, Wedlund PJ. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry*. janv 2005;66(1):15-27.
103. Guzey C, Aamo T, Spigset O. Risperidone Metabolism and the Impact of Being a Cytochrome P450 2D6 Ultrarapid Metabolizer. *J Clin Psychiatry*. 15 août 2000;61(8):600-1.
104. Joe cohen. All about the CYP2D6 Enzyme and How It Affects Your Brain. selfhacked.com.
105. duval laetitia. Variation de sensibilité aux traitements psychotropes et origine génétique: à propos de huit cas de patients asiatiques. 2012.

• ANNEXES :

ANNEXE 1 : recommandations pour le génotypage

CYP2D6 et CYP2C19 avec les antidépresseurs (De

Leon et al.)

APPENDIX 1. Clinical Guidelines for Using CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes in Patients Taking Antidepressants^{11,29-39}

A. CYP2D6 PM

1. Suspecting a CYP2D6 PM
 - a. Clinical information
 - i) Poor tolerance of typical TCA doses (and perhaps to venlafaxine)^a
 - ii) Normal tolerance of antidepressants not dependent on CYP2D6 is expected
 - iii) Other (see Appendix 2 for response to antipsychotics)
 - b. Laboratory evidence
 - i) TCA C/D: 4–6^b in absence of CYP inhibitors
 - ii) Some limited information on venlafaxine TDM^c
 - iii) See Appendix 2 if antipsychotic TDM is available
2. Treating a CYP2D6 PM
 - a. Use antidepressants not dependent on CYP2D6 (bupropion, citalopram, escitalopram, mirtazapine, or sertraline)
 - b. If using TCAs, use half of TCA dose;¹¹ if using venlafaxine, use lower venlafaxine dose^d
 - c. If using paroxetine and fluoxetine, be careful and consider low doses^e

B. CYP2C19 PM

1. Suspecting a CYP2C19 PM
 - a. Clinical information
 - i) Poor tolerance of usual doses of some TCAs^f
 - ii) Possible poor tolerance of usual doses of citalopram, escitalopram, or sertraline^g
 - iii) Poor tolerance of antidepressants not dependent on CYP2C19 is not expected^h
 - iv) Otherⁱ (low tolerance of usual diazepam doses and no problems with other benzodiazepines)
2. Treating a CYP2C19 PM
 - a. Use antidepressants not dependent on CYP2C19 (bupropion, fluvoxamine, mirtazapine, or paroxetine)
 - b. If using TCAs,^f use half of TCA dose;¹¹ if using citalopram, use half of citalopram dose;¹¹ if using escitalopram or sertraline, it may be safer to use lower dose

C. PM for both CYP2D6 and CYP2C19

1. Suspecting a PM for both CYP2D6 and CYP2C19
 - a. Remember these are extraordinarily rare cases (Table 2).
 - b. They may have had problems with antidepressants dependent on CYP2D6 and/or CYP2C19. Although there is no published experience with these subjects, they should have problems with many but not all antidepressants (and some antipsychotics).
2. Treating a PM for both CYP2D6 and CYP2C19
 - a. Avoid antidepressants dependent on CYP2D6 or CYP2C19. Bupropion or mirtazapine may be good choices

D. CYP2D6 UM

1. Suspecting a CYP2D6 UM
 - a. Clinical information^j
 - i) Lack of response to usual doses of TCAs¹¹
 - ii) See Appendix 2 for response to antipsychotics
 - b. Laboratory evidence^k
 - i) TCA C/D <0.5^k in absence of CYP inducers
 - ii) See Appendix 2 if antipsychotic TDM is available
2. Treating a CYP2D6 UM
 - a. Use antidepressants not dependent on CYP2D6 (bupropion, mirtazapine, citalopram, escitalopram, or sertraline)
 - b. If using TCAs, you may need to use high doses^{m,n,11} and TDM. Dosing may depend on the number of active alleles.
 - c. There are not enough data on venlafaxine, paroxetine, and fluoxetine (possibly, high doses are needed).

Note: PM: poor metabolizer; UM: ultra-metabolizer; TCA: tricyclic antidepressant; TDM: therapeutic drug-monitoring; ADRs: adverse drug reactions.

ANNEXE 2: recommandations pour le génotypage

CYP2D6 et CYP2C19 avec les antipsychotiques. (De

Leon et al.)

APPENDIX 2. Clinical Guidelines for Using CYP2D6 Genotypes in Patients Taking Antipsychotics^{11,40-50}

A. CYP2D6 PM

1. Suspecting a CYP2D6 PM
 - a. Clinical information
 - i) Poor tolerance of typical antipsychotics^a or risperidone^b
 - ii) Normal tolerance of other atypical APs (not dependent on CYP2D6) is expected
 - iii) Other (see Table 3 for response to antidepressants)
 - b. Laboratory evidence
 - i) Risperidone/9-hydroxyrisperidone > 1.0^c in absence of CYP2D6 inhibitor/drugs
 - ii) Limited information on haloperidol TDM^d
 - iii) See Appendix 2 if antidepressant TDM is available
2. Treating a CYP2D6 PM
 - a. Use antipsychotic not dependent on CYP2D6 (clozapine, olanzapine, quetiapine, or ziprasidone)
 - b. If using risperidone, use no more than half dose used in normal circumstances^{e,43}
 - c. It appears to be safer to avoid phenothiazines and haloperidol

B. CYP2D6 UM

1. Suspecting a CYP2D6 UM
 - a. Clinical information
 - i) Possible lack of response to usual doses of risperidone^f
 - ii) Possible lack of response to typical antipsychotics^g
 - iii) See Appendix 2 for TCA
 - b. Laboratory evidence
 - i) Risperidone/9-hydroxyrisperidone ≤ 0.10 is highly sensitive but not specific^h
 - ii) Limited information on haloperidol TDMⁱ
 - iii) See Appendix 2 for TCA TDM
2. Treating a CYP2D6 UM
 - a. Use antipsychotic not dependent on CYP2D6 (clozapine, olanzapine, quetiapine, or ziprasidone)
 - b. If using risperidone, use higher doses of what you would normally use.
 - c. It appears to be easier and safer to avoid phenothiazines and haloperidol.

Note: PM: poor metabolizer; UM: ultra-metabolizer; TCA: tricyclic antidepressant; TDM: therapeutic drug-monitoring; ADRs: adverse drug reactions

AUTEUR : Nom : Moreau

Prénom : Maxime

Date de Soutenance : 04/07/2018

Titre de la Thèse : Intérêt des tests pharmacogénétiques en psychiatrie à travers l'exemple du génotypage cytochromique

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : psychiatrie

DES + spécialité : psychiatrie

Mots-clés : psychiatrie, génotypage, cytochrome, pharmacogénétique.

Résumé : En psychiatrie, les situations cliniques où l'on rencontre un échec thérapeutique ou l'apparition d'effets indésirables ne sont pas rares. Ces données soulèvent une problématique importante qui correspond à la variabilité interindividuelle de la réponse clinique au médicament, en termes d'effets thérapeutiques ou indésirables. Cette variabilité représente un des problèmes majeurs en pratique clinique quotidienne. Cette variabilité s'explique parfois par des facteurs génétiques qui sont liés dans une large mesure aux différences d'activité des enzymes du cytochrome P450 (CYP) impliquées dans le métabolisme des médicaments. La pharmacogénétique évalue l'implication du génome dans la réponse au traitement. L'objectif est d'augmenter l'efficacité des traitements médicamenteux tout en réduisant la fréquence d'apparition des effets secondaires.

Ceci favorisant ainsi l'adhésion et l'observance thérapeutique du patient et la stabilisation de son état clinique au long cours.

De plus, la réduction des effets indésirables des traitements apporte un bénéfice sur le plan économique, limitant le nombre et la durée des hospitalisations à temps complet.

Cette thèse va discuter de l'intérêt des tests pharmacogénétiques en psychiatrie à travers l'exemple du génotypage cytochromique.

Composition du Jury :

Président : Pr. Olivier Cottencin

Assesseurs : Pr. Pierre Thomas

Dr. Ali Amad

Dr. Jean Oureib