



**HAL**  
open science

# Variation de sensibilité aux traitements psychotropes et origine génétique : à propos de huit cas de patients asiatiques

Laetitia Duval

► **To cite this version:**

Laetitia Duval. Variation de sensibilité aux traitements psychotropes et origine génétique : à propos de huit cas de patients asiatiques. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00745296

**HAL Id: dumas-00745296**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00745296>**

Submitted on 25 Oct 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : [thesebum@ujf-grenoble.fr](mailto:thesebum@ujf-grenoble.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER**  
**FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE**

Année 2012

N°

**VARIATION DE SENSIBILITE AUX TRAITEMENTS  
PSYCHOTROPES ET ORIGINE GENETIQUE : A PROPOS DE  
HUIT CAS DE PATIENTS ASIATIQUES**

**THESE**

**PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT**

LAETITIA DUVAL

Née le 11/01/1983 à Chatenay-Malabry

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Le 23 octobre 2012

**DEVANT LE JURY COMPOSE DE :**

**Président du jury : Professeur Thierry BOUGEROL**

**Membres :**

**Mr le Professeur Maurice DEMATTEIS**

**Mr le Professeur Pierre-Simon JOUK**

**Mme le Professeur Françoise STANKE-LABESQUE**

**Mr le Docteur Jean-Paul CHABANNES, directeur de thèse.**

*\*La faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

## Remerciements

Au terme de ce travail de fin d'études je suis heureuse de pouvoir remercier tous ceux et celles qui m'ont accompagnée et soutenue tout au long de ma formation.

Je remercie tout d'abord le Professeur Thierry Bougerol, pour son implication constante dans le parcours de mon DES de psychiatrie au cours de ses quatre dernières années, jusqu'à son aboutissement par la présidence de mon jury de thèse. Merci pour vos enseignements, votre rigueur et vos compétences qui m'ont beaucoup appris.

Je remercie tout particulièrement le Docteur Jean-Paul Chabannes pour sa grande disponibilité et son soutien dans la direction de cette thèse. Il a éclairé mon travail de ses conseils pertinents, m'a prodigué ses encouragements, et a su me faire partager ses nombreuses connaissances, sa vision toujours claire et synthétique aussi bien au travers de sa collaboration à la rédaction de ma thèse qu'au cours de mon stage dans son service de psychiatrie au Centre Hospitalier Alpes Isère.

Je remercie également le Professeur Pierre-Simon Jouk, qui m'a accueillie au sein de son service pour me permettre d'assister à ses consultations de génétique et de profiter de son expérience dans ce domaine qui constitue une des bases de ce travail de thèse. Merci de l'intérêt que vous portez à mon travail et de l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à ce jury.

Mme le Professeur Françoise Stanke-Labesque, j'ai été très sensible à l'intérêt que vous avez bien voulu accorder à mon travail et je suis honorée de votre présence dans ce jury.

Je remercie le Professeur Maurice Dematteis pour ses conseils et l'honneur qu'il me fait de bien vouloir participer au jury de ma thèse.

Je souhaite par ailleurs remercier le Docteur Nicole Janvier, le Docteur Anne-Laure Peter, ainsi que toute l'équipe soignante du service de psychiatrie dirigé par le Dr Murry au Centre Hospitalier Alpes Isère pour la bienveillance de leur soutien quotidien au cours de mon stage à leurs côtés, période durant laquelle mon projet de thèse a pu émerger.

Je remercie le Docteur Calin Barna, le Docteur Marie Frey, ainsi que l'ensemble de l'équipe soignante de l'unité temps plein de la Clinique du Grésivaudan avec lesquels j'ai eu le plaisir de travailler et dont les compétences et l'enthousiasme ont suscité mon intérêt à poursuivre ma carrière professionnelle au sein de la Fondation Santé des Etudiants de France.

Je tiens également à remercier les secrétaires qui ont rendu ce travail possible, en osant notamment s'aventurer dans les sous-sols de notre hôpital pour me fournir les dossiers archivés de nos patients suivis parfois depuis plus de vingt ans.

Enfin je remercie ma famille, mes amis, et mon cher et tendre bien entendu qui m'ont « supportée » durant cette épreuve de stress environnemental intense.

## **Résumé :**

Au cours de ma formation, j'ai été interpellée au sein de différents services d'hospitalisation en psychiatrie adulte par les variations de sensibilité aux traitements psychotropes prescrits chez des patients d'origine asiatique présentant des états d'agitation plus ou moins délirants.

Ainsi j'ai souhaité dresser l'état des lieux de la recherche dans ce domaine au travers du recueil des données de la littérature susceptibles d'éclairer en partie la problématique des spécificités de la population asiatique concernant la réponse aux traitements psychotropes.

Dans une première partie je décris donc l'apport des données de la pharmacogénétique dans la compréhension de la variabilité individuelle de réponse aux traitements psychotropes en général puis suivant des comparaisons interethniques. Les connaissances actuelles dans ce domaine évoquant une sensibilité globalement accrue aux traitements psychotropes chez les individus d'origine asiatique. Puis je précise l'influence des facteurs non génétiques dans les variations interindividuelles de réponse pharmacologique, d'ordres environnementaux tels que les interactions médicamenteuses, l'alimentation ; physiologiques ou culturels.

Par la suite je relate les parcours cliniques de huit patients d'origine asiatique, rencontrés au cours de ma formation, mettant en évidence des variations de réponse aux traitements psychotropes avec une concordance partielle par rapport aux données issues de la revue de la littérature. Constatation qui constitue le point de départ de ma discussion suivante et qui vient souligner l'intérêt de la pharmacogénétique tout en renforçant la nécessité de demeurer prudent dans la généralisation des résultats d'études de pharmacogénétique à l'ensemble d'une population.

Je conclus mon travail en énonçant l'intérêt, les limites actuelles, les espoirs et les enjeux éthiques de la pharmacogénétique et de son développement dans les années à venir pour la pratique clinique de la psychiatrie, comme instrument d'aide à la prescription parmi d'autres.

## **Mots clefs :**

Pharmacogénétique, asiatique, variabilité interindividuelle, cytochrome P450, métabolisme, psychotropes, sensibilité, efficacité.

**Summary:**

During my formation, I was challenged within various services of hospitalization in adult psychiatry by the variations of sensitivities to the psychotropic treatments prescribed among patients of Asian origin presenting of the more or less delirious states of agitation. So I wished to draw up the inventory of fixtures of research in this field through the collection of the data of literature likely to light partly the problems of the specificity of the Asiatic population concerning the answer to the psychotropic treatments. In a first part I thus describe the contribution of the data of pharmacogenetics in the understanding of the individual variability of answer to the psychotropic treatments in general then according to interethnic comparisons. Current knowledge in this field evoking a sensitivity overall increased to the psychotropic treatments at the individuals of Asian origin. Then I specify the influence of the nongenetic factors in the interindividual variations of therapeutic answer, of environmental natures such as the medicamentous interactions, the food; physiological or cultural. Thereafter I report the clinical courses of eight patients of Asian origin, met during my formation, highlighting variations of answer to the psychotropic treatments with a partial agreement compared to the data resulting from the review of literature. Observation which constitutes the starting point of my following discussion and which comes to underline the interest of pharmacogenetic while reinforcing the need for remaining careful in the generalization of the results of the studies of pharmacogenetic to the whole of a population. I concluded my work by underlining the interest, the current limits, the ethical hopes and challenges of pharmacogenetic and its development in the years to come for the clinical practice from psychiatry, like instrument of assistance to the regulation among others.

**Key words:** Pharmacogenetics, Asian, interindividual variability, P450 cytochrome, metabolism, psychotropic, sensitivity, efficacy.

## SOMMAIRE

<b><u>Introduction</u></b> .....	<b>6</b>
<b><u>Première partie : Revue de la littérature</u></b> .....	<b>8</b>
I. <u>Eléments fondamentaux de la pharmacocinétique</u> .....	9
II. <u>Présentation des médicaments psychotropes</u> .....	11
III. <u>La pharmacogénétique</u> .....	16
1) Historique et définition.....	16
2) Les méthodes de détection du polymorphisme génétique du CYP 450 .....	20
3) Présentation du CYP 450.....	22
4) Le concept d'ethnicité .....	40
5) Généralités sur la variation de sensibilité aux traitements psychotropes chez les patients asiatiques selon des considérations principalement pharmacocinétiques	44
6) Pharmacodynamie et polymorphisme génétique.....	52
IV. <u>L'influence des facteurs extra-génétiques</u> .....	57
1) Les facteurs environnementaux.....	57
Facteurs culturels, observance thérapeutique, alimentation...	
Interactions médicamenteuses	
2) Les facteurs cliniques et pré-cliniques individuels.....	65
3) Paramètres physiologiques individuels (fonction rénale, hépatique).....	65
<b><u>Deuxième Partie : Les parcours de soins de huit patients d'origine asiatique</u></b> .....	<b>66</b>
<b><u>Troisième Partie : Discussion sur l'apport de la pharmacogénétique dans la compréhension des variations de sensibilité aux traitements constatées chez nos patients, puis en général dans la prise en charge des patients en psychiatrie</u></b> ..	<b>117</b>
<b><u>Conclusions</u></b> .....	<b>123</b>
Intérêts et limites de la pharmacogénétique dans la pratique clinique de la psychiatrie : instrument d'aide à la prescription, parmi d'autres. Enjeux éthiques soulevés par les études génétiques de population.	
<b><u>Bibliographie</u></b> .....	<b>126</b>
<b><u>Annexes</u></b> .....	<b>140</b>

## **Introduction**

La psychopharmacologie a été définie par Deniker comme la discipline médicale consacrée à l'étude des drogues et des médicaments ayant des effets psychiques. A l'origine, au cours de la période dite archaïque de la psychopharmacologie qui s'étendrait des temps les plus reculés jusqu'au dix-huitième siècle, les substances psychotropes étaient utilisées sans que leurs principes actifs ne soient véritablement identifiés (alcool et utilisation du vin comme thérapeutique entre autres à l'Hôtel-Dieu de Paris, graines de pavot blanc pour la production de l'opium, belladone utilisée par les Egyptiens comme somnifère et par les Syriens contre « les idées noires », la passiflore comme sédatif, le tabac et les baies rouges du caféier comme stimulants...). La période dite classique débute au dix-neuvième siècle et est marquée par l'extraction et l'identification chimique des principes contenus dans les végétaux précédemment utilisés. La psychopharmacologie moderne naît enfin en 1952 suite à la découverte de la chlorpromazine, phénothiazine synthétisée par Charpentier en 1950 et utilisée pour la première fois par Henri Laborit deux ans plus tard. La réserpine, isolée en 1952 mais avec une indication initiale d'antihypertenseur, a pu être utilisée en psychiatrie à partir de 1954 en se montrant aussi efficace que la chlorpromazine dans l'apaisement des troubles comportementaux d'origine psychiatrique. Ainsi Delay et Deniker ont étudié la similitude d'action de ces deux produits chimiquement non apparentés et proposé en 1955, lors d'une communication à l'Académie de médecine, de réunir les produits du type de la chlorpromazine et de la réserpine dans un groupe commun, celui des neuroleptiques. Lors du deuxième Congrès international de psychiatrie, qui s'est tenu à Zurich en septembre 1957, Delay et Deniker introduisent une terminologie et une classification des médicaments psychiatriques qui demeure d'actualité, distinguant les psycholeptiques, les psychoanaleptiques et les psychodysleptiques. A cette classification il faut ajouter les thymorégulateurs, en particulier le lithium, dont l'utilisation courante remonte à la fin des années 1960.

L'utilisation en thérapeutique d'un médicament est parfois difficile car la réponse à ce médicament varie d'un patient à l'autre. Constatation déjà effectuée par Pythagore au IV<sup>e</sup> siècle avant J-C, par rapport à la survenue d'anémie hémolytique suite à l'ingestion de fève (favisme) chez certains individus et pas chez d'autres. En 1902, Garod et Oxon émettent l'hypothèse d'un lien entre une composante génétique et un déficit enzymatique ; avant l'introduction du terme de pharmacogénétique à la fin des années 1950 suite à la démonstration du caractère héréditaire de réponses anormales à certains traitements médicamenteux (Vogel 1959). On sait à présent que des facteurs génétiques peuvent affecter la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments, ce qui en partie explique la variabilité interindividuelle. La pharmacogénétique est ainsi définie comme la discipline qui étudie l'effet des gènes et de leurs variants sur la réponse aux médicaments. Elle combine des éléments de pharmacologie, pharmacocinétique, biochimie, génétique et biologie moléculaire avec pour objectif final le développement de tests simples



permettant d'identifier les individus à risque d'anomalies de réponse aux médicaments.

Les variations pharmacogénétiques peuvent être considérées à différents niveaux :

- Transporteurs des substances médicamenteuses.
- Enzymes responsables du métabolisme des médicaments.
- Cibles thérapeutiques.
- Autres biomarqueurs génétiques.

D'un autre côté il convient de prendre en compte l'influence majeure de facteurs non génétiques, tels que la compliance du patient, les facteurs environnementaux (alimentation, culture), les interactions médicamenteuses, qui sont susceptibles d'induire des modifications de réponse thérapeutique.

L'intérêt de la psycho pharmacogénétique apparaît considérable, permettant 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, 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.

*Remarque préalable : bien que les termes de pharmacogénétique et de pharmacogénomique renvoient à des réalités quelque peu distinctes, ils restent souvent utilisés pour désigner un même type de recherche, à savoir celle visant à comprendre la relation fondamentale entre les gènes et les médicaments. Ainsi nous avons choisi d'utiliser le terme de pharmacogénétique dans ce travail pour faire référence aux deux pratiques.*

**Première Partie :**

**Revue de la littérature sur l'état des connaissances  
concernant la variabilité de réponse aux traitements  
psychotropes**

Nous présenterons en préambule un résumé des éléments fondamentaux de la pharmacocinétique puis des principales caractéristiques des médicaments psychotropes, éléments qui ont déterminé la base de notre travail de réflexion clinique. Les versions détaillées de ces descriptions apparaissent respectivement en annexe 1 (pharmacocinétique) et annexe 2 (métabolisme des psychotropes).

## **I. Eléments fondamentaux de la Pharmacocinétique [31, 148 p.79-99]:**

La pharmacocinétique étudie l'action de l'organisme sur les médicaments administrés, c'est à dire le devenir d'une substance active contenue dans un médicament après son administration, en s'appuyant sur la variation de la concentration plasmatique du médicament en question. Elle comprend l'étude des quatre phases successives d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion.

- L'absorption qui correspond à l'entrée du médicament dans l'organisme, varie en fonction de la voie d'administration (influence de l'effet de premier passage hépatique des médicaments administrés par voie orale), de la forme galénique, de l'alimentation et de l'âge.

- Ensuite la distribution des médicaments permet leur répartition dans les différents compartiments de l'organisme, y compris vers son organe cible. Elle intervient en deux phases : primaire, puis secondaire de redistribution ; qui dépendent notamment des caractéristiques physico-chimiques du médicament. La substance active parvenue à la circulation systémique peut se lier plus ou moins fortement et de façon réversible aux protéines plasmatiques (albumine, globulines ou lipoprotéines) formant un complexe médicament-protéine inactif dans l'organisme. Les substances hydrophiles vont avoir tendance à se distribuer largement dans la circulation sanguine, tandis que les substances lipophiles vont se fixer dans les compartiments tissulaires gras, tels que le cerveau.

Les psychotropes sont en général des substances fortement lipophiles, ayant une grande affinité pour leurs sites d'action dans le système nerveux central. De ce fait, des concentrations plasmatiques souvent très basses (de l'ordre du centième au dixième de  $\mu\text{g/ml}$ ), seront suffisantes pour produire une activité clinique. Il n'y a pas systématiquement une corrélation entre les concentrations circulantes et les effets cliniques.

- Le métabolisme est défini par la transformation d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique, suite à une réaction enzymatique. La biotransformation des médicaments a principalement lieu au niveau hépatique (flux sanguin très important) et repose essentiellement sur l'activité du CYP 450 et de ses nombreuses isoenzymes.

On distingue 2 phases de métabolisme selon les processus de transformation induits par ces enzymes : les réactions de phase I, dominées par des réactions de type

oxydation, réduction et hydrolyse ; et celles de phase II, représentées par la conjugaison (faisant généralement appel à l'acide glucuronique, au glycolle, au sulfate ou à l'acétyle chez l'Homme).

- Enfin la phase d'élimination, assurée par les voies rénale et/ou hépatique (biliaire) se quantifie par la mesure de la clairance.

Ainsi, la connaissance des caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments présente plusieurs intérêts pour la pratique de la psychiatrie tels que : prédire la proportion de substance active qui va atteindre le cerveau (en fonction des profils d'absorption et de distribution), déterminer les schémas posologiques adéquates (selon la demi-vie et le temps d'obtention de l'état d'équilibre plasmatiques); envisager les interactions médicamenteuses susceptibles de modifier les effets du traitement par la connaissance des enzymes responsables de leur métabolisme...

**La pharmacodynamie**, ou pharmacodynamique, quant à elle décrit les effets qu'un principe actif produit sur l'organisme : c'est l'étude détaillée de l'interaction entre récepteur et substance active. Cette réponse est une composante de l'effet thérapeutique recherché. Nous détaillerons par la suite les modes d'action des psychotropes en fonction de leur classe thérapeutique.

Il convient d'ores et déjà de préciser quelques particularités dans l'utilisation des psychotropes :

- les posologies sont très variables d'un malade à l'autre, du fait des susceptibilités particulières, mais aussi du fait d'effets thérapeutiques différents selon la zone des posologies administrées. En effet, certaines molécules d'activité sédatrice à une certaine posologie, seront excitantes à des posologies plus faibles.

- Les psychotropes (substances souvent basiques) circulent dans le sang en étant plus ou moins liés aux protéines plasmatiques : principalement l'albumine, l'α-glycoprotéine acide et les lipoprotéines. Or, la concentration en albumine circulante est dépendante de l'état hépatique et nutritionnel des individus, et l'α-glycoprotéine acide (dont il existe diverses formes génétiquement déterminées), augmente rapidement en cas d'infection, d'inflammation et sous l'influence de certains médicaments, dont les barbituriques. Ainsi, les variations physiopathologiques des concentrations de ces protéines plasmatiques occasionnent une grande variabilité de cette liaison des médicaments, non seulement d'un individu à l'autre, mais aussi chez un même sujet d'un moment à un autre.

- L'observance du traitement est souvent plus difficile à obtenir chez les malades atteints de troubles psychiques (malobservance évaluée à 40% (soit volontaire, soit due à une diminution des capacités cognitives)).

- Les traitements psychotropes étant le plus souvent prescrits au long cours, il peut se produire des phénomènes d'auto-induction enzymatique au niveau hépatique et intestinal à l'origine d'une baisse des concentrations au cours du temps pour une même posologie.

- Globalement les concentrations plasmatiques des psychotropes apparaissent bien corrélées à la survenue de leurs effets secondaires (tels que les effets endocriniens, neurovégétatifs, anticholinergiques et le pouvoir épiléptogène des neuroleptiques), à l'exception notable de la clozapine susceptible de provoquer un syndrome malin des neuroleptiques et des agranulocytoses quelles que soient sa posologie et sa concentration plasmatique.

A l'inverse la corrélation entre l'efficacité clinique des psychotropes et leurs taux sanguins demeure incertaine.

Ainsi, et même si c'est toujours l'évaluation des résultats cliniques qui guide le traitement, le suivi thérapeutique pharmacologique des psychotropes à des fins thérapeutiques (therapeutic drug monitoring TDM) ayant bénéficié de progrès dans la connaissance des paramètres pharmacocinétiques des médicaments, trouve tout son intérêt à l'heure actuelle dans la pratique courante de la psychiatrie. Il doit permettre d'aboutir à la prescription d'une posologie adaptée à chaque sujet avec des effets secondaires réduits, une meilleure observance et une meilleure efficacité, synonyme d'une amélioration de la qualité de vie des patients et d'une diminution des coûts financiers, familiaux et socioprofessionnels engendrés par les affections relevant de ces thérapeutiques.

## **II. Présentation des psychotropes [43, 148 p.394, 395]**

### **A) Les neuroleptiques :**

Les neuroleptiques agissent sur le système dopaminergique, lui-même impliqué dans : la régulation de la vie émotionnelle, le contrôle de la motivation, la modulation de la perception, l'organisation des comportements adaptatifs, le contrôle de la motricité et l'inhibition de la sécrétion de la prolactine. Ainsi en bloquant les récepteurs dopaminergiques D2 au niveau mésolimbique, les neuroleptiques provoquent une action antipsychotique. Parallèlement ce même blocage au niveau des autres voies dopaminergiques entraînent une aggravation des symptômes négatifs et des troubles cognitifs de la psychose (système mésocortical), des effets neurologiques extra-pyramidaux (système nigrostrié) et des effets endocriniens (hyperprolactinémie par son action au niveau tubéro-infundibulaire). Ils exercent par ailleurs un blocage des récepteurs muscariniques (sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, constipation), des récepteurs histaminiques (sédation, prise de poids), et des récepteurs adrénergiques alpha1 (hypotension orthostatique).

Ils sont principalement indiqués dans le traitement des troubles psychotiques aigus et chroniques, et des états d'agitation.

Propriétés pharmacocinétiques figurant dans le tableau 1.

**B) Les antipsychotiques atypiques [138]**

Les antipsychotiques de seconde génération agissent par blocage des récepteurs dopaminergiques D2, réduisant les symptômes positifs de la psychose et stabilisant les symptômes thymiques. Par ailleurs ils permettent par leur action antagoniste sur les récepteurs à la sérotonine 2A d'augmenter la libération de dopamine (via levée de l'inhibition GABA) dans les régions cérébrales qui sont le siège d'une hypodopaminergie (voie mésocorticale) améliorant ainsi les troubles cognitifs, ou de compenser suffisamment le blocage D2 pour réduire les effets extra-pyramidaux (système nigro-strié).

Ils possèdent des profils réceptologiques variables :

- Anti D2 + anti 5-HT 2A + anti 5-HT 2C pour l'olanzapine et la risperidone
- Anti D2 + anti 5-HT 2A + agonisme 5-HT 1A pour la quetiapine, la clozapine et l'aripiprazole
- Agonisme dopaminergique partiel pour l'aripiprazole.

Propriétés pharmacocinétiques figurant dans le tableau 2.

Tableau 1 : caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques

Familles	DCI (spécialité)	CYP responsables du métabolisme	Tmax <sup>a</sup> (PO)	Métabolites (actifs + inactifs -)	T1/2 <sup>b</sup> (PO)	Biodisponibilité <sup>c</sup> (PO)	Vd <sup>d</sup> (l/Kg)	Voies d'élimination	Posologies moyennes (PO)	Fourchette thérapeutique <sup>e</sup>
Thioxanthène	Zuclopenthixol (Clopixol®)	CYP 2D6	4h		20h	45%	12-24	Fécale	50-100 mg/j max = 200 mg/j	5-30 ng/ml
Phénothiazines	Cyamemazine (Tercian®)	CYP 1A2, 3A4, 2C8, 2C9 ...?	1h	dérivé déméthylé et dérivé sulfoxyde	10h	10-70%	?	Rénale	200-300 mg/j	
	Chlorpromazine (Largactil®)	CYP 3A4, 2D6 et 1A2	3-4h		23-37h	30-70%	8	Rénale, fécale et biliaire.	200 à 800 mg/jour	30-100 ng/ml
	Levomépromazine (Nozinan®)	CYP 3A4	1-3h	N-desméthyl-lévomépromazine (+) Sulfoxy-lévomépromazine (+)	20-77h	40-60%	30	Rénale, biliaire et fécale.	25 à 200 mg/j Max= 400 mg/j	15-60 ng/ml
	Thioridazine (Melleril®)	CYP 2D6	2-4h	Mésoridazine (+) sulphoridazine (+)	10h	80%	4	Fécale (50%), Rénale	10 et 800 mg/j	250-1250 ng/ml
Dibenzo-oxazépine	Loxapine (Loxapac®)	?	1h30	Hydroxyloxapine (+) Déméthyl-hydroxyloxapine (+)	8h	faible	?	Rénale (70%)	75-200 mg/j	5-30 ng/ml
Butyrophénone	Halopéridol (Haldol®)	CYP2D6 (à faible dose)  CYP3A4 (à forte dose)	2-6h (PO) 0.5-3h (IM)		24h	60%	20		1-9 mg/j	5-25 ng/ml
Benzamide	Amisulpride (Solian®)			(-)	12h (PO)	48%	5.8	Rénale et fécale	400-800 mg/j à visée antiproductive, 50-300 mg/j à visée déshinibitrice	

Tableau 2 : caractéristiques pharmacocinétiques des antipsychotiques atypiques

Famille	DCI (spécialité)	Enzymes impliquées dans le métabolisme	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (PO)	Métabolites	T <sub>1/2</sub> <sup>b</sup> (PO)	Biodisponibilité (PO)	Vd (L/kg)	Voies d'élimination	Posologies moyennes (mg/jour)	Fourchette thérapeutique <sup>c</sup> (ng/ml)
Dibenzodiazépines	Olanzapine (Zyprexa®)	CYP 1A2 CYP 2D6 FMO	6h	10-N-glucuronide (inactif) N-desmethyl (actif) 2-hydroxyméthyl (actif)	30h	60%	10-18	Rénale (57%)	5-20	20-80
	Clozapine (Leponex®)	CYP 1A2 CYP 3A4 FMO	1-4h	N-oxydéclozapine N-méthylclozapine	16h	55%	2-7	Rénale (50%) Fécale (40%)	125-600	350-600
	Quetiapine (Xeroquel®)	CYP 3A4	6h	Norquetiapine (actif)	7-12h	9%	6-14	Rénale (73%) Fécale (21%)	150-750 (schizophrénie) 400-800 (accès maniaque)	70-170
Autres antipsychotiques	Aripiprazole (Abilify®)	CYP 3A4 CYP 2D6	3-5h	Déhydro-aripiprazole (actif)	75-146 h	87%	4.9	Fécale (60%) Rénale (27%)	15-30	146-254 selon l'étude de Kirschbaum et al.
Benzisoxazoles	Risperidone (Risperdal®)	CYP2D6	<1h	9-hydroxy-risperidone (actif)	3-20h	66-80%	0.7-0.8	Rénale (70%) Fécale (30%)	2-8	20-60

<sup>a</sup> T<sub>max</sub> = délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale

<sup>b</sup> T<sub>1/2</sub> = demi-vie plasmatique d'un médicament définie par le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié. La connaissance de la demi-vie permet de prévoir la fréquence d'administration du médicament (nombre de prises journalières) pour obtenir la concentration plasmatique souhaitée

<sup>c</sup> Biodisponibilité = pourcentage d'un médicament administré PO qui rejoint la circulation sanguine sans être métabolisé. Elle est généralement mesurée en comparant les ASC (aire sous la courbe calculée par l'intégrale de la concentration plasmatique sur un intervalle de temps défini) obtenues après administration du même médicament par voie intraveineuse et par une autre voie qui est le plus souvent la voie orale. Après administration intraveineuse, l'ASC obtenue correspond à une biodisponibilité qui, par définition, est de 100%; après administration buccale, l'ASC correspond à une biodisponibilité identique dans les meilleurs des cas, généralement plus faible, parfois nulle.

<sup>d</sup> Vd = volume de distribution, correspondant à un volume fictif dans lequel se serait distribué le médicament en supposant que sa concentration soit homogène, c'est-à-dire que la concentration tissulaire moyenne soit identique à celle du plasma

<sup>e</sup> Fourchette thérapeutique = intervalle des concentrations plasmatiques associées à une réponse clinique satisfaisante dans les diverses études sur la schizophrénie.



C) **Les thymorégulateurs** [148 p.351, 352, 353]

Les médicaments utilisés dans le traitement des troubles de l'humeur sont représentés par : le lithium, les anticonvulsivants (carbamazépine, divalproate de sodium, valpromide) et les antipsychotiques atypiques.

- Plusieurs modalités d'actions du *lithium* sont envisagées à divers niveaux du système nerveux central [172] : modification de l'équilibre hydroélectrolytique et membranaire (effet stabilisateur de membrane), modification des activités enzymatiques et de l'effet des seconds messagers, action sur les neuromédiateurs centraux, modification du métabolisme glucidique et par une action chronobiotique (réorganisation de l'architecture du sommeil).

En raison de l'étroitesse de sa fourchette thérapeutique et de la gravité des effets secondaires liés à un surdosage il convient de surveiller les taux plasmatiques de lithium au cours du traitement.

- Les actions thymorégulatrices des *anticonvulsivants* seraient liées à leur capacité à augmenter l'activité GABAergique et à leur effet stabilisateur de membrane impliquant les échanges sodium, potassium et calcium. Selon l'hypothèse de Post, ils permettraient ainsi de limiter l'embrassement du système limbique, provoquant un effet dit « antikindling » dans les noyaux amygdaliens.

	Lithium	Carbamazépine	Divalproate de sodium	Valpromide
Spécialités	Téralithe, Neurolithium, Téralithe LP 400	Tégrétol	Dépakote	Depamide
Résorption orale (%)	100	75 à 85	90 à 100	90
Pic sérique (h)	1 à 3 (forme standard) 4 (forme retard)	0.5 à 3 (gouttes) 4 à 24 (cp)	1 à 2	4
Volume de distribution moyen (L/Kg)	0.5 à 0.9	0.6 à 1.8	0.1 à 0.4	0.1 à 0.4
Liaison protéique (%)	0	70 à 80	85 à 95 (saturable)	85 à 95 (saturable)
Demi-vie d'élimination moyenne (h)	24 (adulte fonction rénale normale)	10 à 25	15-17	1
Etat d'équilibre (j)	5 à 8	6 à 8	3 à 4	2 à 3
Métabolisme	Aucun	98 % de la dose époxyde-10-11 actif	Près de la totalité de la dose (oxydation)	Acide valproïque actif
Élimination	Urinaire (90%) Fèces, sueurs, salive	Urinaire (80%) Fécale (20%)	Urinaire après conjugaison	Urinaire
Doses quotidiennes selon le CPS/ Joffe et al. (2002) (pour les adultes)	15-60 mg/kg/j	800 à 1200 mg/j (100 à 800 mg lorsqu'en association avec lithium ou neuroleptiques)	1000-2000 mg/jour max = 60 mg/kg/j	1000-2000 mg/j
Concentrations plasmatiques cibles	*0.5-0.8 meq/l, 24h après la prise unique de Téralithe LP 400mg ou 12h après la dernière prise de Téralithe 250mg d'action immédiate *0.8-1.2 meq/l, 12h après la prise unique de Téralithe LP	5-10 mg/l	45-125/ml	

## D) Les anxiolytiques et hypnotiques

Il s'agit de traitements adjuvants prescrits, autant que faire se peut, de manière transitoire à la recherche d'une action rapide et de courte durée sur les symptômes anxieux, l'agitation et les troubles du sommeil. Ils sont essentiellement représentés par les antihistaminiques et les benzodiazépines.

*Dans la partie suivante nous abordons la problématique des variations individuelles de réponse aux traitements psychotropes auxquelles sont confrontés les psychiatres dans leur exercice courant, nous intéressant en particulier aux spécificités identifiées dans la prise en charge des patients d'origine asiatique. Nous tentons d'en expliciter les causes au travers d'une revue de la littérature sur l'état des connaissances dans le domaine des variations interethniques de sensibilité aux thérapeutiques médicamenteuses. Pour cela nous avons interrogé les données de pharmacogénétiques recueillies sur le site de recherche medline à partir des mots clefs : [asian+drugs+CYP450+metabolism+variation+ethnicity+polymorphism] avec des articles décrivant les différences de réponses aux traitements liées à des polymorphismes génétiques d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique. Puis nous avons envisagé la part des facteurs environnementaux dans ces variations individuelles interethniques, notamment le poids majeur des interactions médicamenteuses à prendre en compte en psychiatrie.*

### III. Pharmacogénétique

« Si les hommes sont réputés libres et égaux en droits, cela ne s'applique certes pas en biologie, où l'individualité (inégalité) est génétiquement prédéterminée » [148, Vandel, Lamard et Bouquet, p.101]

Pour de nombreux médicaments, la réponse thérapeutique à posologie identique varie selon les individus. Des facteurs génétiques, constitutionnels, physiopathologiques et environnementaux contribuent à cette variabilité, souvent en relation avec le devenir du médicament dans l'organisme, ou la pharmacocinétique précédemment décrite.

La pharmacogénétique tend à apporter une meilleure compréhension de certains aspects de cette variabilité.

#### 1) Historique et définition [54, 148 p.101-109]

Entre les années 1850 et 1900, des chercheurs ont découvert que la plupart des médicaments étaient éliminés sous des formes différentes, démontrant ainsi la notion de métabolisation des principes actifs. C'est à Lucien Cuenot en France et à Archibald Garrod et William Bateson en Angleterre que revient le mérite de la mise en évidence de l'importance des facteurs génétiques dans la transformation des médicaments administrés. Ces découvertes sont probablement à mettre en parallèle avec le fait que Georges Mendel (1824-1884) posait les premiers jalons des lois de la

génétique. Les variations interindividuelles de l'activité enzymatique ont été illustrées par les observations de Fox (1932) à partir du test en aveugle sur le goût. Cet auteur a observé que les 3/5 des sujets à qui il faisait goûter un substitut de sucre le trouvaient amer alors que le reste des sujets le trouvait fade. Snyder (1932) a montré par la suite que ce déficit était transmis par les parents tel un trait autosomique (lié au chromosome non sexuel) et récessif (observable uniquement si l'on a hérité du même allèle du père et de la mère). Ce déficit de perception gustatif transmis fait probablement partie des premières mises en évidence de la pharmacogénétique, c'est-à-dire de la démonstration que nos spécificités génétiques ont un rôle majeur dans nos capacités à traiter, reconnaître ou métaboliser une substance étrangère à notre organisme.

Dans les années 50 trois découvertes viennent renforcer ce nouveau concept : la découverte d'un polymorphisme dans le métabolisme de la primaquine lié à une déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), le métabolisme multimodal de l'isoniazide (INI-I) et la présence dans le plasma d'une cholinestérase atypique à l'origine d'un effet prolongé du traitement par la succinylcholine. En 1957, Motulsky montra que certains effets secondaires des médicaments pouvaient être expliqués par des variations enzymatiques génétiquement déterminées.

Le terme de Pharmacogénétique est créé par Vogel en 1959 avec pour définition : « l'étude et le rôle de la génétique dans le métabolisme des médicaments ».

Les premières constatations d'une variabilité interindividuelle de la réponse aux traitements proviennent des observations d'études pharmaceutiques publiées par Kalow en 1962, concernant un antihypertenseur (la désibroquine) testé à faible dose chez les sujets sains. L'un des sujets fut victime d'un collapsus du fait d'une baisse brutale de sa pression artérielle. En fait, cette hypersensibilité à la désibroquine provenait d'un déficit enzymatique conduisant à un défaut d'hydroxylation de la substance. Cette donnée est retrouvée chez 2 autres étudiants de l'école médicale de St Mary (Londres), lieu des investigations. Dès lors, une analyse plus étendue en population générale révélera qu'un sujet britannique sur 10 présente ce déficit. Bien plus tard, des études montreront que ce déficit s'accompagne d'anomalies génétiques au sein des familles atteintes.

Alexanderson dès 1969 mettait en évidence l'importance des facteurs génétiques dans la détermination de la pharmacocinétique d'un médicament, par ses études sur les jumeaux mono- et dizygotes. En effet pour une même posologie, il constatait que les concentrations plasmatiques étaient similaires pour les premiers et pouvaient différer pour les seconds.

## Les fondements de la Pharmacogénétique

La pharmacogénétique est la recherche et l'étude des mutations sur les enzymes qui transforment les médicaments. Une faible différence au niveau d'un gène peut influencer l'efficacité de l'enzyme, modifiant ainsi le traitement dans le sens de l'inefficacité ou au contraire de la toxicité. On comprend donc aisément que la possibilité d'avoir des variations importantes dans l'activité phénotypique de ces enzymes au sein de la population générale peut avoir des implications thérapeutiques majeures dans la façon de gérer les traitements et dans la façon d'améliorer la qualité de vie des patients.

Les études en psychopharmacogénétique se basent d'une part sur l'observation d'une éventuelle transmission intrafamiliale de bonne ou mauvaise réponse thérapeutique aux divers psychotropes, et d'autre part sur l'étude moléculaire des cibles pharmacologiques ou des enzymes de dégradation.

La pharmacogénétique fait référence en réalité à deux domaines distincts : d'une part les facteurs génétiques impliqués dans les aspects pharmacocinétiques (héritabilité des variations interindividuelles de l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des traitements), et d'autre part la pharmacodynamie (tout ce qui a trait à l'activité biologique du traitement, essentiellement au niveau réceptologique et en aval). La contribution des facteurs pharmacocinétiques dans le devenir des psychotropes va déterminer, dans certains cas, la qualité de leur réponse. On peut imaginer que les variants génétiques des enzymes intervenant dans les phases I et II peuvent réduire ou augmenter leur métabolisme et être à l'origine d'une mauvaise réponse et/ou tolérance à la molécule. La phase I oxydative est majoritairement impliquée dans le métabolisme des antipsychotiques.

L'impact des facteurs génétiques dans les variations interindividuelles de la capacité à métaboliser les médicaments ingérés est surtout connu pour la voie d'acétylation en règle générale, et le cytochrome P450 2D6 pour les psychotropes.

La mise en évidence de l'importance des facteurs génétiques dans les variations de l'activité enzymatique provient d'études de jumeaux, d'agrégation familiale et de l'observation des variations interethniques. Les arbres généalogiques semblent être en faveur d'un rôle majeur du gène en cause pour la rapidité d'acétylation, avec la particularité d'être apparemment récessif pour les acétyleurs lents (tous homozygotes) et dominants pour les acétyleurs rapides (homozygotes ou hétérozygotes).

Cette individualité métabolique repose pour une grande part sur l'équipement enzymatique de la famille des cytochromes P450 localisés dans le foie [54]. De nombreuses iso enzymes forment cette famille et sont responsables du fonctionnement de diverses voies de biotransformation de substrat endogènes ou exogènes (médicaments). La capacité fonctionnelle de certaines de ces iso enzymes varie selon les individus (génotype), entraînant pour chacun d'entre eux, une capacité potentielle variable d'hydroxylation ou d'acétylation par exemple, d'où la notion de polymorphisme génétique d'hydroxylation ou d'acétylation.

Le polymorphisme génétique du CYP 450 permet de classer les individus en terme de :

- métaboliseurs inefficaces (lents, faibles) qui ne possèdent pas l'enzyme (poor metabolizers PM) ;
- métaboliseurs intermédiaires (IM) qui sont hétérozygotes avec un allèle déficient et un allèle efficace, aboutissant à une activité enzymatique réduite ;
- métaboliseurs efficaces possédant l'enzyme avec deux allèles normaux (extensive metabolizers EM) ;
- métaboliseurs ultrarapides, possédant de multiples copies du gène et aboutissant à une activité anormalement élevée du CYP 450 (UM).

Ces 10 dernières années ont été particulièrement importantes dans la connaissance des polymorphismes génétiques associés aux enzymes qui transforment les médicaments. Le nombre de molécules concernées par la pharmacogénétique a considérablement augmenté. L'identification des gènes codant pour les enzymes de transformation de ces médicaments, leur clonage et la mise en évidence des mutations à l'origine du polymorphisme génétique ont permis le développement et l'utilisation pour le clinicien de méthodes de diagnostic et d'identification rapides et fiables des différents allèles par biologie moléculaire.

Selon Meyer (1990) « les objectifs de la pharmacogénétique sont l'identification des variations génétiquement contrôlées de la réponse aux médicaments, l'étude des mécanismes moléculaires qui en sont responsables, l'évaluation de leur implication clinique et le développement de méthodes simples permettant de reconnaître une susceptibilité individuelle avant d'administrer un médicament ».

Les mutations peuvent être mises en évidence par des techniques de Biologie Moléculaire simples et peu coûteuses. Ces techniques sont réalisées à partir de sang total prélevé sur anticoagulant (EDTA en général), l'ADN étant ensuite extrait à partir des leucocytes.

Pratiquement toutes les classes médicamenteuses et en particulier les médicaments toxiques ou à effets différés sont concernés par la pharmacogénétique. Le génotype peut être demandé chaque fois que la thérapeutique choisie est un substrat pour une enzyme qui présente un polymorphisme connu, mais en pratique le génotype sera recommandé lorsque le médicament est toxique ou face à l'inefficacité d'un traitement. L'analyse du génotype peut-être combinée avec le suivi des concentrations plasmatiques du médicament. La combinaison des deux tests peut être utilisée pour ajuster la posologie ou au contraire choisir une thérapeutique alternative qui ne soit pas un substrat pour une enzyme qui présente un polymorphisme génétique.

Enfin, indépendamment de l'apport de ce type de tests en termes de confort vis à vis du malade et du médecin, son coût est bien inférieur au surcoût considérable engendré par une hospitalisation prolongée en service de médecine ou dans un

service d'urgence après échec thérapeutique ou intoxication ; ce dernier point nous amenant à évoquer la notion de iatrogénie.

La iatrogénie est l'ensemble des manifestations cliniques indésirables consécutives soit à des prises de médicaments soit à une conduite thérapeutique inadaptée et représente 10 à 20 % des motifs d'admission aux urgences [Pr P.Queneau, rapport de l'Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique (APNET) remis en avril 1998 au secrétaire d'État chargé de la Santé]. On recense à ce jour plus de 410 produits à l'origine des principaux accidents médicamenteux dans le monde, en premières lignes desquels figurent les psychotropes, les diurétiques et les anticoagulants. Chaque année en France, la iatrogénie médicamenteuse serait responsable d'environ 128 000 hospitalisations, pour un coût global estimé à 320 millions d'euros [AFSSAPS 2001]. Il apparaît que la fréquence des effets indésirables graves des médicaments rapportés par la FDA (U.S Food and Drug Administration, ou en français : « Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux ») a doublé entre 1998 et 2005, alors que les prescriptions médicamenteuses n'ont augmenté que de 20% durant la même période [Moore, Cohen, Furberg ; Serious adverse drug events reported to the FDA, 1998-2005, Arch. Intern. Med. 167 (2007) :1752-1759].

La pharmacogénétique s'intègre ainsi parfaitement dans la démarche de qualité de soins et va dans le sens de la maîtrise des dépenses de santé en limitant, par la connaissance du génotype métaboliseur, les échecs thérapeutiques et les intoxications médicamenteuses.

Afin de comprendre comment la connaissance des variations génétiques interindividuelles du CYP 450 pouvait apporter un bénéfice dans la pratique clinique en psychiatrie, Sjoqvist and Eliasson ont présenté en 2007 un résumé de leur expérience dans ce domaine à l'hôpital universitaire de Huddinge (Suède) où ils exercent. Leurs résultats concernaient les analyses génétiques de 842 patients atteints de troubles psychiatriques et traités par neuroleptiques et/ou antidépresseurs, c'est à dire des substrats du CYP 2D6. Parmi ces derniers ils ont pu identifier 60 individus « métaboliseurs lents » en CYP 2D6, pour lesquels l'étude de leurs caractéristiques génotypiques permettait d'expliquer à 57 % l'intégralité ou la majeure partie des difficultés de prises en charge thérapeutiques auxquelles étaient confrontés les cliniciens. Ils ont retrouvé également 19 métaboliseurs « ultra rapides » parmi les 326 patients testés (soit 5.5% au lieu des 1.5% attendus), dont 17 patients pour lesquels la détermination du génotype permettait de comprendre l'inefficacité du traitement.

## **2) Les méthodes de détection du polymorphisme génétique du CYP 450 [54, 118, 18]**

Le polymorphisme d'une séquence d'ADN chromosomique se définit comme une variation individuelle de la séquence nucléotidique observée chez plus de 1 % de la

population, entraînant l'existence au même locus d'au moins deux formes différentes de la séquence, appelés allèles.

On a montré que dans deux génomes humains tirés au hasard, 99.9% de la séquence d'ADN est identique. Les 0.1% restants contiennent des variations de séquence dont le type le plus commun est le polymorphisme pour un nucléotide (SNP Single Nucleotide Polymorphism). Les SNP sont stables, très abondants et distribués uniformément dans tout le génome. Ces variations sont associées à une diversité entre populations ou individus, une différence de sensibilité à des maladies et de réponse individuelle aux médicaments.

L'expression du génotype est appelé phénotype.

L'objectif de la pharmacogénétique à long terme est de mettre à disposition des cliniciens des techniques de dépistage du polymorphisme génétique, réalisables en routine, permettant de prédire la réponse à un médicament et de cerner le risque de survenue d'effets indésirables afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique globale des patients.

**Deux formes de polymorphismes** ont été particulièrement étudiées dans le domaine de la pharmacogénétique :

1) Les SNPs pour “ *Single Nucleotide Polymorphisms* ” définis par la coexistence d'au moins deux bases différentes à la même position, chacun avec une fréquence > 1% [22]. Ils affectent une seule paire de base soit par substitution (remplacement d'un nucléotide par un autre) soit par délétion ou insertion d'une base. Ces mutations ponctuelles sont fréquentes dans le génome (1/1000 pb). On estime leur nombre à environ  $3 \cdot 10^6$  pour le génome humain. Ces SNPs présents dans la partie codante ou non d'un gène entraînent ou non des modifications dans la constitution en acides aminés. Ils peuvent avoir comme conséquence de modifier l'activité ou l'expression de la protéine synthétisée.

2) Les insertions /délétions de plusieurs paires de bases peuvent également se situer à n'importe quel endroit du gène et entraîner ou non de la même façon une modification de l'activité protéique et/ou de la synthèse protéique. Les polymorphismes de type **VNTR** (*Variable Number of Tandem Repeats* = Répétitions en Tandem de Nombre Variable) sont un type particulier de polymorphisme d'insertion/délétion. Ils correspondent à des séquences répétées en tandem.

Dans les études de pharmacogénétique la plupart des polymorphismes étudiés sont retrouvés avec une fréquence d'au moins 10-15% dans la population générale.

Il est difficilement concevable de s'intéresser à la liaison entre la variabilité génétique et la réponse aux antipsychotiques sans s'intéresser aux mécanismes moléculaires qui pourraient expliquer une éventuelle association. Toutefois, malgré la description de multiples polymorphismes depuis l'avènement du séquençage, leurs conséquences in vivo ou in vitro ne sont pas toujours recherchées et/ou élucidées.

Initialement la détection des polymorphismes génétiques reposait sur le « dot blot » et le « southern blot » qui consistent respectivement en un dépôt ou un transfert de fragments d'ADN dénaturés sur membrane, suivi de leur reconnaissance par hybridation à une sonde d'ADN marquée d'une séquence nucléotidique connue.

À présent la plupart des études consacrées au polymorphisme génétique humain utilise la PCR : **amplification en chaîne par polymérisation** ou **réaction en chaîne par polymérisation** (PCR est l'abréviation anglaise de *polymerase chain reaction*, l'acronyme français ACP pour amplification en chaîne par polymérase est très rarement employé), qui est une méthode de biologie moléculaire d'amplification génique *in vitro*, permettant de copier en grand nombre (avec un facteur de multiplication de l'ordre du milliard), une séquence d'ADN ou d'ARN connue, à partir d'une faible quantité (de l'ordre de quelques picogrammes) d'acide nucléique (séquence *spécifique* d'ADN : l'Amplicon ; ou amorces spécifiques constituées d'oligonucléotides de synthèse de 20 à 25 nucléotides).

Les fragments d'ADN, porteurs du polymorphisme étudié, sont amplifiés par PCR puis déposés sur membrane et reconnus par hybridation à des oligonucléotides spécifiques de chaque allèle.

La méthode des puces à ADN, issue de la miniaturisation des méthodes d'hybridation, permet à présent d'examiner simultanément des milliers de molécules d'acides nucléiques sur des matrices solides de petites surfaces. Cette technique donne ainsi accès à des polymorphismes inconnus ou à la détermination de l'allèle en cause dans un polymorphisme connu. Après une première phase de fabrication de la puce par synthèse des sondes, l'échantillon d'ADN ou d'ARN marqué par un fluophore est hybridé, et la surface contenant plusieurs dizaines de milliers d'oligonucléotides est analysée par microscopie confocale. Son principe repose ensuite sur la haute spécificité de puces à ADN qui permet de détecter les SNP ou les VNTR en distinguant une complémentarité parfaite d'une complémentarité imparfaite résultant du non appariement d'une seule paire de bases. Les puces à ADN de génotypage contiennent ainsi les séquences spécifiques de chacun des allèles mutés ou non, et les plus récemment produites sont capables de détecter environ 50 000 polymorphismes.

### **3) Présentation du CYP 450** [66, 65, 56, 54, 128]

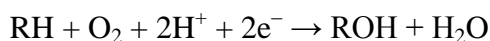
#### a) Généralités

Les psychotropes sont tous caractérisés par une importante biotransformation hépatique, du fait notamment de la richesse du foie en enzymes microsomiales.

Les réactions métaboliques sont assimilées à des processus de premier ordre. La biotransformation est catalysée par des complexes multi-enzymatiques. Chaque médicament se fixe sur un site enzymatique et après transformation, le ou les métabolites sont libérés dans la circulation systémique.



Les **cytochromes P450** (CYP) sont une importante famille d'enzymes dont la principale fonction est de catalyser l'oxydation d'un grand nombre de composés organiques. Leurs substrats peuvent être des métabolites intermédiaires, des médicaments, des drogues ou des composés chimiques provenant de l'environnement. Ce sont des hémoprotéines qui catalysent une monooxygénation à partir du dioxygène O<sub>2</sub>, un atome d'oxygène étant transféré au substrat (RH) et l'autre étant réduit en eau :



Chez les vertébrés, les cytochromes P450 sont principalement exprimés au niveau du foie. Les composés qu'ils oxydent deviennent plus polaires et peuvent être ainsi éliminés, en particulier au niveau des reins.

Il existe plusieurs cytochromes P450, qui ont une importance particulière en médecine et en pharmacologie. En effet, ces hémoprotéines sont très impliquées dans la dégradation des molécules exogènes (xénobiotiques), en particulier des médicaments. Leur nom provient du fait que cette famille d'enzymes absorbe préférentiellement la lumière à une longueur d'onde de 450 nanomètres. Plus les cytochromes P450 sont actifs, et plus les médicaments sont rapidement métabolisés. Cela supprime l'activité de médicaments directement actifs, mais cela peut aussi augmenter leur transformation en métabolites actifs (comme pour la codéine avec le CYP2D6 par exemple).

La famille des CYP 450 comprend plus de 50 iso-enzymes, mais moins d'une dizaine joue un rôle dans le métabolisme de médicaments psychotropes :

CYP 3A responsable du métabolisme d'environ 50% des psychotropes, puis les CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2, et CYP2C9. Chaque enzyme est codée par un gène individuel dont la séquence d'acides aminés donne lieu à la synthèse d'un polypeptide déterminant le substrat spécifique de l'enzyme CYP en question, spécificités des substrats distinctes mais qui peuvent se chevaucher.

Classification :

-pour une similarité > 40% dans leurs séquences d'acides aminés, on parle d'enzyme de la même famille,

-pour une similarité dans leurs séquences d'acides aminés > 55%, on parle d'enzyme de sous-famille commune.

#### b) Poids des interactions médicamenteuses

Etant donné que les CYP sont responsables du métabolisme de nombreux médicaments, il existe un fort potentiel d'inhibition par interaction, réversible ou non de leurs activités enzymatiques, avec majoration consécutive des effets secondaires dans le cas des antipsychotiques [56].

D'un autre côté, l'activité enzymatique des CYP peut être augmentée sous l'effet des interactions médicamenteuses [3] :

- induction de l'expression hépatique du gène codant pour les CYP, liée à la co-prescription de carbamazépine, rifampicine ou phénytoïne ;
- induction de la transcription intracellulaire du gène par les facteurs environnementaux tels que la fumée de cigarette, entraînant une augmentation des activités des CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 et CYP 3A4 ; associée à une réduction de l'efficacité des antipsychotiques métabolisés par ces derniers.

*Tableaux détaillés des substrats, inhibiteurs et inducteurs des principaux CYP450 figurant en annexes 3, 4 et 5.*

c) Autres facteurs impliqués dans la variation d'activité enzymatique des CYP 450

- La production de métabolites plus ou moins actifs et capables de moduler les activités enzymatiques.
- La possibilité d'emprunter des voies métaboliques multiples pour la biotransformation d'un même médicament.

d) La notion de variabilité interindividuelle des activités enzymatiques

Comme on l'a précédemment explicité, les premières constatations d'une variabilité interindividuelle de la réponse aux traitements sont issues des études pharmaceutiques menées à Londres, concernant un antihypertenseur : la débrisoquine.

Le patrimoine génétique de chaque individu représente ainsi un facteur de variabilité interindividuel de réponse thérapeutique, au même titre que l'alimentation, le sexe, l'âge, le poids, les consommations d'alcool ou de tabac et les associations médicamenteuses.

Plusieurs polymorphismes génétiques ont été décrits, à l'origine d'une répartition de la population en catégories : depuis les métaboliseurs inefficaces (poor metabolizers ou PM), jusqu'au métaboliseurs ultra rapides (UM).

e) Phénotypage des CYP 450

Le phénotypage est la mesure de l'activité enzymatique suite à l'ingestion d'un substrat test (*probe drug*) spécifique de l'enzyme étudiée, comme le dextrométorphane par exemple dans l'étude du phénotype du CYP2D6, en mesurant son rapport métabolique (*metabolic ratio, MR*) dans les urines.

Il s'agit donc d'une méthode in-vivo utilisant des substrats marqués, spécifiques de certains CYP, dont l'objectif est de déterminer les profils d'activités enzymatiques individuels. Citons par exemple :

- Le Cocktail de Pittsburg [46], utilisant des doses simples de cinq substrats marqués, spécifiques de cinq CYP distincts, à savoir  
 La débrisoquine ↔ CYP 2D6  
 La caféine ↔ CYP 1A2  
 La dopsone ↔ CYP 3A4

La mephenytoin  $\leftrightarrow$  CYP 2C19

La chlorzoxazone  $\blacklozenge$  CYP 2E1

- Le Cocktail de Karolinska, sur le même modèle avec des substrats différents ;

La débrisoquine  $\leftrightarrow$  CYP 2D6

La caféine  $\longleftrightarrow$  CYP 1A2

La quinine  $\longleftrightarrow$  CYP 3A4

L'oméprazole  $\leftrightarrow$  CYP 2C19

Le losartan  $\longleftrightarrow$  CYP 2C9

Cette approche par le biais du phénotype in-vivo présente l'intérêt de déterminer un profil de métaboliseur plus ou moins rapide individualisé à chaque patient. Cependant les substrats et les inhibiteurs des CYP qui ont une haute affinité pour l'enzyme, peuvent modifier le MR et un métaboliseur ultrarapide peut devenir lent sous l'action d'un inhibiteur du métabolisme = phénomène nommé le *phenocopying*. Ce problème apparaît particulièrement fréquent en psychiatrie en raison de la poly médication psychotropes, susceptibles de fausser les caractéristiques enzymatiques par interactions entre les psychotropes et les substrats des cocktails. Ces méthodes sont donc à utiliser de préférence avant l'introduction de thérapeutiques médicamenteuses quelconques.

#### f) Génotypage des CYP 450

L'étude des gènes codant pour les CYP humains a mis en évidence un important polymorphisme génétique, et a permis de répertorier tous les variants alléliques de cette enzyme dans la nomenclature créée par l'institut de Karolinska ([www.cypalleles.ki.se](http://www.cypalleles.ki.se).) A l'heure actuelle, plus de 350 différents allèles du CYP ont été retrouvés, et il apparaît que les variations alléliques les plus consultées sur le site web concernent les CYP2D6 et 2C9, reflétant l'intérêt privilégié des industries et des cliniciens pour ces deux enzymes.

Le génotypage permet l'analyse des mutations génétiques fonctionnelles importantes codant pour des enzymes spécifiques. Il peut être réalisé par *polymerase chain reaction* (PCR) couplée à une analyse par *restriction fragment length polymorphism* (RFLP) après hydrolyse avec l'aide d'enzyme de restriction (XbaI, EcoRI) ou plus simplement au moyen de sondes fluorescentes hybridant spécifiquement chaque allèle. Il a donc l'avantage de permettre une détermination directe des informations génétique de l'individu, et comme il ne nécessite pas la prise de substrat test, il est moins invasif. Il n'est, par ailleurs, pas influencé par les interactions médicamenteuses. Le test de l'ADN est réalisé une fois pour toute la vie, les résultats n'étant pas soumis à l'influence des facteurs environnementaux. Ses limitations actuelles en pratique courante demeurent son coût et sa sensibilité, liées à l'existence d'éventuels génotypes spécifiques correspondant à des mutations encore inconnues, ainsi que l'influence de l'épigénétique (*abordé dans la troisième partie de*

*discussion*). On remarque malgré tout les avancées rapides dans ce domaine et la commercialisation de méthodes de détection rapide par la technologie des puces à ADN qui ouvre la voie à un génotypage à plus grande échelle et donc une détection du profil métabolique de la population, dont les études à venir devraient permettre de confirmer l'utilité dans la pratique courante.

Le premier test de pharmacogénétique approuvé par la FDA en janvier 2005 a été l'Ampli-chip du CYP 450 qui permet de caractériser les gènes codant pour les CYP 2D6 et CYP 2C19, par le biais d'une puce à ADN [74].

La psychiatrie se trouve ainsi en première ligne dans le développement des études de pharmacogénétique, compte tenu de l'implication de ces enzymes dans le métabolisme de nombreux psychotropes ; et il existe à présent des recommandations concernant le bon usage des tests de pharmacogénétiques sur les CYP 2D6 et 2C19, en fonction des critères cliniques notamment [74].

Le génotypage du CYP 2D6 peut servir en particulier dans la prise en charge de patients présentant des antécédents de difficultés thérapeutiques avec les antipsychotiques.

✓ **Le CYP 450 2D6 (debrisoquine hydroxylase)** [138, 66, 34, 145]

L'exemple de variabilité pharmacocinétique le mieux connu actuellement est celui du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Ce polymorphisme a été mis en évidence par l'utilisation d'un anti hypertenseur : la débrisoquine. En réponse à des doses usuelles de débrisoquine, certains patients répondaient par des chutes de tension importantes alors que pour d'autres patients le médicament restait inefficace.

En fait, dès 1967 Folke Sjoqvist et ses collaborateurs de l'institut de Karolinska retrouvent une variabilité interindividuelle importante dans le métabolisme de la desimipramine et de la nortryptiline avec des taux plasmatiques variables alors que les patients reçoivent des posologies identiques d'antidépresseurs, ce qui les amène à s'interroger sur la part des responsabilités génétique et environnementale dans l'émergence de cette différence. Pour cela Folke Sjoqvist et Balzar Alexandersson réalisent en 1969 une étude sur des jumeaux qui démontre l'implication de facteurs génétiques dans la constitution du phénotype de métaboliseur dit « lent ». Puis en 1990, Urs Meyer et Franck Gonzalez procèdent au clonage du gène codant pour le CYP2D6 afin d'analyser les raisons de l'absence complète de métabolisme de la débrisoquine chez une partie des européens : ils identifient la mutation allélique la plus répandue chez ces individus, CYP2D6\*4, permettant de faire le lien entre une mutation génétique et la synthèse d'une enzyme non fonctionnelle.

Le CYP2D6 fait partie des 4 familles de CYP les plus importantes quantitativement et tous les médicaments métabolisés par ce cytochrome vont présenter une distribution pharmacocinétique identique à celle de la débrisoquine.

La détermination du phénotype du CYP2D6 peut se faire par le calcul du Metabolic Ratio de la débrisoquine, de la spartéine ou du dextrométhorphan [160]:

MR = concentration urinaire de la substance mère/concentration urinaire de ses métabolites, aboutissant à des valeurs de références caractéristiques des différents phénotypes du CYP2D6 pour chaque substrat.

Exemples : MR(dextrométhorphan) = [dextrométhorphan urinaire] ÷ [dextrométhorphan urinaire]

MR(débrisoquine) = [débrisoquine urinaire] ÷ [4-OH - débrisoquine urinaire].

- Le gène codant pour le CYP2D6 est localisé au niveau du chromosome 22, il est le siège de nombreuses mutations dont la transmission s'effectue sur un mode autosomique récessif.

Ces mutations peuvent être de deux types :

1/ le CYP2D6 peut être entièrement délété ou contenir 1 ou 2 différences, chacune affectant particulièrement l'efficacité de l'enzyme,

2/ le CYP2D6 peut être dupliqué, il existe alors au moins deux copies du gène.

- Le CYP2D6 est responsable du métabolisme d'environ 25% des médicaments actuellement mis sur le marché [39; 36] et son polymorphisme génétique affecte 50% d'entre eux [68; 60; 188; 15].

En psychiatrie, environ un patient sur deux reçoit au minimum un médicament dont le métabolisme est assuré par le CYP2D6 [119] : les antidépresseurs tricycliques, la venlafaxine, les neuroleptiques classiques et la risperidone.

C'est la seule enzyme de la famille des CYP450 à ne pas être inductible, d'où l'importance de son polymorphisme génétique dans les variations de son activité enzymatique interindividuelle.

- La répartition des différents génotypes est variable suivant l'ethnie. Elle varie de 1 % à 51 % suivant l'allèle muté. Dans la population européenne et nord-américaine la répartition moyenne est de 11 % de métaboliseurs lents, 2 à 3 % de métaboliseurs rapides et environ 85 à 90 % de métaboliseurs normaux.

L'un des premiers exemples de l'impact du polymorphisme du CYP2D6 en thérapeutique psychiatrique a été fourni par l'étude du métabolisme des antidépresseurs tricycliques. Pour des doses usuelles, les patients PM ont des taux sériques multipliés par 4 à 5 augmentant du même coup les effets secondaires : bouche sèche, hypotension, sédation, cardiotoxicité.

Etant donné l'aspect « en cloche » de la courbe effet/dose de ces médicaments, cette augmentation des effets secondaires est également associée à une inefficacité thérapeutique. Chez ces patients il est donc nécessaire de diminuer la dose. De la même façon, l'administration d'antidépresseurs tricycliques chez des patients UM, se traduit par une inefficacité thérapeutique. Cette fois, des doses plus importantes sont nécessaires.

Cette variabilité entre individus complique la démarche thérapeutique du clinicien qui souhaite évidemment un maximum d'efficacité dans un minimum de temps. Ceci est particulièrement vrai pour les médicaments de la classe des neuroleptiques ou des antidépresseurs pour lesquelles l'efficacité thérapeutique en temps normal se manifeste toujours après un délai de plusieurs jours. La connaissance du génotype métaboliseur va donc permettre d'adapter la posologie au patient dans le but d'obtenir une efficacité thérapeutique optimum. Cette connaissance du génotype métaboliseur n'est pas négligeable dans la mesure où au moins 1 patient sur 10 va être exposé à un risque d'échec thérapeutique simplement à cause d'une posologie mal adaptée.

Par conséquent des recommandations concernant la prescription des médicaments psychotropes ont pu être élaborées :

-concernant les antidépresseurs : chez les patients identifiés PM, ou présentant des facteurs de risques majeurs d'appartenir au groupe des PM et UM, il convient d'éviter l'usage des antidépresseurs tricycliques, et de la venlafaxine, substrats de cette enzyme. On préférera prescrire des antidépresseurs dont le métabolisme ne dépend pas du CYP 2D6, c'est à dire le bupropion, le citaloram, escitalopram, mirtazapine ou sertraline. Il est d'ailleurs possible de détecter les phénotypes PM en CYP 2D6 par le dosage plasmatique des antidépresseurs tricycliques de manière plus simple et moins couteuse que par l'étude du génome.

-concernant les antipsychotiques : les patients PM présentent une mauvaise tolérance, tandis que les UM présentent une inefficacité aux neuroleptiques conventionnels et à la risperidone, qui doivent être évités au profit des antipsychotiques atypiques non dépendants du CYP 2D6.

Du point de vue de l'ethno psychopharmacologie, on sait que :

- La population orientale ne possède pas de mutation allélique de type CYP2D6\*4 aboutissant à une enzyme non fonctionnelle, mais les asiatiques présentent un métabolisme globalement plus lent des substrats du CYP2D6.

En 1994 cette variation d'efficacité de l'iso enzyme a été élucidée par les travaux de Leif Bertilsson et Folke Sjoqvist qui identifient le variant allélique le plus répandu dans la population asiatique : le **CYP2D6\*10**, porteur d'une mutation de la région PPGP de la terminaison NH<sub>2</sub>, altérant les capacités de pliage de l'enzyme.

- La connaissance de ce polymorphisme s'enrichit régulièrement, si bien qu'il existe à l'heure actuelle plus de 100 variants alléliques répertoriés dans la base de données disponible sur le web ([www.cypalleles.ki.se/cy2d6](http://www.cypalleles.ki.se/cy2d6)) et aboutissant à des activités enzymatiques abolies (PM), réduites (IM), normales (EM), ou augmentées (UM) :
- ⇒ Les deux allèles principalement responsables d'une abolition d'activité enzymatique (PM) sont CYP2D6\*4(défaut d'épissage) et 2D6\*5(délétion).

Les principaux effets indésirables en relation avec ce phénotype et les traitements neuroleptiques par halopéridol, perphenazine et thioridazine sont le syndrome parkinsonien et la sédation excessive ; tandis qu'aucun lien n'a pu être établi avec le

risque de survenue de dyskinésie tardive, de dystonie aiguë ou de syndrome extrapyramidal [70].

⇒ Les allèles à l'origine d'une réduction de l'activité et du phénotype IM sont le CYP2D6\*10, 2D6\*41 et 2D6\*17 (substrat dépendant), résultant de défauts d'épissage.

Le CYP2D6\*10 est présent chez 50% des individus asiatiques, lié à un SNP de 188C>T, aboutissant à la substitution d'acide aminé Pro34Ser et à la production d'une enzyme instable d'activité réduite. Le CYP2D6\*10 n'est pas retrouvé chez les caucasiens et a pu être associé à un décalage de la courbe du MR de la débrisoquine vers la droite (correspondant à une diminution de l'activité du CYP2D6) entre une population chinoise et une population suédoise de types EM.

⇒ Auparavant les recherches s'intéressaient davantage aux variations alléliques pourvoyeuses de phénotype PM, dans un souci de prédire et de limiter la survenue des effets indésirables des traitements ; mais à présent on sait que les UM s'associent également à des effets secondaires gênants du fait de la production de taux élevés, jusqu'à 10 à 30 fois supérieurs aux taux usuels de métabolites, potentiellement toxiques [30]. On relève ainsi dans la littérature le cas d'un nouveau-né décédé dans les suites d'une intoxication par l'allaitement maternel. Sa mère était en effet traitée par codéine et présentait un phénotype CYP2D6 UM, ce qui a induit la production chez elle de morphine à des doses létales pour son enfant, transmises par le lait maternel [84].

D'autre part l'impact des variations génétiques à la base des UM se situe dans l'efficacité des traitements : ce phénotype ayant pu être mis en relation avec l'inefficacité des antidépresseurs [77; 139], la diminution des taux sanguins en tramadol [153], antiémétiques [76], venlafaxine [149], morphine [82] et metoprolol [48].

De multiples CNV (copy number variation) ont d'ores et déjà été identifiées sur le gène codant pour le CYP2D6 : \*1×N, \*2×N, \*4 ×N, \*6 ×N, \*10×N, \*17 ×N, \*17 ×N, \*29 ×N, \*35×N, \*43×N, et \*45×N. Il s'agit de duplications ou de multi duplications aboutissant au phénotype UM, soit à plus de deux copies du gène [49].

Largement plus présent sur le continent africain, le phénotype UM était supposé avoir évolué du fait de la pression de sélection alimentaire.

Une étude de Sistonen et al. en 2007 a permis de préciser la répartition des variations alléliques du CYP2D6 en fonction de l'origine ethnique par l'analyse de 20 haplotypes (= *groupe d'allèles situés côte à côte sur un même chromosome, sur plusieurs gènes différents et transmis en principe ensemble*) différents du CYP2D6, issus de 12 mutations distinctes, dans 52 pays du globe. Leurs travaux ayant démontré que :

➔ Les trois allèles les plus fréquents dans le monde sont les CYP2D6\*1, 2D6\*2 et 2D6\*10, l'allèle muté en Océanie apparaissant indépendant de celui identifié en Afrique ce qui contredit d'autre part la thèse d'une évolution d'origine commune.

➔ L'intérêt clinique du phénotype UM est supérieur à celui des PM à l'échelle mondiale.

Phénotype	Lieu d'incidence préférentielle
CYP2D6 PM	Europe
CYP2D6 IM	Asie, lié à la forte incidence du 2D6*10
CYP2D6 UM	Afrique du nord-est, maximale dans la population Mozabite d'Algérie avec une fréquence qui s'élève à 28% des individus. Océanie avec une fréquence égale à 20% des individus.

Le nombre important de variations alléliques du CYP2D6 (>100) rend complexe la détermination précise de son phénotype par les méthodes de génotypage. Ainsi le suivi thérapeutique pharmacologique ou l'analyse individuelle par l'administration de substrats marqueurs d'activité, telles que la débrisoquine ou le dextrometorphane, semblaient plus adaptées pour la détermination du phénotype du CYP2D6 selon les auteurs de cette étude en 2007[44].

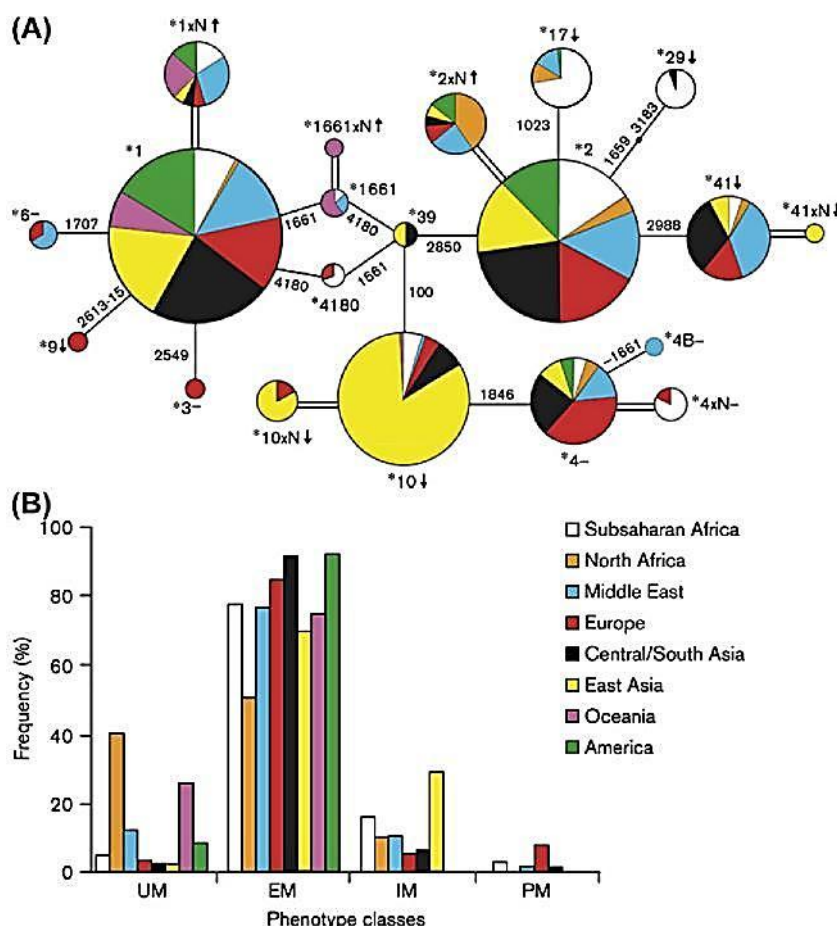


Figure 1 A et B (extraite de l'étude de Stonen et al. 2007). : Répartition globale des variations alléliques et des phénotypes du CYP2D6. Les plus représentés à l'échelle mondiale étant les CYP2D6\*1, CYP2D6\*2 et CYP2D6\*10. Le phénotype UM est le plus représenté parmi les variants génétiques connus, alors que les PM sont préférentiellement présents en Europe.

- Concernant le CYP2D6, il convient de noter que l'impact de son polymorphisme génétique est susceptible d'être influencé par les posologies de traitement utilisé. En effet l'étude des paramètres pharmacocinétiques de l'halopéridol a montré que ce



dernier était préférentiellement métabolisé par le CYP2D6 lorsqu'il était prescrit à des doses faibles à moyennes, alors qu'à plus fortes posologies, le CYP2D6 étant probablement saturé, il est métabolisé par le CYP3A4 pour lequel il possède une affinité moindre.

- L'influence du polymorphisme du CYP2D6 varie par ailleurs selon :
  - \* que le médicament ou son métabolite ou les deux sont métabolisés par le CYP2D6
  - \* que le médicament ou son métabolite ou les deux sont actifs
  - \* la puissance de la forme active
  - \* la contribution globale de la voie dépendant du CYP2D6 dans la clairance du produit
  - \* l'index thérapeutique, la possibilité de la voie du CYP2D6 et la participation des voies de substitution ou d'élimination.
  
- Les premières études consacrées à l'influence du polymorphisme génétique du CYP2D6 sur la psychopharmacologie concernaient le métabolisme de la Nortriptyline, démontrant une variabilité des concentrations plasmatiques d'antidépresseur de l'ordre de 30 à 40 fois selon les individus, en fonction de l'activité de leur CYP2D6. Ces résultats furent confirmés et précisés par les travaux ultérieurs bénéficiant des progrès des méthodes de détection du génotype individuelle :
  - Ainsi en 1998 Dalén et al. [30] ont étudié le métabolisme de la nortriptyline chez 21 sujets caucasiens suédois, dont le génotype du CYP2D6 était préalablement déterminé. Ils ont mis en évidence une décroissance des concentrations plasmatiques en nortriptyline : maximale chez les sujets PM porteurs de deux gènes non fonctionnels 2D6\*4, intermédiaire chez les hétérozygotes porteurs d'un gène fonctionnel et d'un gène 2D6\*4, et faible chez ceux porteur d'une ou plusieurs duplications du gène UM. La concentration plasmatique en Nortriptyline était notamment extrêmement basse chez un sujet porteur de 13 copies du gène codant pour le CYP2D6\*2. Les concentrations plasmatiques du principal métabolite de l'antidépresseur, la 10-OH-nortriptyline présentaient une variation inversée, c'est-à-dire maximale chez le sujet UM CYP2D6\*2×13 et minimale chez les PM. Cette étude permet donc de confirmer l'impact majeur du polymorphisme du CYP2D6, en particulier de la forme déficiente 2D6\*4 et de la duplication du 2D6\*2 dans le métabolisme de la nortriptyline.
  
  - En 2000 l'équipe de Morita et al. [117] a étudié l'influence de l'allèle \*10 du CYP2D6 sur le métabolisme de la nortriptyline chez des patients dépressifs d'origine japonaise. Etude retrouvant une diminution de l'activité enzymatique chez les sujets porteurs de cet allèle, mais avec un effet moindre sur le métabolisme de l'antidépresseur que la mutation \*4 (qui aboutissait à l'absence totale d'enzyme fonctionnelle), confirmant le statut associé à chaque allèle : 2D6\*4 = PM versus 2D6\*10 = IM.
  
  - En complément l'article de Leif Bertilsson publié en 2002 [17], cite deux exemples :

Une femme de 69 ans hospitalisée pour un syndrome dépressif et traitée par nortriptyline à la dose modérée de 25mg trois fois par jour. Après 2 jours de traitement elle se plaint de vertiges, puis 6 jours plus tard elle présente une asthénie importante et des signes de confusion. Un dosage de la concentration plasmatique en nortriptyline est alors réalisé et retrouve une valeur égale à 1300 nmol/L sous 75 mg/jour, alors que les recommandations générales sont comprises entre 200 et 600 nmol/L. Le traitement est diminué à 25 mg/jour et le dosage de la concentration plasmatique est renouvelé à J12 et retrouve un taux égal à 742 nM. On diminue encore le traitement à 20 mg/jour et on constate une régression des effets indésirables, associée à une rémission du syndrome dépressif. Après l'arrêt définitif de son traitement antidépresseur, on a pu déterminer le phénotype de la patiente par le calcul du MR (*metabolic ratio*) de la débrisoquine, confirmant qu'elle présentait un profil de PM du CYP2D6 avec un MR élevé, égal à 43.

A l'inverse l'auteur évoque le cas d'une patiente de 49 ans, traitée au long cours par de fortes doses (300 mg/jour) de nortriptyline avec une concentration plasmatique moyenne d'antidépresseur égale à 291+/-56 nM et un taux de 10-OH-nortriptyline dix fois supérieur. Le test à la débrisoquine confirme que cette patiente possède un phénotype d'UM du CYP2D6, avec un MR égal à 0.07, soit l'un des plus faibles jamais identifié en Suède. En 1993, 8 ans après la première description de ce cas clinique, l'étude de son génotype met en évidence une duplication du gène du CYP2D6 aboutissant à trois allèles fonctionnels et expliquant l'augmentation de son activité enzymatique.

- L'étude de Tateishi et al. en 2002 [162] a cherché à caractériser le polymorphisme du CYP2D6 et son influence sur l'activité de l'enzyme dans la population japonaise, confrontant ensuite leurs résultats à ceux des travaux précédents dans les populations asiatiques et caucasiennes dans le but d'identifier des variations interethniques. Pour cela ils ont recruté 98 individus japonais, dont ils ont déterminé le phénotype par le calcul du MR du dextrométhorphan, puis le génotype par PCR, retrouvant la répartition suivante :

Génotype	Nombre d'allèles	Fréquence
CYP2D6*1	83	0.423
CYP2D6*10	80	0.408
CYP2D6*2	18	0.092
CYP2D6*5	12	0.061
CYP2D6*21	2	0.010
CYP2D6*4	1	0.05

Un sujet sur les 98 japonais étudiés a été identifié comme PM, de génotype homozygote 2D6\*5.

Au sein de cet échantillon, on retrouve 70% de porteurs d'allèles \*1 et/ou \*10 :

33 sujets hétérozygotes 2D6\*1/2D6\*10

18 sujets homozygotes 2D6\*1/2D6\*1

17 sujets homozygotes 2D6\*10/2D6\*10.

Le lien entre le génotype et l'expression phénotypique de l'activité du CYP2D6 a été étudié par comparaison des MR (convertis en  $\log \times \text{Dextrométhopane MR}$ ), mettant en avant l'influence variable des combinaisons alléliques :

\*absence de différence significative chez les individus 2D6\*1 et \*2

\*MR (\*5)/(\*1) < MR (\*5)/(\*10)

\*MR (\*10)/(\*1) < MR (\*10)/(\*5) ou (\*10)/(\*10)

\*MR (\*2)/(\*10) < MR (\*10)/(\*10)

\*MR (\*1)/(\*10) ou (\*1)/(\*1) < MR (\*10)/(\*10).

} différence significative ( $p < 0.05$ )  
en sachant qu'un MR diminué équivaut  
à une augmentation de l'activité enzymatique

Dans la population caucasienne les allèles responsables d'une réduction de l'activité du CYP2D6 sont les \*4(15.6%), \*5(6.9%) et \*3(1.6%). L'allèle \*5 semble être réparti de manière homogène sur le globe à 5.7% dans la population chinoise, 6.1% dans l'échantillon japonais de l'étude et 6.9% chez les caucasiens, suggérant une origine africaine ancestrale de cette mutation précédente à la divergence des ethnies caucasiennes et Mongoloïdes. A l'inverse l'allèle \*4 demeure très rare chez les asiatiques et n'a été retrouvé qu'en un seul exemplaire parmi les 98 sujet de cette étude (0.5%).

Le second allèle le plus représenté dans la population caucasienne est le 2D6\*2, à environ 25%, dont 2% avec une multi duplication du \*2 pourvoyeuse d'un phénotype UM. Cet allèle est non seulement moins présent dans la population asiatique, à une fréquence de 9% dans l'étude considérée par exemple, mais également nettement moins susceptible de subir les duplications constatées chez les caucasiens. Ainsi l'allèle \*2 chez les asiatiques est associé préférentiellement au phénotype EM, tout comme l'allèle \*1, synonymes d'une activité enzymatique normale.

Par ailleurs la comparaison des résultats de cette étude avec les données des travaux précédents met en évidence des variations de la répartition des allèles du CYP2D6 au sein même de la population asiatique [171].

Horai et al. [62] ont examiné le MR du metoprolol chez 98 chinois et 200 japonais et ont retrouvé une différence significative d'activité enzymatique entre les deux populations, à savoir une excrétion plus faible de métabolites ( $\alpha$  OH-metoprolol) chez les chinois EM en comparaison aux japonais EM (pas de différence interethnique dans celui des PM). Des résultats similaires ont été obtenus par Wang et al. [171] dans leur étude comparant les MR de la débrisoquine chez des sujets chinois et taiwanais présentant un phénotype d'EM (MR des chinois supérieurs à ceux des taiwanais). Ainsi les individus d'origine japonaise et taiwanaise présentent plus de similitudes entre eux, qu'avec la population japonaise en ce qui concerne les caractéristiques phénotypiques du CYP2D6. Variabilité qui semble être liée à la répartition différente de l'allèle \*10 dans ces populations.

#### ✓ Le CYP 450 2C19 (s-mephenytoin hydroxylase) [67]

Le polymorphisme génétique de la s-mephenytoin a été découvert à la fin des années 1980 [86, 174].

Le gène codant pour cette enzyme se situe sur le chromosome 10.

Le polymorphisme du gène codant pour le CYP 2C19 affecte le métabolisme de nombreux médicaments, dont les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), le diazépam et certains antidépresseurs [15, 173, 83].

Les individus porteurs de 2 allèles défectueux sont considérés comme PM et représentent 5% des populations caucasiennes et africaines, contre 20% de la population asiatique [32]. Le phénotype CYP2C19 PM peut être détecté par la mesure du MR de la mephenytoïne dans les urines (=mephenytoïne/S et R énantiomères de la mephenytoïne).

Deux allèles sauvages (CYP2C19\*1A et CYP2C19\*1B) et 7 allèles mutés responsables du phénotype métaboliseur lent, ont été isolés.

Le principal allèle (CYP2C19\*2A) est une substitution G/A dans l'exon 5. Cet allèle représente 75-80% des allèles CYP2C19\*2 dans la population Caucasienne et 100 % dans la population Orientale. Un variant, l'allèle CYP2C19\*2B, est plus rarement rencontré et uniquement dans la population Caucasienne.

Un deuxième allèle muté (CYP2C19\*3) est présent à raison de 13-31 % de la population Orientale, majoritairement responsable de la diminution d'activité enzymatique du CYP2C19 dans la population asiatique [178] et 1,5 % chez les Caucasiens. Il présente une mutation G636A dans l'exon 4 avec formation d'un codon stop.

Les deux allèles CYP2C19\*2 et CYP2C19\*3 représentent à eux seuls la majorité (80-85 %) des mutations rencontrées sur le gène dans les populations Caucasiennes et Asiatiques. Ils sont facilement identifiables par PCR.

Les antidépresseurs métabolisés par le CYP 2C19 et théoriquement affectés par son polymorphisme génétique sont : le moclobémide (IMAO), l'amitriptyline et la clomipramine (tricycliques), la sertraline, l'escitalopram et le citalopram (IRS) [60, 192]. Cependant, à l'inverse des antiulcéreux, aucun lien direct n'a encore pu être établi entre le phénotype PM du CYP2C19 et l'utilisation en pratique clinique de ces antidépresseurs, en dehors d'un risque accru de survenue d'effets indésirables lors du traitement par Sertraline chez les individus porteurs des variations alléliques sus-décrites [155].

✓ **Le CYP 450 3A4** [106, 35, 37]

La famille de cytochromes CYP3A est probablement la plus abondante au niveau du tissu hépatique humain. Dans certains modèles in vitro elle représente plus de 60 % des cytochromes P450. Il existe 4 CYP3A dans le génome humain : 3A4, 3A5, 3A7 et 3A43 ; ainsi que 3 pseudogènes 3AP1, 3AP2 et 3AP3. Seules les iso formes CYP3A4, 3A5 et 3A7 présentent un intérêt clinique, toutes trois agissant par ailleurs sur les mêmes substrats et étant issus du même locus sur le chromosome 7 en région q21-q22-1 [40; 51].

- La répartition des CYP3A7 et 3A4 varie en fonction de l'âge, ainsi le CYP3A7 est majoritaire pendant la vie fœtale puis diminue parallèlement à l'augmentation des taux de CYP3A4 qui représente près de 80% de la famille 3A à l'âge adulte [89]. Le

taux de CYP3A5 demeure constant tout au long de la vie, présent chez seulement 10-20 % de la population sans que l'on connaisse d'explication évidente à ce polymorphisme apparent.

- Le phénotype adulte du CYP3A a été étudié par l'utilisation de plusieurs de ses substrats (midazolam, erythromycine, quinine), aboutissant à la constatation de variations de son activité d'un facteur 4 à 6 selon les individus [134; 41; 142].
- L'expression des CYP3A4 et 3A5 peut être induite par les ligands PXR, CAR et GR $\alpha$ , ce qui a permis de déceler un polymorphisme important du CYP3A5. Les variations alléliques retrouvées aboutissant à des diminutions de l'activité du CYP3A5 se répartissant selon l'origine ethnique de la manière suivante :

CYP 3A5	Caucasiens	Asiatiques	africains
3A5*3	90%	75%	20%
3A5*6	0	0	17%
3A5*7	0	0	8%

Cependant il semble que le polymorphisme génétique du CYP3A5 n'ait pas d'influence sur l'activité globale du CYP3A compte tenu de son taux négligeable en comparaison aux CYP3A7 et 3A4, respectivement dans les foies fœtaux et adultes.

A l'inverse le rôle essentiel du CYP3A4, notamment dans le métabolisme de substances endogènes aurait limité l'évolution de son polymorphisme génétique. L'implication de facteurs génétiques semblant malgré tout majeure [127], des études étendues ont été menées à la recherche de variations du gène codant pour le CYP3A4 et ont retrouvé à ce jour une vingtaine de protéines différentes dont certaines présentent une activité réduite (3A4\*6, 3A4\*17 et 3A4\*20) [37; 85]. Leurs fréquences rares dans la population restreignent leurs influences sur les variations d'activités du CYP3A4 relevées, ce qui suggère que les facteurs génétiques responsables de cette variabilité doivent être localisés ailleurs sur le gène codant ou interviennent à un autre niveau de la transcription. Des travaux ont alors été menés sur des échantillons hépatiques et ont mis en évidence une variation parallèle entre les taux d'ARNm et d'ARNhn $\alpha$ , à l'origine d'une hypothèse concernant la différence de taux de transcription du gène codant pour le CYP3A4 dans la population [61; 89]. De plus, dans une étude chez des volontaires sains Tanzaniens, en utilisant la quinine comme marqueur d'activité, une modification de la séquence nucléotidique dans la région du promoteur du gène codant pour le CYP3A4 a été identifiée : 3A4\*1B (-392 A>G). Mutation provoquant une diminution de l'activité du CYP3A4 par réduction de la capacité de liaison des facteurs de transcription avec la région promotrice de gène modifiant ainsi son expression et sa régulation. Le variant CYP3A4\*1B a été retrouvé dans les proportions suivantes au cours des études ultérieures :

CYP 3A4	Caucasiens	Asiatiques	Africains
3A4 *1B	3%	0	75%

‡Note :

- Le **pregnane X receptor (PXR)**, également connu sous le nom de *steroid and xenobiotic sensing nuclear receptor (ou SXR)*, est une protéine de la superfamille des récepteurs nucléaires, famille des récepteurs orphelins. Son rôle est associé à l'expression des gènes impliqués dans les phénomènes de détoxification cellulaire, dont notamment celui du cytochrome P450.
- Le récepteur constitutif des androstanes (*constitutive androstane receptor, CAR*) est une protéine de la superfamille des récepteurs nucléaires, famille des récepteurs à ce jour orphelins. Son mécanisme d'action est relativement particulier au sein de la famille des récepteurs nucléaires puisque qu'il est en fait constitutivement, c'est à dire en permanence, lié à ses éléments de réponse spécifique en l'absence de ligands, et que c'est la liaison de certains d'entre eux (dont les androstanes) qui va dissocier CAR des promoteurs de ses gènes cibles et inhiber leur expression. À l'inverse un certain nombre de ligands chimiques ou xénobiotiques, comme le phénobarbital, va activer CAR selon un mode classique pour les récepteurs nucléaires, et induire entre autres des gènes de détoxification comme le cytochrome p450. CAR peut également être activé de manière indirecte par des molécules non liées comme le phénobarbital ou la carbamazépine potentiellement par l'activation d'une protéine kinase, l'AMP-Kinase.
- Le récepteur des glucocorticoïdes (*GR*) est une protéine de la superfamille des récepteurs nucléaires, famille des récepteurs des stéroïdes, liant naturellement le cortisol, qui est la principale hormone glucocorticoïde dans l'organisme.
- ARNhn (hétérogène nucléaire) : précurseur de l'ARNm (messager) et représentant moins de 2% des ARN totaux de l'organisme.

D'autres travaux [106] menés en Asie sur le polymorphisme génétique du CYP3A4 ont mis en évidence les variations alléliques suivantes :

- ✓ CYP3A4\*18 dont la fréquence d'apparition est comprise entre 0.013 à 0.028 chez les japonais, et entre 0.08 et 0.01 chez les chinois, 0.012-0.017 chez les coréens, et 0.021 chez les malaysiens
- ✓ CYP3A4\*16 dont la fréquence est comprise entre 0.014 et 0.05 chez les japonais, 0.002 chez les coréens et 0.05 chez les mexicains
- ✓ CYP3A4\*11 à la fréquence de 0.002 chez les japonais
- ✓ CYP3A4\*6 à une fréquence allélique <0.001 chez les japonais.

L'influence des allèles \*16 et \*18 sur le niveau d'activité de l'enzyme CYP3A4 a été démontrée, consistant :

- pour le CYP3A4 \*16 en une diminution de plus de 50% de la clairance de la testostérone par réduction de son activité de 6 $\beta$ hydroxylation in vitro [122]. Résultats complétés ensuite par la démonstration de l'altération substrat-dépendante du métabolisme du Midazolam et de la Carbamazépine par le CYP3A4\*16. Les clairances respectives de leurs métabolites apparaissant réduites de 30 à 74% avec le CYP3A4\*16 en comparaison avec le type sauvage de l'enzyme.

- pour le CYP3A4\*18 en une modification bidirectionnelle de l'activité de l'enzyme en fonction des substrats considérés. En effet on a retrouvé une réduction de l'activité du CYP3A4\*18 par rapport à l'enzyme issue de l'allèle sauvage en ce qui

concerne le midazolam in vitro (résultats non reproduits in vivo), alors que son activité est augmentée pour le métabolisme de la testostérone, du chlorpyrifos [29], et des œstrogènes [79], induisant une majoration du risque d'ostéoporose prématurée chez les femmes porteuses de l'allèle CYP3A4\*18.

### ✓ Le CYP 1A2

Le CYP1A2 est responsable du métabolisme de l'olanzapine et de la clozapine. Son activité enzymatique apparait variable et la détermination de son phénotype est possible par l'utilisation de la caféine comme substrat, permettant un ajustement de la posologie des médicaments soumis à son action.

Des études ont décrit une distribution de l'activité enzymatique du CYP1A2 de type trimodale dans la population caucasienne [24], et bimodale dans la population japonaise [121]. Cependant les études ultérieures n'ont pas permis d'identifier de variations génétiques du CYP1A2, y compris par séquençage du gène codant pour l'enzyme chez des sujets considérés comme aux extrêmes de la distribution en terme de phénotypes définis selon la valeur du metabolic ratio de la caféine [121].

### ✓ Le CYP 2C9 [161]

Le polymorphisme du gène codant pour le CYP 2C9 a suscité l'intérêt des cliniciens du fait de son implication dans le métabolisme des anticoagulants utilisés par voie orale (anti vitamine K), et de l'augmentation du risque hémorragique en cas d'altération de son activité enzymatique. Le CYP2C9 est par ailleurs responsable du métabolisme de l'acide valproïque.

Le gène du CYP2C9, situé sur le chromosome 10q, comprend 55 kb avec 9 exons qui codent pour une protéine de 490 acides aminés. Il a été décrit de nombreuses mutations ponctuelles (substitution d'une simple paire de bases) conduisant toutes à un changement d'acide aminé dans la séquence protéique. L'allèle correspondant à la protéine sauvage est appelé CYP2C9\*1. Chez les Caucasiens, les deux principaux polymorphismes décrits sont les CYP 2C9\*2 et \*3, qui correspondent à des protéines ayant une activité catalytique altérée. Des études *in vitro* ont montré que ces deux variants alléliques (CYP2C9\*2 et CYP2C9\*3) ne possédaient respectivement que 12 % et 5 % de l'activité enzymatique de l'allèle sauvage.

Fréquences alléliques des variants du CYP2C9 observées parmi les différents groupes ethniques (d'après Xie *et al.*) :

	CYP2C9*1	CYP2C9*2	CYP2C9*3
Effets	Arg144/Ile359 Asp360	Cys144/Ile359 Asp360	Arg144/Leu359 Asp360
Caucasiens	79-86%	8-19%	6-10%
Afro-américains	98,5 %	1 %-3,6 %	0,5 %-1,5 %
Asiatiques	95 %-98,3 %	0 %	1,7 %-5 %

Résumé des facteurs génétiques et environnementaux pourvoyeurs de variations de sensibilité aux traitements psychotropes [31, 138]:

CYP principalement responsables du métabolisme	Substrats Antipsychotiques Thymorégulateurs Anxiolytiques/ Hypnotiques Antidépresseurs	Inhibiteurs enzymatiques	Inducteurs enzymatiques	Nombre de variations alléliques connues
1A2	Clozapine Olanzapine Chlorpromazine Perphenazine	Jus de pamplemousse Caféine Contraception orale	Fumée de cigarette Viande grillée Insuline Carbamazepine	> 24 types
2D6	Risperidone Chlorpromazine Thioridazine Zuclopenthixol Perphenazine Halopéridol Aripiprazole Hydroxyzine Paroxétine	Dextrométhorphan, Codéine, Chlorpromazine Pimozide Halopéridol Duloxétine Fluoxétine Imipramine, Nortriptyline, Paroxétine	0	> 104 types
3A4	Quétiapine Aripiprazole Halopéridol Ziprasidone Levomépromazine Pimozide Carbamazepine Alprazolam Zolpidem Clonazépam Triazolam Zopiclone Midazolam Diazépam Mirtazapine Citalopram	Jus de pamplemousse Caféine Erythromycine, Diltiazem, Ciclosporine, Éthinyl oestradiol	Rifampicine, Carbamazepine, Phénytoïne, Dexaméthasone Oxcarbazépine	> 22 types
2C19	Diazépam Amitriptyline Clomipramine Imipramine Moclobémide	Contraception orale Oxcarbazépine Omeprazole Acide valproïque Carbamazépine		> 28 types
2C8	Carbamazépine Zopiclone			> 14 types
2C9	Acide valproïque	Acide valproïque	Carbamazépine	> 35 types

L'essor de la pharmacogénétique a donné lieu à la première et unique conférence de consensus sur la pharmacogénétique des antipsychotiques en 1999 (Rietschel et al., 1999), dans le but d'homogénéiser la conduite des études de pharmacogénétiques de la réponse aux neuroleptiques.



Les recommandations issues de cette conférence, concernant la définition du phénotype des patients, les critères d'inclusion et la méthodologie des études sont résumées ci-après [74] :

#### A) Phénotype

- 1) Utiliser des critères diagnostics internationaux, DSM-IV, CIM-10, Research Diagnosis Criteria, pour le diagnostic de schizophrénie et s'appuyer sur des entretiens structurés (SADS, SCID, DIGS, OPCRIT).
- 2) L'évaluation de la réponse (réponse/non réponse) doit être effectuée en utilisant des instruments spécifiques validés et largement utilisés (PANSS, BPRS SANS et/ou SAPS)
- 3) Réaliser des évaluations prospectives (une fois par semaine sur 4/6 semaines puis à 6 mois)

#### B) Facteurs influençant le Phénotype

- 4) Collecter à l'aide d'instruments standardisés les facteurs intrinsèques (histoire de la maladie, données socio démographiques) et extrinsèques (environnement et culture, soins, consommation de tabac et alcool)

#### C) Traitements

- 5) Les traitements étudiés doivent être utilisés en monothérapie et à doses flexibles selon des programmes de prescriptions
- 6) Réaliser un dosage plasmatique hebdomadaire du traitement à l'étude

#### D) Génotype

- 7) Evaluer le rôle du gène dans la réponse au traitement
- 8) La fréquence de l'allèle dit « rare » détermine la taille de l'échantillon qu'il faudra constituer
- 9) La fonctionnalité du polymorphisme est très importante pour étayer la force du lien causal de l'association entre un variant et la réponse/non réponse thérapeutique.
- 10) L'étude des combinaisons de plusieurs polymorphismes et des haplotypes peut offrir une meilleure prédictibilité de la réponse

#### E) Facteurs influençant le Génotype

- 11) La relation génotype et phénotype n'est ni directe ni causale
- 12) Les différences de variations de polymorphismes entre les groupes ethniques doivent être prises en compte

#### F) Méthodologie

- 13) L'approche cas-témoin reste donc actuellement la méthodologie de référence
- 14) La réplication dans un échantillon indépendant est un des éléments essentiels dans l'assertion de l'association d'un marqueur avec un phénotype
- 15) Le calcul du nombre de sujet nécessaire pour montrer une différence dans le génotype des répondeurs et des non répondeurs au traitement dépend de la fréquence de l'allèle étudié dans la population.
- 16) Dans les études d'association les auteurs se doivent de préciser lors de regroupements les arguments leur permettent de les réaliser et d'adapter les statistiques afin de minimiser le risque de faux positifs.
- 17) Pour les études de combinaison de polymorphismes ou les études d'haplotypes des outils de bioinformatiques spécifiques doivent être utilisés et/ou développés pour pouvoir tenir compte des déséquilibres de liaison et de la multiplicité des tests.

#### **4) Le concept d’Ethnicité [26]**

Un des premiers facteurs de confusion potentiel en ce qui concerne les enquêtes sur les différences ethniques a été la définition de l’ethnicité elle-même.

Etymologie : du grec ethnos, l’ethnie renvoie à un groupe d’êtres d’origine ou de condition commune, nation, peuple.

Une ethnie est un ensemble de personnes qui partagent la même culture, la même langue, les mêmes traditions, les mêmes coutumes, qui se transmettent de génération en génération.

Le concept d’ethnie est apparu dans les années 1930. Il se distingue de celui de race qui concerne les caractères biologiques et morphologiques liés à des ancêtres communs et non à la culture.

L’ethnicité est le caractère ethnique de quelque chose, ce qui comporte des caractères spécifiques à une ethnie. Selon le sociologue Max Weber (1864-1920), l’ethnicité est le sentiment de partager une ascendance commune, que ce soit à cause de la langue, de coutumes, de ressemblances physiques ou de l’histoire vécue (objective ou mythologique). Cette notion est le fondement de la notion d’identité.

De nombreux chercheurs ont exprimé des réserves sur le concept d’ethnicité considérant qu’il n’a plus de sens à ce jour, compte tenu des migrations de populations et des métissages, l’auto-identification de l’origine ethnique dans les populations mélangées ne serait alors plus un bon prédicateur de l’ascendance génétique.

Ainsi dans une tentative de résoudre ce conflit et face à la constatation persistante de disparités majeures dans les profils de réponses aux traitements la FDA (U.S. Food and Drug Administration) a publié dès janvier 2003 des recommandations pour inciter les industries pharmaceutiques et les chercheurs à explorer plus précisément la question des variations de profils de réponses en fonctions des origines ethniques.

La FDA recommande dans un rapport de 2005 l’utilisation des critères de catégorisation développés par l’OBM (Office of Management and Budget) dans les études pharmacologiques effectuées aux Etats-Unis et à l’étranger dans un but d’uniformisation des données qui lui seraient soumises et d’amélioration des pratiques cliniques.

On considère alors dans notre exposé les ethnies suivantes en se basant sur les critères précédemment cités :

- Caucasiens
- Asiatiques
- Africains.

L'Asie est le plus important continent du monde, tant en terme de surface géographique qu'en terme de population avec 4 milliards d'individus, ce qui représente 60% de l'effectif mondial, d'où la nécessité pour les médecins de s'intéresser aux particularités de prise en charge thérapeutique dorées et déjà constatées dans ce groupe de patients potentiels.

Une étude consacrée aux patients asiatiques vivant sur le territoire des Etats-Unis [175] a retrouvé une fréquence moindre de recours aux soins psychiatriques chez les individus d'origine asiatique (2 fois plus faible que les américains d'origine africaine et mexicaine, et 4 fois plus faible que les américains caucasiens), alors que les taux de prévalence des maladies psychiatriques demeuraient identiques quelle que soit l'origine ethnique (US DHHS, 2001).

Ce défaut de recours aux soins a pu être mis en lien avec des facteurs économiques, culturels et le langage. Au sein des facteurs culturels on retrouve notamment la perception de la maladie mentale comme une faiblesse ou un motif de honte vis-à-vis de la famille, une tendance à exprimer leurs difficultés psychiques à travers des plaintes somatiques et des normes culturelles différentes de la manière d'intervenir sur les troubles psychiques d'une manière générale [109].

Récapitulatif des résultats des divers travaux sur le polymorphisme génétique du CYP 450 en fonction de l'origine ethnique [65]:

Enzymes	Variants alléliques majeurs	Mutations	Conséquences sur la fonction enzymatique	Fréquences alléliques (%)			
				Caucasiens	Asiatiques	Africains	Ethiopiens et arabie saoudite
CYP 2C9	<i>CYP2C9*2</i>	Arg 144Cys	Réduction de l'affinité pour l'oxydoreductase du P450	8-13	0	ND	ND
	<i>CYP2C9*3</i>	Ile359Leu	Altération de la spécificité au substrat	6-9	2-3	ND	ND
CYP 2D6	<i>CYP2D6*2xN</i>	Duplication(s) du gène	Augmentation de l'activité enzymatique	1-5	0-2	2	10-16
	<i>CYP2D6*4</i>	Défaut d'épissage	Enzyme inactive	12-21	1	2	1-4
	<i>CYP2D6*5</i>	Délétion génétique	Absence d'enzyme	2-7	6	4	1-3
	<i>CYP2D6*10</i>	Pro34Ser ; Ser486Thr	Enzyme instable	1-2	51	6	3-9
	<i>CYP2D6*17</i>	Thr107Ile ; Arg296Cys ; Ser486Thr	Affinité réduite pour les substrats	0	ND	34	3-9
CYP2C19	<i>CYP2C19*2</i>	Site d'épissage aberrant	Enzyme inactive	13	23-32	13	14-15
	<i>CYP2C19*3</i>	Codon stop	Enzyme inactive	0	6-10	ND	0-2

Variations des phénotypes des CYP 2D6 et 2C19 (%) en fonction de l'origine ethnique [2 p.78]:

Phénotypes		Caucasiens	Asiatiques de l'est	Afro-américains	Afrique du nord et Moyen Orient	Américains d'origine mexicaine <sup>b</sup>
CYP 2D6	PM	5-10	1	1-2 <sup>a</sup>	2	3
	UM	1-10 <sup>c</sup>	0-2	2	10-29	1
	EM/IM	80-94	>90 <sup>d</sup>	96-97 <sup>e</sup>	69-88	96
CYP 2C19	PM	2-4	10-25	1-5	2	4
CYP 2D6 PM + 2C19 PM <sup>f</sup>		0.1-0.4	0.1-0.25	0.01-0.1	0.04	0.12

<sup>a</sup> Une étude a retrouvé 1% de PM, mais dans une autre 6% présentaient une activité enzymatique ralentie évocatrice d'un phénotype PM. Les africains semblent avoir une proportion élevée entre 20 et 25% de PM. Une étude menée au Kentucky auprès de 222 afro-américains a retrouvé 1.4% de CYP2D6 PM et 4.5% de CYP2D6 UM.

<sup>b</sup> Population hétérogène, composée notamment de gènes européens et asiatiques.

<sup>c</sup> Patients porteurs d'au moins 3 allèles actifs, c'est-à-dire un allèle normal et un allèle dupliqué également actif. Il semble que les méthodes de génotypage actuelles sous-diagnostiquent encore les CYP2D6 UM.

<sup>d</sup> De nombreux asiatiques possèdent un allèle \*10 muté, synonyme d'une diminution de l'activité enzymatique du CYP2D6 pour plusieurs substrats, cependant bien que cette variations alléliques doivent probablement avoir un impact à l'échelle de la population, son influence clinique individuelle demeure floue.

<sup>e</sup> L'allèle \*17 est fréquent chez les afro-américains et les noirs d'Afrique, mais la signification clinique de ce variant allélique au niveau individuelle reste floue. En effet l'activité du CYP2D6 apparait être augmentée pour le métabolisme de certains médicaments et diminuée avec d'autres.

<sup>f</sup> Il s'agit de probabilités indépendantes d'être à la fois CYP2D6 PM et CYP2C19 PM, calculées par multiplication.

*Avant d'aborder plus en détails les particularités de réponse aux traitements psychotropes chez les patients d'origine asiatique, nous avons souhaité décrire brièvement l'état des lieux de la pratique de la psychiatrie, et en particulier de la psycho pharmacothérapie en Asie [150, 54]. Données susceptibles de nous éclairer davantage sur l'image de la psychiatrie présente chez les patients migrants que nous serions amenés à rencontrer.*

Les psychotropes ont été introduit en Asie dans les années 1960.

Le nombre de lits d'hospitalisation à temps complet demeure élevé en psychiatrie, car, à l'inverse de l'Europe et des USA, les pays d'Asie rencontrent encore des difficultés à développer des structures de soins communautaires.

Deux larges études (REAP = Research on East Asia Psychotropic Prescription) [151] ont été menées en 2001 puis en 2004, incluant respectivement 2399 et 2136 patients

porteurs d'un diagnostic de schizophrénie en Chine, au Japon, en Corée, à Singapour, à Taiwan et Hong Kong, afin de décrire les prescriptions de psychotropes en Asie.

Les principaux résultats de cette étude montraient une diminution des prescriptions de haute doses d'antipsychotiques (définie par une posologie quotidienne supérieure à 1000 mg en équivalent de chlorpromazine) : 17% des patients en 2001 versus 6.5% en 2004 ( $p < 0.001$ ). Résultats apportant des taux inférieurs à ceux retrouvés dans les études européennes et américaines du même type, qui constatent des prescriptions élevées chez 15.4 à 41% de leurs sujets (Barbui et al. en Italie, Diaz et al.), comparaison à considérer avec prudence du fait des critères d'inclusion différents de ces études entre autres biais. Ils ont alors pu identifier des critères cliniques représentant des facteurs de risque de prescription de hautes doses d'antipsychotiques tels que les hospitalisations répétées ( $p = 0.009$ ), les symptômes positifs du type hallucinations ( $p = 0.001$ ), tandis que les patients souffrant de symptômes négatifs avaient moins tendance à recevoir de hautes doses d'antipsychotiques ( $p = 0.002$ ). Des critères liés au traitement ont également pu être mis en évidence comme facteurs prédictifs de hautes doses d'antipsychotiques : utilisation des neuroleptiques de première génération et poly médication psychotrope. Plusieurs hypothèses ont été énoncées afin d'expliquer cette diminution globale des posologies d'antipsychotiques entre 2001 et 2004 :

\*La participation et la publication de la première étude est susceptible d'avoir influencé la pratique des psychiatres.

\*Le recours plus fréquent aux antipsychotiques de seconde génération, par exemple l'olanzapine qui n'a été introduite au Japon qu'en 2004, la risperidone en 1993.

\*L'impact du développement de stratégies d'amélioration des bonnes pratiques, par le biais de diffusion de campagnes d'information de pharmacologie, d'évaluation et de guidance répétées des pratiques au niveau local auprès des cliniciens.

Tableau récapitulatif des résultats obtenus lors des études de 2001 et 2004 [151 p.112] :

Territoire	Chine		Hong Kong		Japon		Corée		Singapour		Taiwan		Total	
	2001	2004	2001	2004	2001	2004	2001	2004	2001	2004	2001	2004	2001	2004
<b>N (effectif)</b>	611	504	108	100	627	583	442	412	300	91	311	446	2399	2136
<b>Age</b>														
Moyenne	38.50	38.88	45.40	39.93**	52.90	52.15	39.10	40.95*	46.20	40.66**	38.20	39.16	43.61	43.09
DS	12.90	14.64	13.50	11.05	13.50	15.04	9.51	10.89	10.80	9.91	10.80	10.78	13.49	14.16
<b>Genre</b>														
Homme (%)	50.9	51.4	58.3	51.0	58.4	57.6	57.0	59.7	58.7	53.8	55.6	62.8	55.9	57.2
Femme (%)	49.1	48.6	41.7	49.0	41.6	42.4	43.0	40.3	41.3	46.2	44.4	37.2	44.1	42.8
Haute dose (%)	3.9	3.0	3.7	1.0	36.5	8.9**	20.4	9.7**	20.0	6.6**	7.4	5.6	17.9	6.5**
<b>CPZ mg eqv/jour</b>														
Moyenne	402.68	413.86	511.84	448.69	1003.80	524.10**	763.38	534.73**	664.30	494.84*	472.08	462.59	672.86	482.41**
DS	304.22	288.49	640.11	260.97	884.31	516.93	545.94	478.93	562.96	399.75	404.16	324.57	645.41	413.78
Première admission (%)	31.3	36.6	0.0	11.2**	20.8	8.4	9.7	17.7**	3.3	2.2	7.2	16.7**	16.4	21.1**
Depot antipsychotic (%)	6.2	6.6	0.0	27.0**	6.5	7.2	0.0	0.9	75.3	81.3	20.3	9.4**	15.3	10.4**
NLP (%)	47.3	35.1**	49.1	26.0*	87.4	70.3**	72.9	67.2	84.3	81.3	52.1	39.9*	67.8	53.5**
APII (%)	64.0	75.6*	46.3	73.0*	50.4	69.3**	37.1	43.9	6.7	39.6**	48.6	60.5*	45.5	63.0**

DS : déviation standard, CPZ : équivalent Chlorpromazine en mg/jour, NLP : neuroleptique de première génération, APII : antipsychotique de seconde génération, \* :  $p < 0.05$  en comparant les données de 2001 à celles de 2004, \*\* :  $p < 0.005$  en comparant les données de 2001 à celles de 2004.

## **5) Généralités sur la variation de sensibilité aux traitements psychotropes chez les patients asiatiques selon des considérations principalement pharmacocinétiques.**

### **a- Les Antipsychotiques**

Plusieurs études ont retrouvé des taux plasmatiques de neuroleptiques supérieurs chez les patients asiatiques par rapport aux caucasiens pour des posologies quotidiennes identiques [97 ; 100] ; suggérant que ces patients nécessiteraient des doses moindres d'antipsychotiques pour obtenir des réponses thérapeutiques similaires aux patients caucasiens [42].

De plus il a été mis en évidence une augmentation de la sensibilité aux effets indésirables des traitements antipsychotiques chez les patients asiatiques, susceptibles d'altérer leur compliance aux soins de manière prolongée [19]. Lin et al ; démontrent ainsi en 1998 que les patients asiatiques développent davantage de syndromes parkinsoniens que les caucasiens pour des posologies d'halopéridol et des taux plasmatiques moindres.

- **Variations de sensibilités à l'halopéridol selon l'origine ethnique et le genre** [190]

Notons en préambule que l'halopéridol présente la particularité d'être métabolisé préférentiellement par le CYP2D6 lorsqu'il est prescrit à faible doses, et par le CYP3A4 à fortes doses. En effet, en 1997 et 1999, deux études japonaises [115] ont mis en évidence une relation entre l'augmentation des concentrations plasmatiques et la présence de l'allèle CYP2D6\*10 (et \*5) chez des patients d'origine japonaise traités par 12 mg/jour d'halopéridol. Dans une étude coréenne de 2001 [143], un lien a pu être établi entre les concentrations plasmatiques d'halopéridol et le génotype du CYP2D6 chez les patients recevant des posologies inférieures à 20 mg/jour, mais pas chez ceux traités à plus fortes doses.

- L'halopéridol et les neuroleptiques de première génération en général ont longtemps constitué le traitement de référence des psychoses chroniques et ont fait l'objet de multiples études, avec la mise en évidence dès la fin des années 1980 d'une sensibilité accrue à ces molécules chez les patients d'origine asiatique par rapport à ceux d'origine caucasienne [137 ; 97; 98].
- A la suite de cette constatation les chercheurs ont émis une première hypothèse d'ordre pharmacocinétique, c'est-à-dire liée à un polymorphisme génétique de l'enzyme CYP 450 altérant le métabolisme des neuroleptiques [136]. Les études ont démontré que plus d'un tiers des individus d'origine asiatique étaient porteurs d'une mutation du gène codant pour le CYP 2D6 aboutissant à un ralentissement du métabolisme des médicaments neuroleptiques [181]. Des différences dans le métabolisme des neuroleptiques ont également pu être mises en relation avec le sexe des patients, du fait de variations génétiques du CYP 450 spécifiquement liées au

sexe [135] et à l'influence de facteurs hormonaux tels que les œstrogènes, les contraceptions orales et les phases du cycle menstruel [1, 80].

- La seconde hypothèse formulée, de type pharmacodynamique, était celle d'une variation de sensibilité des récepteurs dopaminergiques centraux entre les différentes ethnies. La dopamine inhibant la synthèse de la prolactine, il est possible d'étudier la sensibilité des récepteurs dopaminergiques aux médicaments anti dopaminergiques tels que l'halopéridol, par la mesure des taux plasmatiques en prolactine [Rubin, 1980]. Ainsi dans une étude sur des volontaires sains, des injections intramusculaires d'halopéridol ont induit des prolactinémies supérieures chez les individus asiatiques par rapport aux individus caucasiens, suggérant une sensibilité accrue des récepteurs dopaminergiques chez les asiatiques [101].
- Dans leur étude de 1997 [190], Zhang-Wong et al. se sont attachés à rechercher une différence d'origine génétique aux variations de sensibilité à l'halopéridol précédemment constatées. Ils ont recruté des patients d'origines asiatique (N=15, 5 hommes et 10 femmes) et caucasienne (N=16, 11 hommes et 5 femmes) présentant un premier épisode psychotique, forcés de constater en préambule la difficulté d'intégrer des patients asiatiques au sein de leur étude du fait des réticences de ces derniers à solliciter les soins psychiatriques en première intention par croyance culturelle, avec un recours privilégié aux médecines parallèles et au soutien intrafamilial [50]. Leurs travaux consistaient en l'étude des paramètres biologiques concomitants à un traitement identique par halopéridol à la dose initiale de 2 mg/jour pendant la première semaine, augmenté par palier hebdomadaire jusqu'à la posologie optimale, définie par la constatation d'une amélioration cliniquement significative ou l'apparition d'effets secondaires extrapyramidaux. Ils ne trouvaient pas de différence significative entre les concentrations plasmatiques d'halopéridol entre le groupe de caucasiens et celui d'asiatiques au terme de la première semaine de traitement. Cependant après ajustement en fonction du sexe des patients ils constataient des taux plasmatiques significativement supérieurs ( $P=0.02$ ) chez les hommes asiatiques ( $1.93 \text{ ng/ml} \pm 0.88$ ) par rapport aux hommes caucasiens ( $1.03 \text{ ng/ml} \pm 0.51$ ), les quatre sujets avec les taux les plus faibles étant tous caucasiens. Dans le groupe des femmes les taux plasmatiques après une semaine de traitement identique par halopéridol à 2 mg/jour apparaissaient semblables selon l'origine ethnique. Cette étude, dont les résultats demeurent limités par le faible effectif de patients inclus, n'a par ailleurs pas retrouvé de variations dans la sensibilité des récepteurs dopaminergiques centraux au traitement par halopéridol, les mesures des taux plasmatiques de prolactine n'apparaissant pas statistiquement différents entre les groupes ni en fonction du sexe ni en fonction de l'origine ethnique.

- **En ce qui concerne la Clozapine [144, 102, 126]:**

Les co-prescriptions avec des antibiotiques de la famille des fluorquinolones ou la Fluvoxamine entraînent une augmentation de la clozapinémie par inhibition du CYP 1A2, offrant une possibilité d'améliorer la réponse thérapeutique chez les

métaboliseurs rapides. De même on a noté une majoration des effets secondaires à type de syndrome extrapyramidal sous l'effet de la caféine.

A l'inverse, on retrouve une induction du CYP 1A2 associée à une diminution des taux de clozapinémies sous l'effet de la fumée de cigarette, de l'omeprazole, et de la rifampicine. En sachant que l'influence de la cigarette est plus ou moins nette en fonction des allèles du gène codant pour le CYP 1A2.

Les CYP 2C19 et CYP 3A4 interviennent également dans le métabolisme de la clozapine comme catalyseurs de sa N-déméthylation.

Le CYP 3A4 et la FMO (flavin-containing monooxygenase) ont été identifiés comme médiateurs de la N-oxydation de la Clozapine.

- La concentration plasmatique thérapeutique cible a été évaluée à plus de 1071 nmol/L, associée, dans la plupart des travaux sur le traitement de la schizophrénie, à un taux de réponse compris entre 52 et 64%, contre seulement 22% lorsque la concentration était inférieure à 1071nmol/L (= 350µg/l). Au-delà de cette valeur l'évaluation du rapport bénéfice risque apparait au premier plan, avec un taux de réponse antipsychotique de 80% pour une concentration plasmatique supérieure à 1542.2 nmol/L (= 504 µg/l), mais associé à une fréquence accrue des effets secondaires gênants (sédation, constipation, sialorrhée...). Enfin il semble qu'une concentration plasmatique supérieure à 2248 nmol/L (=735µg/l) favorise l'émergence d'effets secondaires graves (delirium, iléus paralytique, convulsions...).
- Cependant il convient de préciser que le métabolisme de la Clozapine est soumis à une grande variabilité inter-individuelle. De précédents travaux ont ainsi recensé des concentrations plasmatiques variant de 122 à 5847 nmol/l chez des patients traités à la posologie identique de 400 mg/jour. On retient malgré tout, au travers des nombreuses études sur le métabolisme de la clozapine, les corrélations suivantes entre sa posologie et son taux plasmatique :

Etudes	Durée du traitement (semaines)	Posologie Clozapine (mg/j)	Clozapinémie (ng/ml)
Hasegawa et al. (1993)	24	460	440
		429	300
Perry et al. (1991)	4	384	374
Potkin et al. (1994)		400	419
Kronig et al. (1995)	6	484	370
		623	572
Spina et al. (2000)	12	309	385
Vander Zwaag et al. (1996)	12	165	91
		373	251
		511	396
Pickar et al. (1992)	14	540	439
Centorrino et al. (1994)	4	294	239
Olesen (1995)	52-884	350	334
Llorca et al. (2002)	18	486.5	544



- Les variations interethniques de sensibilité à la Clozapine constatées dans les études :

- ✓ Dès 1997 une étude de Chong et al. démontrait que les patients asiatiques présentent en général des taux plasmatiques de Clozapine supérieurs aux caucasiens pour une même posologie ajustée au poids.
- ✓ En 1996, Matsuda et al. mènent une étude sur 17 patients américains d'origine coréenne et 17 caucasiens et constatent que les coréens présentent une réponse thérapeutique plus favorable que les caucasiens malgré des clozapinémies plus faibles. D'un autre côté les patients d'origine coréenne présentent plus d'effets secondaires indésirables.
- ✓ Une étude de 2007 [156] a comparé les effets d'un traitement par Clozapine dans deux populations de patients atteints de schizophrénie, avec pour objectif principal de déterminer s'il existait des différences significatives de métabolisme entre les deux ethnies. Subramaniam et al. ont recruté 20 patients asiatiques et 20 patients caucasiens, dont l'âge moyen était de 38.2 ans.

Il n'y avait pas de différence significative d'âge entre les deux populations, mais il y avait plus de sujets de sexe masculin dans le groupe de caucasiens (n=16) que dans celui d'asiatiques (n=2) et la durée d'évolution de la maladie était significativement plus longue chez les caucasiens (16.5 +/- 7.1 ans vs 11.8 +/- 5.1 ans).

Les posologies moyennes de Clozapine étaient significativement plus élevées dans la population caucasienne (432.5 +/- 194.7 mg) que dans la population asiatique (175.6 +/- 106.9 mg) (p<0.001).

Les posologies réajustées par rapport au poids des patients venaient renforcer cette constatation (5.0 +/-2.1 mg/kg chez les caucasiens vs 3.0 +/- 1.9 mg/kg chez les asiatiques avec p=0.005).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les concentrations plasmatiques moyennes (415.3 +/- 185.8 ng/ml et 417.1 +/- 290.8 ng/ml respectivement chez les caucasiens et les asiatiques).

L'étude s'est par ailleurs attachée à rechercher une différence concernant les effets de la Clozapine sur les paramètres physiques et métaboliques individuels, par la réalisation de bilans lipidiques, glycémiques, hépatiques, ainsi que la mesure de l'IMC (indice de masse corporel) et des tensions artérielles.

Des différences significatives apparaissaient alors entre les deux groupes au niveau :

- IMC inférieurs chez les asiatiques (p < 0.001)
- TA inférieures chez les asiatiques (p < 0.001)
- Transaminases supérieures chez les asiatiques.

Absence de différences significatives des bilans lipidiques et glycémiques, et une analyse multi variable par la régression linéaire multiple mettait en évidence que le sexe féminin (p=0.004), l'IMC (p=0.006) et l'origine ethnique (p=0.04) représentaient des facteurs prédictifs significatifs des taux de triglycérides. De même, la posologie de Clozapine (p=0.02), l'âge (p=0.001), l'IMC (p=0.006) et l'origine ethnique (p=0.01) étaient des facteurs prédictifs des taux de cholestérol total, tandis

que l'IMC (p=0.03) et l'âge (p=0.007) étaient liés aux taux de LDL-cholestérol. Le sexe féminin (p=0.02) et l'âge (p=0.04) étaient reconnus comme facteurs prédictifs des taux de glycémie.

Il ne fut pas retrouvé de différences significatives dans l'apparition de syndrome métabolique (1 caucasien et 2 asiatiques).

Il y avait une différence significative de consommation de caféine et nicotine entre les deux populations : supérieures chez les caucasiens avec  $p < 0.005$ .

En conclusion de cette étude il convient de remarquer que les posologies moyennes en mg/kg étaient significativement plus faibles chez les asiatiques que les caucasiens et malgré tout les concentrations plasmatiques demeuraient similaires ; ce qui suggère qu'il existe une différence interethnique significative dans la pharmacocinétique de la CLOZAPINE entre ces deux populations.

→ Hypothèses proposées par les auteurs :

\*Activité enzymatique CYP 1A2 réduite chez les patients d'origine asiatique, conformément aux résultats apportés par Shimada et al. dès 1994.

\*Polymorphisme fonctionnel d'un gène codant pour le CYP 1A2 de type C>A, aboutissant chez les individus caucasiens fumeurs à une enzyme plus active par augmentation de l'effet inducteur de la nicotine, selon une étude de Sachse et al., 1999. Parallèlement un autre polymorphisme du même gène a été mis en lien avec une réduction de l'activité enzymatique du CYP 1A2 chez les patients japonais fumeurs dans une étude de Nakajima et al. en 1999.

\*De plus il convient de tenir compte du nombre significativement supérieurs de patients fumeurs dans la population caucasienne de cette étude, facteur susceptible d'avoir induit une augmentation de l'activité du CYP 1A2 et donc une majoration des posologies nécessaires de Clozapine pour maintenir une concentration plasmatique identique à celle de la population asiatique.

\*L'activité enzymatique du CYP 1A2 est classiquement supérieure chez les individus de sexe masculin [90] et la majorité des patients du groupe caucasien était de sexe masculin alors que le groupe de patients asiatiques était composé d'une majorité d'individus de sexe féminin, ce qui ajoute un facteur de confusion non négligeable à l'étude.

D'autre part cette étude met en évidence la fréquence importante de survenue de troubles métaboliques sous Clozapine, présents à 60% chez les caucasiens et 32 % chez les asiatiques, soulignant une nouvelle fois la nécessité d'une vigilance particulière des psychiatres prescripteurs par rapport à ces effets secondaires aux conséquences cardiovasculaires lourdes (American Psychiatric Association, 2004).

✓ Par ailleurs le risque d'agranulocytose lié au traitement par clozapine a été évalué à 2,4 fois supérieur chez les asiatiques que chez les caucasiens [Med J Aust 1998;168:495-497].

- **Particularités asiatiques dans le métabolisme de la risperidone** [177]

Une étude publiée en 2006 s'est intéressée aux particularités de réponse à la Risperidone, substrat du CYP2D6, chez les patientes de nationalité chinoise [191].

Les auteurs précisait que la Risperidone était commercialisée en Chine depuis 1993 et décrivaient brièvement ses principales caractéristiques :

-Métabolisé par le CYP2D6 en 9 OH-risperidone possédant une activité équivalente à 70% de la molécule mère et excrétée dans les urines.

-Demi-vie plasmatique de la risperidone variable en fonction du phénotype CYP2D6 des individus, égale à 2-4 heures chez les EM (« normaux ») et à plus de 20 heures chez les PM. A l'inverse l'OH-Risperidone présente une durée de demi-vie stable égale à 20h, quel que soit le phénotype considéré.

Par ailleurs les auteurs expliquent le contexte de leur étude en décrivant les disparités hommes/femmes en Chine : les femmes étant plus fréquemment atteintes de schizophrénie, avec en moyenne un niveau d'éducation moindre et bénéficient moins du soutien de leur entourage familial que les hommes.

Leur étude a permis d'étudier les paramètres d'un traitement par risperidone (2mg matin et soir pendant 17 jours), chez 23 patientes chinoises, (âge moyen =28.3+/- 9.1 ; BMI=23+/- 3.1) répondant aux critères de la schizophrénie ou du trouble schizophréniforme définis par le CCMD-III (third revision of the Chinese Criteria of Mental Disorders).

Les phénotypes des patientes ont été préalablement déterminés par mesure du metabolic ratio du dextromethorphan, retrouvant des profils de types EM (activité normale) et IM (activité réduite) du CYP2D6.

Les résultats de l'étude mettent en évidence des concentrations plasmatiques en risperidone et 9-OH-risperidone supérieures aux valeurs obtenues dans les études sur des patients d'origine caucasienne, en adéquation avec les données d'une étude passée sur la population asiatique qui retrouvait des concentrations plasmatiques au moins 3 à 4 fois supérieures chez les patientes chinoises par rapport aux individus occidentaux :

Moyenne chez les 23 patientes chinoises incluses	Moyenne chez les patients caucasiens étudiés précédemment
[risperidone] =19.3µg/L	[risperidone] = 2.9 µg/L
[9-OH-risperidone] = 79.5µg/L	[9-OH-risperidone] = 24.1 µg/L

Les patientes ont expérimenté au cours de cette étude, soit 17 jours de traitement par risperidone, 35 évènements indésirables d'intensité moyenne, dont 30 ont pu être mis en relation avec le traitement. L'étude présente par ailleurs une grande variabilité interindividuelle au sein même des patientes incluse, concernant en particulier les concentrations plasmatiques en Risperidone. Variations de concentrations qui affectent plus la risperidone que son métabolite, étant donné que ce dernier est largement éliminé par le rein tandis que la risperidone demeure soumise à l'action du CYP2D6 et à son polymorphisme. Sachant que la risperidone est également le

substrat d'une glycoprotéine P, fortement exprimée à la surface des cellules digestives et soumise à une importante variation d'activité selon les individus (d'un facteur 8 à 10 fois), il convient de prendre en compte à la fois l'influence du polymorphisme génétique du CYP2D6 et de cette glycoprotéine dans la responsabilité de la variation interindividuelle du métabolisme de la risperidone constatée.

Les taux de prolactine plasmatique ont été significativement majorés par le traitement par risperidone ( $p < 0.05$ ), ce qui corrobore les résultats des études précédentes.

Quoi qu'il en soit l'étude citée conclue à la nécessité de considérer l'augmentation des taux plasmatiques en risperidone retrouvée à plusieurs reprises chez les patientes d'origine chinoise en adaptant les posologies de traitement psychotique et en surveillant les dosages de prolactinémies, régulièrement majorées chez ces dernières.

### **b- Les variations de réponse au lithium [3]**

Dans le cadre spécifique du trouble bipolaire, les études pharmacogénétiques demeurent rares et concernent essentiellement le lithium. Cette molécule possède une efficacité démontrée mais sa maniabilité reste difficile, notamment à cause des effets indésirables qu'elle peut entraîner (hypothyroïdie, glomérulonéphrite sévère, etc). L'inconstance de son efficacité pourrait être prévenue par la connaissance du statut génotypique des sujets traités par lithium.

Les travaux concernant la recherche d'une origine génétique à la variation de réponse au lithium chez les patients bipolaires se sont jusqu'à présent concentrés sur les **facteurs pharmacodynamiques**. Deux hypothèses émergent de ces diverses études sur le mécanisme d'action du lithium :

- La première implique le cycle des phosphoinositides [16], c'est à dire l'action du lithium sur la phosphatidyl inositol (blocage de l'hydrolyse de l'inositol phosphate en inositol libre d'où accumulation d'inositol phosphate en intracellulaire). Ainsi le lithium entrainerait une diminution du taux d'inositol libre nécessaire notamment pour la régénération de phosphatidylinositol-4,5-biphosphate (PIP2). Or PIP2 intervient dans la formation de molécules de signalisation intra-cellulaires majeures telles que l'inositol-1,4,5 triphosphate (IP3) et le diacylglycérol (DAG), via l'activation du complexe enzymatique protéine G/phospholipase C. L'IP3 régule le relargage de  $Ca^{2+}$  et un certain nombre de voies de signalisation. De plus DAG et  $Ca^{2+}$  stimule la protéine kinase C, responsable de nombreuses voies de signalisation. C'est ainsi qu'au moins sept études ont cherché à mettre en évidence une relation entre les variations des gènes codant pour les enzymes impliquées dans cette cascade de réactions cellulaires complexe et la réponse au lithium [154, 164, 47, 104, 114, Bremer et al.2007]. Cependant jusqu'alors leurs résultats demeurent contradictoires.

- La seconde hypothèse concerne le rôle du lithium sur la survie cellulaire par inhibition du GSKb3 [Klein et al.1996, 13, Szczepankiewics et al.2006] avec des résultats là encore peu concluants.

Une des protéines G (Golf, protéine intermédiaire entre le récepteur membranaire et les seconds messagers) codée par un gène localisé sur le bras long du chromosome 18 n'a pas été trouvée associée à une meilleure réponse au lithium chez 55 bipolaires excellents répondeurs au lithium, comparés à 94 sujets sains. Par contre, le criblage de la région distale du bras long de ce chromosome par une trentaine de marqueurs a été mis en évidence dans 2 études, dont une fois dans un échantillon recueilli dans un isolat génétique de Norvège. L'inositol triphosphate est le second messenger le plus analysé dans la sensibilité au lithium pour de nombreuses raisons. L'une des enzymes impliquées dans la régulation de l'inositol phosphate est la phospholipase C. Turecki *et al.* (1998) ont analysé le rôle du gène codant pour l'une de ses isoenzymes ( $\gamma$ -1) chez des bipolaires. Si la fréquence de l'un de ses polymorphismes est clairement différente chez les bipolaires « excellents répondeurs » (définis sur un suivi de 14 ans en moyenne), la chance d'être sensible au lithium lorsque l'on a ce marqueur n'est augmentée que de 2 fois environ. Si l'on collige les études réalisées sur la phospholipase C, les études finissent par porter sur 30 familles, 150 malades (sensibles) et 150 contrôles, et montrent des résultats significatifs. Certaines équipes ont réalisé un criblage du génome (analyse de marqueurs génétiques polymorphes espacés régulièrement tout le long du génome) sur des familles multiplexes (à plusieurs sujets atteints) ayant des caractéristiques connues de sensibilité ou de résistance au lithium. Le but est ainsi de repérer une région chromosomique transmise spécifiquement (s'agrégeant) avec la résistance au lithium. Une région localisée en 15q14 (sur le bras long du chromosome 15) semble être en déséquilibre de liaison avec une bonne efficacité du lithium ; le *lod-score* étant de 3,5 (ce qui est significativement au-dessus de 1).

Une étude d'association pan génomique sur la variabilité interindividuelle de réponse au lithium a mis en évidence en particulier le rôle du gène GRIA2 (codant pour le récepteur 2 du glutamate) dont l'expression est régulée par le thymorégulateur et qui semble être le siège de SNPs susceptibles de moduler l'efficacité du lithium [Perlis, Ferreira, Smoller et al.2009].

Au total, les études portant sur les facteurs génétiques impliqués dans la sensibilité ou la résistance au lithium ont montré que l'existence de facteurs génétiques importants pour expliquer les variations interindividuelles (et interethniques) de l'efficacité du lithium dans la prévention des troubles bipolaires est très vraisemblable. On devrait en pratique demander systématiquement si des apparentés du patient à traiter sont sous lithium, et quelle en est l'efficacité. Il ne s'agirait alors que d'un indicateur, mais dont le caractère informatif n'est pas nul.

Des études rétrospectives suggèrent que les asiatiques répondraient favorablement au traitement thymorégulateur par lithium avec des taux plasmatiques inférieurs aux normes habituellement recherchées chez les patients non-asiatiques, à savoir 0.3-0.9

meq/L versus 0.8-1.2 meq/L, mais aucune différence significative n'a pu être établie entre les différentes ethnies [182 ; 104 ; 184].

### **c- Les anxiolytiques**

La plupart des patients asiatiques issus de l'immigration et souffrants de troubles affectifs ou anxieux, ont d'ores et déjà été traités par benzodiazépines dans leur pays d'origine.

En effet dans de nombreux pays d'Asie l'usage des benzodiazépines n'est pas soumis à une prescription médicale, ce qui occasionne au long cours des phénomènes d'habitude, de tolérance et de dépendance non négligeables [25].

Globalement les patients asiatiques présenteraient un ralentissement du métabolisme des benzodiazépines en comparaison aux autres populations. C'est le CYP 2C19 qui est responsable du métabolisme du diazépam et on a démontré que l'incidence des métaboliseurs lents de cette iso enzyme représentait 15 à 30 % des individus asiatiques contre 3 à 6 % des caucasiens [105 ; 52]. D'autre part, la composition du corps en tissus adipeux jouerait un rôle dans cette différence de sensibilité entre les populations asiatique et caucasienne : selon Kumana et al. (1987), les doses de benzodiazépines moyennes seraient plus élevées chez les caucasiens du fait de la proportion plus élevée de tissu adipeux chez eux par rapport aux asiatiques.

## **6) Pharmacodynamie et polymorphisme génétique** [13, 54, 12]

La pharmacodynamie étudie l'effet produit par les médicaments sur l'organisme, autrement dit l'interaction entre une substance active et son récepteur.

De nombreux polymorphismes des cibles thérapeutiques ont été étudiés notamment sur les gènes du système dopaminergique, sérotoninergiques, adrénergiques et histaminergiques, dans le but d'appréhender les variations de différences interindividuelles de réponse aux traitements psychotropes.

Des variations ethniques n'ayant été décrites qu'au sein de deux systèmes :

-le gène codant pour le transporteur de la sérotonine (5-HTT)

-le gène codant pour l'enzyme (COMT), catécholamine-O-méthyl-transférase.

### **a- Concernant les gènes du système sérotoninergique**

Les antipsychotiques (en particulier de seconde génération) exercent une action antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques, conditionnant leur efficacité et leur tolérance cliniques, ce qui a amené les scientifiques à s'interroger sur l'impact du polymorphisme génétique de ces cibles thérapeutiques sur les variations interindividuelles de réponse aux traitements AP.

- Le récepteur 5HT2A a été le plus étudié, cependant l'interprétation de son génotype chez l'Homme apparaît complexe du fait que sa transcription est mono allélique ou

bi allélique selon les individus [23]. Il est impliqué dans la physiopathologie des hallucinations, les études sur l'influence de son polymorphisme dans la réponse aux antipsychotiques ont donc été préférentiellement centrées sur la recherche de modification cliniquement significative des symptômes hallucinatoires.

Les études de pharmacogénétique se sont essentiellement consacrées à la recherche d'associations entre la réponse à la clozapine et deux variations alléliques de type SNP du récepteur 5HT<sub>2A</sub> : (His452Tyr) et (T102C).

\*Leurs résultats demeurent partiellement contradictoires, mettant en avant dans le cas du SNP(T102C) :

- une association entre la non réponse à la clozapine et l'allèle C [6], contredite par les études ultérieures [111; 110; 107; 109 ; 96 ; 147] ;
- l'absence d'association entre le SNP T102C et la réponse aux autres antipsychotiques [124 ; 71 ; 73] ;
- l'existence d'un déséquilibre de liaison entre le SNP T102C et le SNP G-1438A situé dans le promoteur du gène.

L'allèle A ayant entraîné une augmentation in vitro de l'activité du promoteur [129], et une amélioration de la réponse à l'olanzapine [38] et à la risperidone [59]. Association entre la réponse thérapeutique globale et ce polymorphisme G>A qui n'a pas été confirmée dans une méta analyse ultérieure [55].

L'allèle G quant à lui a été retrouvé plus fréquemment dans une population de patients schizophrènes bons répondeurs à l'halopéridol [20], mais dans l'étude de Arranz les homozygotes G/G appartiennent au groupe des non répondeurs à un traitement par clozapine [10].

\* Le SNP His452Tyr entraîne des modifications fonctionnelles du récepteur, le variant T abaisserait la capacité du récepteur à activer les phospholipases C et D [57]. Plusieurs études ont pu montrer une association significative entre l'allèle Tyr et la mauvaise réponse au traitement par clozapine [7 ; 11 ; 107; 111].

- Le récepteur 5HT<sub>2C</sub> intervient dans l'action des antipsychotiques sur les symptômes négatifs et les fonctions cognitives [109]. Le gène codant ce récepteur est situé sur le chromosome X, ce qui explique en partie les différences de réponse à la clozapine constatées en fonction du genre de l'individu. Ce gène possède un polymorphisme dans sa région codante en position 68 (68 G/C) résultant en une substitution en acide aminé au codon 23: Cys23ser [91]. Les résultats des premiers travaux sur ce polymorphisme faisaient état d'une tendance à l'association, avec une absence de significativité, entre le polymorphisme 23ser et la réponse à la clozapine. Suite à quoi une méta analyse a été réalisée et a conclu à une association entre l'allèle 23ser et la réponse à la clozapine [168]. Association qui n'est pas reproduite lorsque ce polymorphisme est intégré dans un modèle prédictif avec plusieurs SNPs [147]. Des résultats similaires ont été obtenus dans les études sur la réponse à l'olanzapine, à savoir une tendance à l'association entre l'efficacité de l'olanzapine et l'allèle 23Ser dans les études combinant les deux polymorphismes Cys23Ser et -330-GT/-244CT [111].

- Le gène du transporteur à la sérotonine (5-HTT)

Différentes études se sont intéressées à l'influence du polymorphisme du gène codant pour le transporteur de la sérotonine dans la psychopathologie de la dépression et de l'alcoolisme. Par extension on a étudié l'influence de ce même polymorphisme dans les variations de réponse aux traitements antidépresseurs dans la dépression et le trouble obsessionnel compulsif.

Le gène codant pour le transporteur de la sérotonine présente deux polymorphismes ayant des conséquences fonctionnelles.

Le premier d'entre eux est un polymorphisme de type insertion/délétion d'une séquence de 44 paires de bases nucléotidiques situé sur le gène promoteur du (5-HTT) : en cas d'insertion l'allèle est dit « long l », et en cas de délétion il est dit « court s » ; et aboutit à une activité diminuée du récepteur sérotoninergique [58]. Ainsi divers travaux expérimentaux ont mis en évidence un meilleur taux de rémission des troubles psychiques sous antidépresseurs IRS (inhibiteur de la recapture de la sérotonine), chez les individus porteurs de l'allèle 'l' par rapport à ceux porteurs de l'allèle 's' [93].

Résultats qui demeurent encore contradictoires selon les études mais qui doivent être pris en considération compte tenu de forte variation des proportions de sujets porteurs de l'allèle favorable 'l' selon l'origine ethnique, à savoir plus de 70% dans la population issue d'ancêtres africains contre 17% chez les descendants d'Asie orientale.

De plus le polymorphisme du gène codant pour le transporteur de la sérotonine intervient également dans la variation de réponse thérapeutique au traitement thymorégulateur comme le lithium : Serretti et Artioli ayant démontré dans une étude de 2003 que les génotypes 'l/l' et 'l/s' représentaient des facteurs de bons pronostics dans le traitement des troubles bipolaires par lithium par rapport au génotype 's/s'.

Concernant la réponse aux traitements antipsychotiques :

L'allèle court 's' a été associé à une moindre efficacité de la clozapine [9] comme de la risperidone [33], tandis que l'allèle 'l' a été lié à une meilleure réponse à la risperidone en s'appuyant sur une diminution du score de la BPRS significativement supérieure chez les individus porteurs de l'allèle long que chez ceux porteurs de l'allèle court [170].

#### **b- (COMT) Catéchol-O-Méthyl Transférase**

Méiateur d'une des voies de métabolisme des catécholamines, incluant la noradrénaline et la dopamine, et dont l'étude du polymorphisme génétique a mis en évidence une substitution Val108Met pertinente sur le plan fonctionnel.

En effet l'allèle Met entraîne une baisse de 3 à 4 fois de l'expression de la COMT par rapport au variant Val [88]. Par la suite Illi. et al. en 2003 [64] ont retrouvé une



association entre l'allèle Met et la résistance aux traitements par neuroleptiques classiques.

Données expérimentales qui apparaissent d'autant plus intéressantes que la proportion de sujets porteurs de cet allèle déficient Met varie selon l'origine ethnique : fréquence de survenue de 18% chez les individus d'origine asiatique, jusqu'à 50% chez ceux d'origine caucasienne, avec 25% de caucasiens homozygotes Met/Met.

Ces études représentent ainsi des pistes sur les facteurs psychodynamiques susceptibles d'expliquer une part des variations d'efficacité des traitements neuroleptiques entre les groupes ethniques.

### **c- Concernant les gènes du système dopaminergique**

On sait que les récepteurs dopaminergiques, en particulier D2, représentent une cible thérapeutique de choix des neuroleptiques (aussi bien de première que de seconde génération).

- Les travaux de pharmacogénétique menés sur les récepteurs dopaminergiques ont mis en évidence deux variations du gène codant pour le récepteur D2 : les polymorphismes TaqI (Allèle1, Allèle 2) et -141C insertion/délétion (-141CIns/Del). Plusieurs études [133 ; 72 ; 87] ont détecté une baisse de la densité des récepteurs D2 au niveau du striatum, chez les individus porteurs des allèles A1 et Del, susceptibles de provoquer une réduction de l'efficacité des antipsychotiques. Résultats confortés par certaines études ultérieures qui retrouvent une association significative entre :
  - la réponse à un traitement par chlorpromazine (évaluée par la diminution du score de la BPRS) et l'absence de l'allèle Del [176].
  - l'allongement du temps de réponse à l'olanzapine et la risperidone et la présence de l'allèle -Del [92].
  - une meilleure réponse à un traitement par halopéridol [146] et nemonapride [157] et le génotype hétérozygote Taq1 (A1/A2)
  - une meilleure réponse à la clozapine et l'absence de l'allèle A1 dans un échantillon de sujets afro-américains [63].
  - les diplotypes Ins-A2/Del-A1 et la réponse à la risperidone avec une amélioration de la PANSS supérieure de 40 % comparés aux diplotypes Ins-A2/Ins-A2 [183].Tandis que dans le même temps aucune association n'a pu être mise en évidence entre :
  - l'efficacité clinique à la risperidone (évaluée de manière plus classique par une diminution du score à la BPRS d'au moins 40%) et le polymorphisme -141 Ins/Del [179].
  - la réponse à la clozapine et le polymorphisme (-141C Ins/Del) dans des populations de patients schizophrènes caucasiens ou asiatiques [8] : 151 caucasiens/146 chinois) ou caucasiens et afro-américains ([63]: 183 caucasiens/49 afro américains).
  - l'allèle A1 et la réponse avec la risperidone dans la population chinoise [140] et à la clozapine pour les patients caucasiens.

Au total, compte tenu des résultats divergents des différents travaux il convient de considérer que les polymorphismes TaqI (Allèle1, Allèle 2) et -141C insertion/délétion (-141CIns/Del) sont impliqués dans la variabilité interindividuelle de réponse aux traitements antipsychotiques, probablement sur un mode substrat-dépendant mais dont le mécanisme demeure encore flou. Données qui mériteraient d'être précisées par la détermination de la répartition des différents polymorphismes sus-décrits en fonction de l'origine ethnique des patients.

- Le gène SLC6A1 code pour le transporteur de la dopamine (DAT) et possède un polymorphisme de type VNTR (nombre variable de répétitions en tandem) dans sa région 3' non codante. Variation génétique reconnue comme responsable d'une altération de l'expression et de la densité du DAT [78 ; 167], mais dont l'influence sur la réponse aux antipsychotiques n'a pas pu être démontrée [159].

**Enfin à l'issue de cette revue de la bibliographie nous pouvons résumer l'impact des variations génétiques sur la variabilité interethnique de réponse aux traitements psychotropes comme ceci :**

- **Il existe plus d'individus de type CYP 2D6 PM dans la population caucasienne qu'en Asie et en Afrique, cependant la fréquence importante de survenue de l'allèle 2D6\*10 chez les asiatiques provoque une diminution globale de leur activité enzymatique par rapport aux sujets originaires des autres continents.**  
⇒ **Ainsi les sujets asiatiques présenteraient théoriquement un ralentissement du métabolisme des substrats du CYP2D6, à savoir la plupart des neuroleptiques classiques, la risperidone, l'aripiprazole, l'hydroxyzine...associé à une réponse thérapeutique pour des doses faibles et à l'apparition d'effets secondaires pour des posologies usuelles.**
- **Il semble en être de même pour les substrats du CYP2C19, représenté essentiellement en psychiatrie par le diazépam avec plus d'individus de type PM dans la population asiatique que chez les autres ethnies.**
- **A l'inverse la moindre fréquence constatée du phénotype PM du CYP2C9 chez les asiatiques laisse supposer qu'ils devraient être moins souvent affectés par les surdosages en acide valproïque que les caucasiens.**
- **Concernant les polymorphismes génétiques des CYP3A et 1A2, les études ne permettent pas encore d'affirmer leurs impacts sur les variations de réponse thérapeutiques interethniques. Cependant les travaux déjà menés sur la clozapine montrent une tendance à un ralentissement de l'activité du CYP1A2 dans la population asiatique, avec une sensibilité accrue à la clozapine.**

- **Résultats confirmés par les études sur le polymorphisme du gène codant pour la COMT qui retrouvent une fréquence moindre de survenue de l'allèle Met chez les sujets asiatiques, leur conférant une sensibilité accrue aux neuroleptiques classiques.**
- **En revanche l'allèle long '1' du gène codant pour le transporteur de la sérotonine semble être moins représenté dans la population asiatique (17%) que dans les autres ethnies (70%), ce qui supposerait une moindre efficacité de la risperidone, de la clozapine et du lithium chez les sujets originaires d'Asie.**

*A la suite de cet exposé de l'état des connaissances sur l'influence des facteurs génétiques dans la variation interindividuelle de réponse aux traitements psychotropes, nous allons décrire les autres facteurs susceptibles de générer les différences de réponse aux traitements, en nous intéressant particulièrement à la population d'origine asiatique.*

#### **IV. L'influence des facteurs extra-génétiques**

##### **1) Les facteurs environnementaux** [28, 131]

- ✓ L'influence des **facteurs alimentaires** a été mise en évidence par des études anglaises dès 1977 avec les travaux de Allen [4] concernant le métabolisme de la clomipramine, puis rapportée par Fraser en 1979 [45] pour l'antipyrine. Ils démontraient alors que les taux de métabolisme pour ces deux substances étaient augmentés chez des sujets originaires d'Asie du Sud ayant adopté un régime alimentaire de type « britannique », par rapport aux sujets ayant conservé leurs habitudes alimentaires « indiennes » c'est à dire végétariennes ou que ceux qui vivaient toujours en Asie du Sud. Résultats mettant en évidence la sensibilité de l'enzyme **CYP 1A2** aux facteurs alimentaires.

De même il a été démontré l'effet des jus de pamplemousse et poivre noir sur l'activité enzymatique du CYP3A4.

- ✓ Une étude consacrée aux patients asiatiques vivant sur le territoire des Etats-Unis a retrouvé une fréquence moindre de recours aux soins psychiatriques chez les individus d'origine asiatique (2 fois plus faible que les américains d'origine africaine et mexicaine, et 4 fois plus faible que les américains caucasiens), alors que les taux de prévalence des maladies psychiatriques demeuraient identiques quelle que soit l'origine ethnique (US DHHS, 2001).

Ce défaut de recours aux soins a pu être mis en lien avec des **facteurs économiques, culturels et le langage**. Au sein des facteurs culturels on retrouve notamment la perception de la maladie mentale comme une faiblesse ou un motif de honte vis-à-vis de la famille, une tendance à exprimer leurs difficultés psychiques à travers des

plaintes somatiques et des normes culturelles différentes de la manière d'intervenir sur les troubles psychiques d'une manière générale [99].

- ✓ **Le poids des interactions médicamenteuses dans la variation de sensibilité aux traitements psychotropes doit également être explicité et amène à discuter de l'intérêt des dosages plasmatiques des antipsychotiques.** [75]

On distingue deux types d'interactions médicamenteuses :

- celles de nature pharmacocinétique qui agissent par modification des mécanismes d'absorption, de distribution, de biotransformation ou d'excrétion des médicaments ;
- celles de nature pharmacodynamique qui interviennent sur les récepteurs des médicaments.

Elles peuvent entraîner soit une induction soit une inhibition du fonctionnement des enzymes responsables du métabolisme des substrats, en sachant que les effets inhibiteurs apparaissent les plus intenses au moment où le produit inhibiteur atteint sa concentration d'équilibre, tandis que les effets inducteurs sont retardés de 3-4 semaines après l'introduction des substances inductrices, en fonction du temps nécessaire pour synthétiser les enzymes induites.

*Tableau détaillé des substrats, inhibiteurs et inducteurs du CYP 450 figurant en annexes 3, 4 et 5.*

Si on considère en particulier le cas des antipsychotiques atypiques pour mettre en évidence l'impact majeur des interactions médicamenteuses, il convient de rappeler que leurs métabolismes sont contrôlés par trois iso enzymes principales :

- le CYP 1A2 pour l'olanzapine et la clozapine
- le CYP 3A pour la quetiapine, l'aripiprazole et la risperidone
- le CYP 2D6 pour la risperidone et l'aripiprazole.

Ces enzymes peuvent toutes être inhibées, les CYP 1A2 et 3A peuvent également être induites, tandis que la sensibilité aux inducteurs enzymatiques du CYP 2D6 demeure controversée dans les études récentes.

En psychiatrie la fréquence de la poly médication augmente le risque de survenue d'interactions médicamenteuses, synonymes d'effets cliniques de type inefficacité thérapeutique, et/ou effets indésirables gênants par surdosage, d'où l'intérêt d'être attentif à la nécessité d'un réajustement des posologies d'antipsychotiques.

Il existe une relation linéaire entre la dose des antipsychotiques et leurs concentrations plasmatiques, relativement stable et en particulier chez un même sujet.

Prenons l'exemple de la clozapine :

Le seuil inférieur de la fourchette thérapeutique plasmatique, définie comme la valeur cible à atteindre pour obtenir un effet clinique satisfaisant est de 350 ng/ml. Or les études ont montré que cette concentration plasmatique était obtenue avec des posologies moyennes comprises entre 300 et 600 mg/jour.

Ainsi on peut calculer le ratio concentration/dose moyen qui apparait compris entre 1.2 (350/300) et 0.6 (350/600).

Par conséquent l'ajout d'un inhibiteur du CYP 1A2, connu pour doubler ce ratio devra s'accompagner d'une diminution de moitié de la posologie de clozapine afin de conserver un effet thérapeutique équivalent à celui obtenu en l'absence de cet inhibiteur.

A l'inverse si on doit prescrire un inducteur du CYP 1A2, connu pour diminuer le ratio de moitié, il faudra doubler la posologie de clozapine.

Tableau récapitulatif des principaux inducteurs et inhibiteurs du CYP 450 :

Enzyme	Inducteurs	Inhibiteurs
CYP 1A2		Fluvoxamine
CYP 3A	Carbamazepine, phénytoïne. Topiramate, oxcarbazepine.	Nefazodone, fluvoxamine. Fluoxétine, (norfluoxétine).
CYP 2D6	0	Paroxétine, fluoxétine, bupropion, sertraline à haute dose, citalopram, escitalopram.
CYP 2C9		Acide valproïque
UGTs (UDP-glucuronyltransférases)	Carbamazepine, phénytoïne. Lamotrigine, oxcarbazepine.	Acide valproïque

Deux études distinctes [Martin et al., 2004 ; 75] ont mis en évidence la fréquence importante des co-prescriptions d'inducteurs/inhibiteurs enzymatiques dans la pratique de la psychiatrie. En effet ils ont calculé que, parmi les 500 patients inclus au total dans leurs études et traités par Risperidone :

- 33% bénéficiaient d'un traitement antidépresseur par paroxétine ou fluoxétine, eux-mêmes inhibiteur du CYP 2D6 responsable d'une partie du métabolisme de cet antipsychotique,
- 30 % recevaient de la carbamazépine, inducteur du CYP 3A4, également impliqué dans le métabolisme de la risperidone.

De plus il est recommandé de demeurer vigilant par rapport aux consultations itératives de spécialistes somaticiens, susceptibles de générer des interactions médicamenteuses supplémentaires et dont les psychiatres en charge du suivi n'ont pas forcément connaissance.

L'impact de ces interactions médicamenteuses est lié à la notion de fenêtre thérapeutique des antipsychotiques utilisés :

- la clozapine et l'olanzapine sont toutes deux métabolisées essentiellement par le CYP 1A2, mais la clozapine possède une fenêtre thérapeutique plus étroite, ainsi il sera plus délicat d'ajouter un inhibiteur du CYP 1A2 chez un patient traité par clozapine que chez un patient sous olanzapine.

- De même l'aripiprazole présentant une fenêtre thérapeutique plus large que la risperidone, ses effets cliniques seront moins sensibles à la co-prescription d'inhibiteur du CYP 2D6.
- Enfin le métabolisme de la quetiapine étant quasi-exclusivement sous la dépendance du CYP 3A, son association à un inducteur enzymatique spécifique entrainerait une chute considérable de son taux plasmatique.

Par ailleurs les interactions médicamenteuses apparaissent encore plus problématiques chez les sujets porteurs de particularités génétiques aboutissant à des phénotypes extrêmes de type ultrarapides métaboliseurs ou métaboliseurs lents, qui ont déjà tendance à éliminer précocement ou à accumuler les médicaments.

Notons que selon les travaux récemment menés par plusieurs équipes françaises [193], il semble que le métabolisme de la cyamemazine implique au minimum 4 enzymes différentes de la famille du CYP 450 (1A2, 3A4, 2C8 et 2C9), ce qui limite l'impact des interactions médicamenteuses au cours du traitement par Cyamémazine.

En ce qui concerne l'halopéridol : les études sur les taux plasmatiques ont retrouvé:

- ➔ Une diminution de la concentration plasmatique d'halopéridol en cas de co-prescription d'anticonvulsivants (Rivotril, Phénytoïne, Phénobarbital), liée à leur action d'induction enzymatique sur le CYP 3A4. De même, on a observé une majoration rapide des taux plasmatiques d'halopéridol, avec apparition ou aggravation de ses effets secondaires en cas de décroissance des posologies de clonazépam.
- ➔ Parallèlement l'Halopéridol peut inhiber l'activité du CYP 3A4 avec augmentation des taux sanguins de clonazépam de 140%.
- ➔ On a également pu noter une variabilité de l'interaction Halopéridol/Chlopromazine/CYP 2D6 en fonction de l'allèle, soit moindre chez les porteurs de l'allèle (5\*) que (1\*).

### **Discussion sur l'intérêt clinique des dosages plasmatiques des antipsychotiques [75, 54, 120]**

#### *La clozapine*

Elle est métabolisée à plus de 70 % par le CYP 1A2 et les UGTs (UDP-glucuronyltransférases), les 30 % restants étant lié aux actions moindres des CYP 2D6, 2C9, 2C19, et 3A mais sans signification clinique notable.

Il faut noter que l'activité du CYP 1A2 est diminuée chez la femme, du fait de l'influence des hormones sexuelles qui agissent par un mécanisme de compétition avec les autres substrats de l'enzyme.

Le gène codant pour le CYP 1A2 est situé sur le chromosome 15, et les quelques variations génétiques décrites sur cette région ne peuvent à l'heure actuelle expliquer qu'une faible proportion des fluctuations observées dans le métabolisme de ses

substrats, si bien que l'impact des facteurs environnementaux et des interactions médicamenteuses en particulier, demeure prépondérant.

Compte tenu de l'étroitesse de la fourchette thérapeutique de la clozapine et de la gravité de ses effets indésirables, il apparaît pertinent de procéder aux dosages de son taux plasmatiques régulièrement et de privilégier les associations médicamenteuses n'étant pas susceptibles d'induire de phénomène d'inhibition ou d'induction enzymatique.

### L'olanzapine

Métabolisée à 50-60 % par le CYP 1A2, puis par le CYP 2D6, la flavin-containing monooxygenase et l'UGTs.

Ainsi pour la gestion de ces deux antipsychotiques il convient de considérer en priorité les facteurs environnementaux agissant sur l'efficacité du CYP 1A2 et des UGTs.

Les principaux inducteurs de ces enzymes sont :

- Les hydrocarbures aromatiques polycycliques contenus dans la fumée de cigarette qui augmentent l'activité du CYP 1A2, de sorte qu'un arrêt du tabagisme chez un patient traité par clozapine ou olanzapine provoquera une augmentation de leurs concentrations plasmatiques d'un facteur 1.5 en 2-4 semaines en l'absence de réajustement du traitement.
- Ainsi on définit des posologies moyennes différentes en fonction du sexe et du tabagisme = 600 mg/jour chez un homme fumeur, contre 300 mg/jour chez une femme non fumeuse et comprise entre 300 et 600 mg/jour chez un homme non-fumeur ou une femme fumeuse. En revanche ni le genre ni le tabagisme ne permettent de prédire les posologies moyennes d'olanzapine, du fait du rôle moindre du CYP 1A2 dans son métabolisme.
- La carbamazépine augmentant l'activité de l'UGTs, elle va diminuer l'efficacité de l'olanzapine et de la clozapine.

Les inhibiteurs du CYP 1A2, couramment utilisés et à prendre en compte :

- La caféine est métabolisée à plus de 90 % par le CYP 1A2, et réalise une inhibition compétitive avec les traitements par olanzapine et clozapine. Par exemple il a été démontré qu'une modification de la consommation de café de plus d'une tasse par jour (équivalent à deux canettes de soda) chez un non-fumeur ou de trois tasses de café par jour (6 canettes de soda) chez un fumeur provoquait un effet clinique notable, par majoration des concentrations plasmatiques, dont il convient de mettre les patients en garde.
- Les fluoroquinolones, en particulier la ciprofloxacine et la norfloxacine sont également susceptibles d'induire des majorations des taux plasmatiques d'olanzapine et de clozapine.
- Les infections respiratoires sévères provoquent le relargage de cytokines qui ont un effet inhibiteur sur l'activité et la synthèse du CYP 1A2, ce qui a entraîné des recommandations de réduction de moitié des posologies de Clozapine chez les patients présentant des signes de surdosage (sédation, myoclonies, malaise) jusqu'à

la guérison de leur infection. Prévention identique pour toutes les infections sévères (appendicite...) et les patients sous olanzapine, bien que le risque de surdosage soit moindre du fait de sa fenêtre thérapeutique plus large.

### Risperidone

La risperidone est métabolisée majoritairement par le CYP 2D6, codé par un gène situé sur le chromosome 15 dont on connaît d'ores et déjà plus de 50 variants alléliques.

Le phénotype le plus pertinent à étudier d'un point de vue clinique est celui des métaboliseurs lents, par un défaut d'activité enzymatique du CYP 2D6, retrouvé chez :

7 % des individus caucasiens et 1-3 % dans les autres ethnies.

A l'inverse le phénotype ultrarapide métaboliseur est présent chez 1-7 % des caucasiens contre 25 % des nord-africains et des sujets originaires du moyen orient.

Une étude sur plus de 40 sujets métaboliseurs lents (PM) en CYP 2D6 a démontré qu'ils présentaient un risque de survenue d'effets indésirables multiplié par 3 (OR=3.4) et une fréquence d'interruption de traitement multipliée par six, ce qui souligne l'intérêt d'un ajustement des doses de manière individuelle et la pratique de dosages des taux plasmatiques au moindre doute sur le profil pharmacocinétique d'un patient.

Pour illustrer leur propos les auteurs citent l'exemple d'un sujet traité par Risperidone à la dose usuelle de 6 mg/jour, aboutissant à des concentrations plasmatiques de 9 ng/ml de risperidone + 33 ng/ml d'hydroxy-risperidone (propriétés pharmacodynamiques identiques à la substance mère) soit un ration concentration/dose =  $42/6=7$ , à priori stable pour ce même sujet. Ainsi si on retrouve une concentration plasmatique =  $84 = 2*42$  ng/ml, on doit suspecter l'existence d'un facteur environnemental qui ralentit l'activité du CYP 2D6 d'un facteur 2 et qui a induit un effet clinique équivalent à celui obtenu avec une posologie de  $6*2 = 12$  mg/jour de risperidone.

De même si la concentration plasmatique chez ce patient est diminuée à  $42/2 = 21$  ng/ml, il faut suspecter un défaut d'observance ou l'influence d'un facteur environnemental multipliant par 2 l'activité du CYP 2D6.

De façon étendue, le rapport risperidone/9 OH-risperidone apparait comme le reflet de l'activité du CYP 2D6.

Avec une posologie usuelle de 4 mg/jour de risperidone les concentrations plasmatiques moyennes ont été retrouvées égales à : 5 ng/ml de risperidone et 23 ng/ml de 9-OH risperidone, soit un rapport risperidone/9-OH risperidone = 0.2 dans la population étudiée.

Si le rapport est inversé, supérieur à 1, il faut envisager l'existence d'un phénotype PM ou l'influence d'un inhibiteur majeur du CYP 2D6.



### Aripiprazole

Il est également métabolisé par le CYP 2D6, mais compte tenu de la largeur de sa fenêtre thérapeutique et de la limitation de ses effets indésirables, il apparaît moins gênant d'être de phénotype PM avec un traitement par aripiprazole qu'avec la risperidone.

Les inducteurs du CYP 2D6 entraînent donc une diminution des taux plasmatiques et de l'efficacité de l'aripiprazole et de la risperidone de telle sorte qu'il a été démontré que l'adjonction de carbamazépine devait s'accompagner d'un doublement progressif de la posologie de ces antipsychotiques pour maintenir des concentrations sanguines satisfaisantes. La même stratégie est recommandée en cas de prescription de phénobarbital, de phénytoïne ou de primidone, en revanche, si on sait que l'action inductrice de l'oxcarbazépine nécessite également une majoration des doses de risperidone et d'aripiprazole, aucune étude n'a encore permis d'estimer le facteur de correction adéquate.

#### Pour ce qui est des inhibiteurs :

La fluoxétine et le ritonavir en agissant à la fois sur le CYP 2D6 et le CYP 3A, provoquent une inversion du rapport risperidone/9-OH risperidone et multiplie par 3 voire 4 le ratio concentration/dose, aboutissant à des effets secondaires importants par surdosage en risperidone.

Le laboratoire responsable de la commercialisation de l'aripiprazole a émis des recommandations de diminution de moitié des posologies de ce produit en cas de prescription associée de ketoconazole (inhibiteur puissant du CYP 3A) et de tout traitement connu pour son action inhibitrice sur le CYP 2D6.

### La quetiapine

Son métabolisme est lié en majeure partie à l'action du CYP 3A4, une moindre part étant sous la dépendance des CYP 2D6 et 2C9.

Or, les études génétiques menées jusqu'à présent n'ont pas mis en évidence de forme déficiente du CYP 3A4, codé par un gène situé sur le chromosome 7.

Ainsi il faut considérer que les variations de métabolisme de la quetiapine observées sont dues pour la plupart à des facteurs environnementaux, tels que :

- L'inhibition du CYP 3A par les inhibiteurs de la protéase qui représentent le ritonavir, l'indinavir et l'atazanavir. Les antifongiques, les macrolides et le nefazadone exerçant également un puissant effet inhibiteur sur le CYP 3A, leur prescription doit être envisagée avec prudence chez les patients traités par quetiapine.
- L'induction du CYP 3A4 par les anticonvulsivants peut provoquer des augmentations de concentration de quetiapine d'un facteur 5. L'oxcarbazépine, le topiramate représentent des inducteurs moindres, à prendre en compte malgré tout compte tenu de l'extrême sensibilité de la quetiapine aux effets inducteurs.

Enfin il convient de rappeler que les antipsychotiques eux-mêmes peuvent être considérés comme des inducteurs ou des inhibiteurs dans les interactions médicamenteuses. Ainsi la clozapine exerce une inhibition compétitrice avec les antidépresseurs tricycliques, majorant leurs concentrations plasmatiques et leurs toxicités. La quetiapine agit comme inhibiteur du CYP 3A4 induisant une élévation des taux plasmatiques de carbamazépine et un cas de toxicité neurologique a déjà été décrit chez un patient traité par ces deux produits.

Récapitulatif des inducteurs et inhibiteurs enzymatiques du CYP 450 : cf annexe 3 et annexe 4.

- ✓ Un facteur essentiel à prendre en compte lorsque l'on s'intéresse aux variations individuelles de réponse aux traitements en psychiatrie est celui de **l'observance médicamenteuse** [27].

L'observance, autrement appelée adhésion ou compliance thérapeutique, est définie comme l'adéquation entre le comportement d'un patient et les recommandations de son médecin concernant un programme thérapeutique, qu'il s'agisse d'un traitement médicamenteux, d'une psychothérapie, de règles d'hygiène de vie ou de présence aux consultations. En psychiatrie, comme dans les autres disciplines médicales, la fréquence de la mal-observance médicamenteuse est estimée à un patient hospitalisé sur quatre et un patient en soins ambulatoires sur deux. Elle apparaît d'ailleurs encore plus élevée, évaluée à environ 75% en ce qui concerne les règles hygiéno-diététiques. Les principaux déterminants de l'observance thérapeutique sont :

- les facteurs liés au traitement tels que la poly médication, les prises pluriquotidiennes, la durée du traitement à long terme et l'ancienneté de la rémission, les effets secondaires gênants, les représentations sociale et individuelle péjoratives des traitements
- les facteurs liés au patient : l'âge (rapport inverse), le statut marital (meilleure observance chez les patients bénéficiant d'un soutien familial étayé), la conscience des troubles. Selon le modèle du lieu de contrôle les sujets caractérisés par un « contrôle de type interne » (qui ont tendance à croire qu'ils contrôlent les événements) auraient une prédisposition favorable au respect de l'observance à l'inverse de ceux de type « contrôle externe » (qui ont tendance à croire que les événements dépendent du hasard ou d'autrui, indépendamment de leur volonté).

Concernant les troubles psychiatriques on peut citer comme facteurs de risque de mauvaise observance : la souffrance psychique (méta-analyse de Di Matteo retrouvant un risque d'inobservance multiplié par trois chez les patients déprimés par rapport aux normo thymiques), les conduites addictives, et les troubles de la personnalité.

- Les facteurs liés au médecin et notamment sa propre conviction dans l'efficacité des traitements (Jamison), le temps d'attente du patient à la consultation (longue favorisant l'inobservance) ou la durée de la consultation (brève comme facteur de risque d'inobservance).

- Les facteurs liés à la relation médecin-malade, tels que le mode de communication du médecin, l'établissement favorable de relations transférentielles et contre transférentielles...

## 2) **Les facteurs cliniques et pré-cliniques individuels**

Rappelons par ailleurs les critères cliniques et pré-cliniques individuels associés à de mauvaises réponses aux traitements psychotropes, issus en particulier des travaux sur la schizophrénie.

Les facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse au traitement décrits chez des patients traités par des neuroleptiques conventionnels sont :

les antécédents familiaux de pathologie mentale [113], le genre (avec un taux de réponse plus faible chez les hommes) [123, 53], l'âge de début précoce de la maladie, le nombre d'hospitalisations et de rechutes [166; 94], la durée d'évolution de la maladie sans traitement ou DUP [103 ; 112 ; 130 ; 108] ainsi que les comorbidités psychiatriques [152].

Pour les critères cliniques on retrouve comme facteur de mauvais pronostic : la sévérité de l'atteinte [141], une symptomatologie négative fortement marquée (Scottish Schizophrenia Research Group 1987 ; 95 ; 165] ou bien des altérations cognitives (Scottish Schizophrenia Research group 1987 ; 141].

Concernant les antipsychotiques de seconde génération, les données de la littérature demeurent peu concluantes, ne permettant pas d'énoncer des critères cliniques associés à une bonne ou mauvaise réponse aux traitements susceptibles de guider le choix de prescription lors d'un épisode aigu.

## 3) **Paramètres physiologiques individuels**

Une atteinte hépatique diminuerait les capacités enzymatiques de la famille des CYP450, aboutissant à une augmentation des taux plasmatiques de leurs substrats (cirrhose, hépatite).

De même une altération de la fonction rénale en diminuant la clairance des xénobiotiques éliminés par voie rénale, entraînerait une accumulation des médicaments dans l'organisme. L'impact de la fonction rénale varie ainsi en fonction de l'activité et de la toxicité des métabolites des traitements prescrits.

**Deuxième partie :**

**Les parcours de soins de huit patients d'origine asiatique**

## **Cas clinique n°1 : Mme O. 43 ans.**

**Origine : vietnamienne**

**Diagnostic : schizophrénie dysthymique (ou trouble schizo-affectif)**

**Traitement actuel :**

- 1) Cyamémazine (Tercian®) : 450 mg/j**
- 2) Olanzapine (Zyprexa®) : 30 mg/j**
- 3) Halopéridol décanoas (Haldol®) : 300 mg/4 semaines**
- 4) Oxazepam (Seresta®) : 150 mg/j**
- 5) Mirtazapine (Norset®) :15 mg/j**
- 6) Zopiclone (Imovane®) 7.5 mg au coucher**
- 7) Forlax 2 sachets/j**

Premier épisode psychotique à l'âge de 15 ans au Vietnam avec hospitalisation et recours à un traitement par électroconvulsivothérapie.

Première hospitalisation en milieu spécialisé en France en 1990, pour un nouvel épisode d'agitation délirante et de troubles du comportement dans un contexte de déni de sa grossesse alors avancée.

### **Mode de vie**

Mme O est issue d'une fratrie de 6 enfants : elle a 3 frères aînés, et 1 sœur aînée ainsi que 2 frères cadets issus du second mariage de son père.

Mère décédée d'une grippe lorsque la patiente avait 3 ans, puis départ pour la France de son père et de ses frères et sœurs en 1982. Mme O est alors élevée par sa grand-mère paternelle qui décède au cours de sa deuxième hospitalisation en psychiatrie alors que la patiente est âgée de 17 ans et elle est confiée à la garde de son grand-père maternel avant de rejoindre sa famille en France en 1988 : immigration issue des « boat people » et transit par un camp de réfugiés en Malaisie pendant 4 mois.

Suite à son hospitalisation fin 1990 et son accouchement, Mme O est hébergée au centre maternel et est suivie au centre psychothérapeutique de son secteur, participant par ailleurs aux activités de l'hôpital de jour afin de limiter son isolement socio-familial. Ses difficultés dans les soins maternels conduisent à un placement de son fils en pouponnière avec des droits de visite plus ou moins limités selon les périodes et l'état clinique de Mme O.

### **Histoire clinique**

- Début des troubles psychiatriques à l'âge de 15 ans au Vietnam : décompensation psychotique aiguë, ayant nécessité une première hospitalisation en milieu spécialisé et le recours à la sismothérapie.

Rechute psychotique dominée par une symptomatologie négative avec ré hospitalisation en 1987.

Arrivée en France en 1988, Mme O bénéficie d'un suivi psychiatrique depuis 1990.

- Elle est hospitalisée pour la première fois sur le territoire français entre mai et décembre 1990 pour des épisodes d'agitations délirantes, dans un contexte de déni de grossesse. Son traitement initial comportant alors :

- *Halopéridol decanoas (Haldol®) 150 mg/mois*
- *Méprobamate (Equanil®) 750 mg/jour*
- *Maprotiline (Ludiomil®) 75 mg/jour*
- *Lévomépromazine (Nozinan®) 37.5 mg/jour*
- *Noctran® 10mg au coucher.*

Son suivi ultérieur est effectué sur le CMP (centre médico-psychologique) et l'hôpital de jour et autorise une confirmation du diagnostic de schizophrénie.

L'état clinique de la patiente au moment de sa prise de contact avec le CMP apparaît marqué par un syndrome délirant persistant avec automatisme mental, détachement du réel, un syndrome dissociatif altérant les sphères cognitive et affective, ainsi qu'un repli et un isolement social.

Le remplacement de l'*halopéridol* par l'*amisulpride (Solian®)* à la dose de 800 mg/jour se montre inefficace sur le délire hallucinatoire. De plus les insomnies dont Mme O se plaint résistent aux prescriptions successives de *Rohypnol*, *Mogadon*, *Noctran* et finissent par s'atténuer sous traitement *placebo*.

- Deuxième hospitalisation en centre hospitalier spécialisé (CHS) en mars 1991, sous contrainte, pour un épisode délirant aigu, associé à une anxiété importante et des troubles du comportement.

Suite à cette hospitalisation on note une nette amélioration de la présentation de Mme O, son comportement apparaît plus adapté. Apaisée, elle se montre compliant aux soins mais collabore difficilement aux projets de réinsertion socio-professionnelle avec son équipe soignante ambulatoire. Il demeure une discordance des affects et un apragmatisme peu accessible à la thérapeutique par :

- *Heptaminol chlorhydrate (Heptamyl®) 150 gtt/jour*
- *Amoxapine (Defanyl®) 100 mg le soir*
- *Clorazépate dipotassique (Tranxene®) 100 mg/jour*
- *Thioridazine (Melleril®) 100 mg le soir*

- *Rohypnol 2 mg et placebo au coucher.*

Un projet de reprise des études est entamé avec constitution d'un dossier de candidature pour intégrer une clinique universitaire de la région. Une évaluation scolaire est alors pratiquée et situe en 1991 ses connaissances à la fin d'une classe de troisième. Cependant Mme O est alors âgée de 21 ans et son niveau en français limite trop ses apprentissages pour que le projet puisse aboutir.

- On observe une stabilité psychique satisfaisante pendant un an, puis dans un contexte de stress environnemental au centre maternel où elle séjourne avec son fils et de menace de placement de ce dernier en famille d'accueil, Mme O présente une nouvelle décompensation psychotique, la conduisant à une troisième hospitalisation au CHS en avril 1992. Son traitement est alors réadapté :

- *Heptaminol chlorhydrate (Heptamyl®) 150 gtt/jour*
- *Amoxapine (Defanyl®) 100 mg le soir*
- *Lévomépromazine (Nozinan®) 50 mg le soir*
- *Thioridazine (Melleril®) 50 mg matin et midi, 100 mg le soir*
- *Rohypnol 2 mg et placebo au coucher*
- *Lepticur 10 mg 1 cp le soir*
- *Akineton 1 cp le matin*
- *Synergon 1 IM/jour pendant trois jours.*

Son fils est placé en famille d'accueil à l'âge de deux ans, tandis que Mme O fait un premier essai de séjour dans une autre famille d'accueil, qu'elle quitte au bout de quelques jours pour revenir s'installer au centre maternel dans l'attente d'un lieu de vie plus adapté.

- En septembre 1992, la patiente doit de nouveau être hospitalisée devant la survenue d'un délire hallucinatoire centré sur son fils, alors confié à une famille d'accueil. Après 2 semaines de soins à temps complet et obtention d'un apaisement psychique par neuroleptique injectable, son traitement de sortie comprend alors :

- *Halopéridol (Haldol®) 30 mg/jour*
- *Lévomépromazine (Nozinan®) 200 mg/jour*
- *Heptaminol chlorhydrate (Heptamyl®) 3 cp/jour*
- *Trihexyphénidyle (Parkinane®) 10 mg/jour.*

- En novembre 1992, nouvelle hospitalisation avec symptomatologie associant des idées délirantes à thématique de filiation, des coqs à l'âne, une fuite des idées et un syndrome dissociatif importants. Son humeur apparait exaltée, son contact est familier, elle a perdu du poids du fait d'une réduction de son appétit et présente des insomnies sans fatigue. A cette époque un traitement par lithium est instauré à visée thymorégulatrice et le suivi thérapeutique pharmacologique retrouve les valeurs suivantes :

	11/12/92	18/12/92	7/01/93	29/01/93	10/02/93	8/03/93	23/04/93
Posologies Teralithe 250 mg	750 mg/j	1000 mg/j	1250 mg/j	1250 mg/j	1250 mg/j	1250 mg/j	1250 mg/j
Lithiémie (normes : 0.5-0.8 meq/l)	0.42	0.53	0.65	0.61	0.55	0.61	0.6
Poids (kg)	46	45					50
Créatininémie (µmol/l)	105	61		63			

	3/05/93	17/05/93	17/06/93	19/07/93	29/07/93	30/08/93	22/09/93
Posologies Teralithe 250 mg	1250 mg/j	1250 mg/j	1250 mg/j	1250 mg/j	1250 mg/j	1250 mg/j	1250 mg/j
Lithiémie (normes : 0.5-0.8 meq/l)	0.62	0.6	0.56	0.2	0.54	0.65	0.33
Poids (kg)		46					

Au cours de cette hospitalisation, Mme O est amenée à libérer de manière définitive son logement au centre maternel et l'équipe soignante de secteur, en collaboration avec la patiente se charge de l'accompagner dans des démarches d'installation dans un appartement indépendant à proximité du CHS. Parallèlement une AAH lui est attribuée et elle bénéficie d'une curatelle. Elle peut ainsi reprendre un suivi ambulatoire à partir d'octobre 1993, après la stabilisation durable de son apaisement psychique et son emménagement, son traitement de sortie associant :

- *Lithium (Teralithe®250) 1375 mg/jour*
- *Trihexyphénidyle (Piportil® L4) 200 mg/4 semaines*
- *Pipampérone (Dipiperon®) 20 gttes/jour*
- *Zopiclone (Imovane®) 7.5 mg au coucher*
- *Trihexyphénidyle (Parkinane®) 5 mg le matin*
- *Heptaminol chlorhydrate (Heptamyl®) 3 cp/jour.*



Mme O parvient à cette époque à s'engager dans des projets de réinsertion socio-professionnelle de manière fluctuante ; elle participe aux activités de l'hôpital de jour, effectue des stages en entreprise (chocolaterie) puis au CAT (Centre d'Aide par le Travail) de manière stable et prolongée où elle est hébergée provisoirement avant de s'installer dans un appartement indépendant avec son compagnon. Elle progresse lentement dans l'apprentissage de la langue française et rend visite à sa famille régulièrement.

Son fils est placé en famille d'accueil et elle bénéficie d'un droit de visites fixé par le juge des enfants.

Mme O poursuit son suivi ambulatoire de manière satisfaisante, et on constate une longue période de stabilité psychique par la suite.

En 2000 son traitement comporte :

- *Lithium (Teralithe LP®) 1200 mg/jour*
- *Trihexyphénidyle (Piportil L4®) 250 mg/4 semaines, augmentation en 1998 liée à une recrudescence délirante ponctuelle*
- *Cyamémazine (Tercian®) 12.5 mg le soir*
- *Trihexyphénidyle (Parkinane®) 5 mg le matin.*

*La tolérance clinico-biologique à ce traitement demeure correcte, malgré une fluctuation des taux plasmatiques de thymorégulateur en ambulatoire :*

Dates	Février 1996	Avril 1998	Février 1999	Février 2000	Octobre 2001	Décembre 2001
<i>Lithiémie (normes)</i>	0.66 mmol/L (0.5-1.2)	1.01 mmol/L (0.5-0.8)	0.67 mmol/L (0.5-0.8)	0.4 mmol/L (0.5-0.8)	0.92 mmol/L (0.8-1.2)	1.12 mmol/L (0.8-1.2)
<i>Posologies</i>	250 mg*6/jour	250 mg*6/jour	250 mg*6/jour	250 mg*6/jour	LP 400mg*3/jour	LP 400mg*3/jour
<i>Créatinine plasmatique (µmol/l)</i>					76	

- Mme O sollicite une diminution de son traitement en octobre 2002 avec retour à la posologie initiale de *Piportil 200 mg/4 semaines*. Modification thérapeutique qui conduit la patiente à une nouvelle décompensation sur un mode maniaque au cours des semaines suivantes avec hospitalisation au CHS et adjonction d'un thymorégulateur au traitement habituel par *Divalproate de sodium (Depakote®)* à la posologie de 1000 mg le soir.

Dates	Novembre 2002	Janvier 2003	Juin 2003	Juillet 2003	Novembre 2003	Décembre 2003
Depakinémie (normes = 50-100)	82 mg/L	70 meq/L	74 meq/L		86 meq/L	87 meq/L
depakote	1500 mg/j	1500 mg/j	1500 mg/j		1000 mg/j	1000 mg/j
Lithiémie (normes = 0.8-1.2)	0.95 meq/L	0.73 meq/L	1.33 meq/L	1.09 meq/L	X	X
Théralithe	LP 400mg*3/j	LP 400mg*3/j	LP 400mg*3/j	LP 400mg*2.5/j	ARRET	X
Créatinine plasmatique (µmol/l)	87		90	98 Poids = 67.8 kg		

La détérioration rapidement progressive de l'état clinique de Mme O rend impossible la poursuite de son activité professionnelle au CAT à partir de 2003. Elle apparaît en effet de plus en plus résistante au traitement et présente des symptômes psychotiques et affectifs résiduels, à la fois productifs et négatifs qui entravent durablement ses facultés d'autonomie et d'intégration sociale. L'étayage du suivi ambulatoire est renforcé par sa participation pluri hebdomadaire à l'hôpital de jour et on note une relative stabilité clinique marquée par des fluctuations modérées de l'humeur avec une tendance à l'hypomanie, des phases d'anxiété paroxystiques et des idées délirantes à thèmes érotomaniaque, de persécution et de filiation, évoluant à bas bruit sans troubles du comportement majeur associé. On introduit un traitement de la psychose résistante par *Clozapine (LEPONEX®)* à doses progressivement croissantes dès 2003 à 200 mg/jour, permettant d'obtenir une amélioration suffisante des troubles pour poursuivre un suivi ambulatoire et le maintien d'une autonomie à domicile.

*Des contrôles répétés des taux sanguins retrouvent alors :*

Date	7/10/2003	29/10/2003	Juin 2004	Décembre 2005	Octobre 2007
Posologie clozapine	250 mg/j	200 mg/j	200 mg/jour	200 mg/jour	200 mg/jour
Clozapinémie normes (50-700)	1235 µg/L	695 µg/L	937 µg/L	792 µg/L	387 µg/L
N-Clozapinémie normes = 60% clozapinémie	288 µg/L	227 µg/L	256 µg/L	180 µg/L	81 µg/L

- Durant l'année 2008, Mme O se montre moins compliant aux soins, elle exprime un syndrome délirant envahissant et une dissociation intellectuelle et affective importantes. Ainsi face à la détérioration de son état clinique et au risque d'un échappement thérapeutique on augmente le traitement par *clozapine* au cours d'une période d'hospitalisation à temps complet au CHS. Parallèlement le mode de vie de

Mme O au long cours doit être réévalué compte tenu de l'évolution de sa pathologie avec nécessité d'entamer des démarches de recherche de logement plus adapté à la perte d'autonomie irréversible de la patiente.

*La posologie de la clozapine est augmentée jusqu'à 600 mg/jour sans efficacité clinique constatée, en revanche une clozapinémie de contrôle retrouve un surdosage important, difficile à rééquilibrer :*

Date	15/04/2008	27/05/08	2/06/08	10/06/08	17/06/08	24/06/08	01/08/08
Posologie clozapine	400 mg/j	600 mg/j	500 mg/j	500 mg/j	400 mg/j	350 mg/j	
Clozapinémie (µg/L)	567	1198	1097	933	935	703	487
N-Clozapinémie (µg/L)	211	323	294	282	191	170	128
Depakote (mg/j)	1500	1500	1500	1500	1500	1000	1000
Depakinémie (norme = 50-100 mg/L)				98	122	82	76
Ammoniémie (norme = 16-50)				65*	39		

Compte-tenu du risque élevé de survenue d'effets secondaires, d'évolutions parfois létales en cas de surdosage, il a été nécessaire de diminuer les posologies des traitements antipsychotiques et thymorégulateur.

En effet pour mémoire :

- Troubles du rythme cardiaque, dépression respiratoire, obnubilation de la conscience et crise d'épilepsie pour des taux plasmatiques de Clozapine dépassant 700 µg/L ;
- Coma, agitation, hallucinations, sédation, hépatotoxicité, pancréatites et arrêt cardiaque pour des taux plasmatiques de Divalproate supérieurs à 100 mg/L.

Ces réadaptations thérapeutiques sont accompagnées d'une aggravation des troubles psychiques de la patiente qui apparait opposante aux soins, hypomane, envahie par un syndrome délirant enkysté. Le soutien de sa famille permet d'organiser un projet de sortie après plus de huit mois d'hospitalisation à temps complet et le refus catégorique de Mme O de bénéficier d'un hébergement en famille d'accueil : elle s'installe donc au domicile de son père, avec un suivi par le biais d'hospitalisations séquentielles un mois sur deux. Parallèlement un projet de placement en institution est initié afin de pallier à la perte d'autonomie de la patiente à long terme, d'autant plus que sa famille exprime des difficultés à l'assumer. Son fils se développe bien de

son côté, placé dans la même famille d'accueil depuis son enfance, il maintient le contact avec sa mère, passe le bac en 2009.

Mme O peut ainsi bénéficier d'un hébergement en foyer d'accueil médicalisé (FAM) dès le printemps 2009, à l'âge de 30 ans.

La présentation clinique de la patiente demeurant perturbée durablement par des troubles du comportement en lien avec des fluctuations de l'humeur et un délire de persécution, une ré augmentation de son traitement de fond par Clozapine est tentée de manière progressive :

*Clozapinémie = 1166 µg/L en novembre 2010, sous 500 mg/jour.*

- En 2011 un séjour de rupture au CHS est rendu nécessaire par l'aggravation de ses troubles comportementaux au FAM, et l'on constate alors une altération de son état général avec amaigrissement lié à un délire d'empoisonnement et restrictions alimentaires importantes associées à des vomissements provoqués, l'IMC de Mme O étant égal 16,03 kg/m<sup>2</sup>.

Au cours de cette hospitalisation une majoration de la Clozapine jusqu'à 700 mg/jour conduit à un nouveau surdosage avec :

Date	Novembre 2010	28/02/2011	9/03/2011	13/03/2011	29/03/20211
Posologie Clozapine	500 mg/j	700 mg/jour	700 mg/jour	700 mg/jour et prélèvement à t=1h30 après la prise du matin de 400 mg	0
Clozapinémie (µg/L)	1166	1678	1856	3741	39
Norclozapinémie (µg/L)	354	431	570	678	31
Posologie Depakote				500 mg *4/jour	
Depakinémie (normes)				103.5 mg/L (50-100)	

La symptomatologie psychotique persistante, et l'évaluation de la balance bénéfice-risque chez Mme O mettent en avant : difficultés de stabilisation de la clozapinémie, associées des signes cliniques de mauvaise tolérance à type de malaise avec traumatisme crânien, surajoutés au risque épileptique lié au surdosage, ce qui conduit l'équipe médicale à renoncer à ce traitement définitivement.

Un essai de relais par *Halopéridol* est rapidement interrompu suite à la survenue d'effets secondaires gênants, et finalement le traitement antipsychotique de fond est repris par *Olanzapine (Zyprexa®)* à doses progressivement croissantes avec une efficacité satisfaisante autorisant l'obtention d'un apaisement psychique avec

normalisation du comportement et sortie définitive après 4 mois de soins à temps complets pour un retour à son FAM avec l'ordonnance de sortie suivante :

- *Olanzapine (Zyprexa®) 30 mg le soir*
- *Cyamémazine (Tercian®) 300 mg/jour*
- *Zopiclone (Imovane®) 7.5 mg au coucher.*

- Quelques semaines après cette sortie, Mme O présente une rechute psychotique au foyer, caractérisée par un syndrome délirant de persécution à mécanisme hallucinatoire auditif et visuel, et un syndrome dissociatif. Une modification du traitement par ajout d'*Amisulpride* à 800 puis 1200 mg/jour ne suffit pas à apaiser la crise de manière ambulatoire et la patiente doit être ré hospitalisée en soins libres au CHS.

Réinstauration d'un traitement retard à cette période, au printemps 2011 ; par *Haldol décanoas®* à 300 mg/3 semaines, en association à un traitement sédatif par *Lévomépromazine (Nozinan®) 300 mg/jour* et *Clonazépam (Rivotril®) 7mg/jour*.

Par la suite on est amené à introduire de la *Loxapine (Loxapac®)*, à la place du *Nozinan®*, pour potentialiser l'effet anti productif du traitement. Parallèlement, en prévention des mesures limitant la prescription du *Rivotril®* aux pédiatres et aux neurologues, on le remplace en fin d'année 2011 par du *Diazepam (Valium®)* à 25 mg/jour puis de l'*Oxazépam (Seresta®)* à 150 mg/jour.

Enfin on remplace le *Loxapac®* par du *Tercian®* à 400 mg puis 450 mg/jour ce qui permet d'améliorer les capacités relationnelles de la patiente au sein de son unité d'hospitalisation avec reprise de temps de repas en groupe et sorties de courtes durées. L'état clinique de Mme O demeure cependant instable avec des recrudescences délirantes et anxieuses constatées à chaque essai de diminution de son traitement sédatif et antipsychotique, ce qui impose des réadaptations thérapeutiques répétées et le recours à des posologies élevées incompatibles avec son retour en FAM en mars 2012 (Olanzapine : 30 mg/jour, Cyamemazine : 450 mg/jour, Halopéridol décanoas : 300 mg/2 semaines puis 600 mg/3 semaines, posologie hors AMM)

- La patiente apparaît apaisée par ce traitement au cours de l'été dernier, elle n'exprime plus d'idées de persécution et parvient à entrer en relation avec son entourage sans réticence, renouant en particulier des liens avec son fils qui poursuit à présent ses études (licence). Son discours est plus cohérent et elle exprime son adhésion aux soins et sa motivation pour retourner vivre dans son logement au FAM. Son comportement lors des permissions et au sein du pavillon permet d'envisager une diminution lentement progressive du traitement par halopéridol, dans la perspective d'autoriser sa sortie d'hospitalisation à moyen terme et la reprise de son suivi ambulatoire.

Ainsi en aout 2012 Mme O bénéficiait du traitement suivant :

- *Cyamemazine : 450 mg/j*
- *Olanzapine : 30 mg/j*
- *Halopéridol décanoas : 300 mg/4 semaines*
- *Oxazepam : 150 mg/j*
- *Mirtazapine :15 mg/j*
- *Zopiclone 7.5 mg au coucher*
- *Forlax 2 sachets/j*

Posologies moyennes :

- Clozapine = 313.8 mg/j, pour une durée de traitement égal à 7.66 années, avec une clozapinémie moyenne égale à 1150.44 µg/l.
- Acide Valproïque = 1147.79 mg/j, sur 8.41 années de traitement continu, avec une dépakinémie moyenne égale à 88.5 mg/l (pour une cible thérapeutique comprise en 50 et 100 mg/l).
- Olanzapine = 30 mg/j, pendant un an
- Teralithe forme libération immédiate = 1264 mg/j pendant 8 ans, avec une lithiémie moyenne égale à 0.57 meq/l pour une cible à 0.5-0.8 meq/l.
- Teralithe LP = 1200 mg/jour, équivalent à 1000 mg/jour de la forme à libération immédiate, pendant 2.66 années, avec une lithiémie moyenne égale à 1.23 meq/l pour une cible à 0.8-1.2 meq/l.
- Cyamemazine = 73.63 mg/jour, sur une période de traitement discontinue de 10.6 années, incluant les périodes de stabilité clinique et les phases de décompensation (Dose moyenne= 356.3 mg/ jours pendant 271 jours si on considère les périodes aigues de la maladie uniquement avec dose  $\geq$  200 mg/j).
- Clonazepam (prescrit essentiellement en phase aigüe) = 5.44 mg/jour.
- Levomépromazine = 150.5 mg/jour, sur 381 jours de traitement discontinu, contemporains des phases de décompensations.
- Halopéridol décanoas = 283 mg/14 jours sur 48 semaines de traitement continu.

Le parcours de soins de Mme O nous apporte des éléments intéressants sur la variation de sensibilité aux traitements psychotropes.

On constate en particulier :

- Des taux plasmatiques de clozapine moyens élevés, supérieurs aux valeurs moyennes retrouvées dans la littérature scientifique pour des posologies équivalentes ou inférieures, associées à des valeurs de norclozapinémies basses (< 60% de la clozapinémie).

Ces surdosages répétés en clozapine, difficiles à rééquilibrer malgré les réadaptations médicamenteuses, étaient associés à des effets indésirables à type de sédation excessive avec chute et traumatisme crânien notamment.

Ainsi on peut supposer, en l'absence d'interactions médicamenteuses ou d'autres facteurs environnementaux détectés, que Mme O présente un ralentissement du métabolisme de la clozapine d'origine génétique.

En revanche on ne peut pas affirmer que Mme O est porteuse d'une mutation entraînant une altération de l'activité enzymatique du CYP1A2 étant donné sa tolérance satisfaisante au traitement par Olanzapine à dose élevée, autre substrat du CYP1A2.

Ces résultats sont en accord avec les données des précédentes études suggérant une augmentation de la sensibilité à la clozapine d'origine multifactorielle chez les individus asiatiques.

- Une sensibilité accrue au lithium avec des valeurs de lithiémie régulièrement supérieures à celles attendues pour des posologies équivalentes [189, 50, 186, 163], associées à une altération rapidement progressive de la fonction rénale de Mme O. Résultats en adéquation avec l'état des connaissances dans le domaine de la pharmacogénétique, notamment sur le plan pharmacodynamique avec l'éventuelle implication d'un variant allélique du gène codant pour le transporteur de la sérotonine (5-HTT).
- La nécessité de recourir à des doses importantes de neuroleptiques et d'anxiolytiques, parfois au-delà des valeurs maximales recommandées, pour obtenir un effet sédatif satisfaisant lors des périodes de décompensation. Données qui sont en contradiction avec les connaissances actuelles concernant la sensibilité des individus asiatiques, à savoir une sensibilité globalement accrue aux neuroleptiques et aux anxiolytiques.

NB : Traitement détaillé de Mme O. figurant en annexe 6.

## **Cas clinique N°2 : Mlle B. 28 ANS**

**Origine : coréenne.**

**Diagnostic : trouble bipolaire de type 1.**

**Traitement actuel :**

- Aripiprazole (Abilify®) 30 mg/jour
- Quétiapine (Xeroquel®) 1100 mg/jour
- Levomépromazine (Nozinan®) 100 mg/jour
- Heptaminol (Heptamyl®) 3 cp/jour
- Diazépam (Valium®) 5 mg/jour

### **Biographie et mode de vie**

Mlle B. est une jeune femme d'origine coréenne née en 1982.

Issue d'une fratrie de deux enfants, elle a une sœur aînée née en 1981. Suite aux décès de leur père par suicide et de leur mère dans un incendie, Mlle B. et sa sœur ont été accueillies dans un orphelinat en Corée, au sein duquel leurs conditions de vie étaient précaires selon leurs souvenirs.

Elles ont quitté la Corée ensemble en 1986, adoptées par un couple français installé en région Rhône Alpes.

Mlle B. a suivi une scolarité normale jusqu'à l'obtention du baccalauréat en 2001, malgré la précocité de sa maladie bipolaire qui se déclare vers 12-13 ans par un accès maniaque bruyant succédant à une année de dépression non diagnostiquée.

Ensuite Mlle B. s'est inscrite en 1ère année de faculté de sciences mais sa fragilité thymique avec des hospitalisations répétées ne lui a pas permis de s'investir dans ses études.

Tentative d'inscription en 1ère année universitaire qu'elle a renouvelé à six reprises avant de renoncer aux études supérieures, pour s'engager dans la vie active.

Elle travaille ainsi depuis 2007 comme femme de ménage pour la municipalité ou aux domiciles de particuliers. De plus pour compléter son autonomisation, elle a passé le permis de conduire avec succès en 2010.

Elle bénéficie par ailleurs d'une mesure de curatelle. Célibataire, sans enfant, Mlle B. vivait, jusqu'à l'hospitalisation actuelle, dans une habitation mitoyenne à celle de ses parents.

### **Antécédents (ATCD) psychiatriques personnels :**

- Première décompensation d'un trouble bipolaire précoce à l'âge de treize ans (1995), épisode maniaque inaugural ayant nécessité une hospitalisation en service de pédopsychiatrie et la mise en place d'un traitement thymorégulateur initialement par



Carbamazépine (Tegretol®), efficace sur le plan de la stabilisation de l'humeur mais remplacé par du Valpromide (Depamide®) suite à la survenue d'une intolérance hématologique avec agranulocytose. Début du suivi ambulatoire en pédopsychiatrie par la suite.

- En 1997-98 : plusieurs hospitalisations de courtes durées en pédopsychiatrie.
- Ré hospitalisation en pédopsychiatrie en 1999 pour récurrence maniaque, traitement aigu par Valpromide 600 mg/jour et **Loxapine 6 ampoules de 50 mg/jour**.
- Passage de relais pour le suivi ambulatoire, assuré par la clinique universitaire de sa région à partir de 1999 et modification du traitement de fond stabilisateur de l'humeur avec arrêt du Valpromide, remplacé par du lithium à libération prolongée (Teralithe LP 1000 mg/jour) associé à de l'Halopéridol (5mg/jour).
- Hospitalisation à la demande d'un tiers (HDT) en 2001 en service adulte de l'hôpital psychiatrique (CHS), pour une nouvelle décompensation maniaque. Au cours de cette hospitalisation Mlle B. a présenté une résistance au traitement avec agitation et troubles du comportement à tonalité maniaque persistants, nécessitant une mesure de contention associée à une majoration du traitement par :
  - ➔ Teralithe LP 400 mg = 1.5 cp/jour à son entrée augmentée à 2 puis 2.5 cp/jour sous surveillance de la lithiémie initialement en deçà de la zone thérapeutique
  - ➔ Valpromide 300 mg = 3 cp/jour
  - ➔ Clonazépan
  - ➔ Lepticur 10mg = 1cp/jour
- Rechute maniaque en août 2001 et ré hospitalisation en HDT au CHS, on note alors un syndrome délirant majeur congruent à l'humeur et on modifie à nouveau le traitement :
  - ➔ Teralithe 250 mg = 2 cp matin et 1 cp soir, avec une lithiémie satisfaisante
  - ➔ **Zuclopthéxol 2 % (Clopixol®) = 25 gouttes, 4 fois par jour**
  - ➔ **Clonazépan (Rivotril®) = 20 gouttes soit 2 mg, 4 fois par jour**
  - ➔ Heptaminol (Heptamyl®) = 30 gouttes, 3 fois par jour
  - ➔ Bipéridène (Akineton®) LP 4mg = 1cp matin, devant l'apparition de tremblements gênants.

Puis on effectue un switch du lithium pour l'Acide Valproïque (Depakote®) à 1500 mg par jour. Un premier essai de diminution du traitement sédatif au cours de l'hospitalisation entraîne une recrudescence de l'agitation, contraignant au maintien de fortes doses de neuroleptique sédatif et de benzodiazépine jusqu'à sa sortie fin août 2001 avec reprise du suivi à la clinique universitaire.

Son inscription à la fac pour la rentrée universitaire de 2001-2002 peut être identifiée comme facteur de stress favorisant ses décompensations à répétition dans ce contexte de fragilité thymique.

- Ré hospitalisation en HDT en septembre 2001 pour une troisième décompensation maniaque en l'espace de deux mois.

Hospitalisation prolongée et difficile qui sera marquée par des fluctuations de la thymie et des adaptations posologiques multiples visant à obtenir une stabilisation de l'humeur et de l'apaisement psychique.

Traitement d'attaque : Acide Valproïque (Depakote®) : 2000 mg/jour

Hydroxyzine (Atarax®) : 300 mg/jour

Zuclopendixol 2 % (Clonixol®) : 70 mg/jour

Olanzapine (Zyprexa®) : 10 mg le matin.

La persistance d'une labilité de l'humeur durant cette période avec émergence d'une symptomatologie dépressive puis recrudescence maniaque avec troubles du comportement majeurs nécessitent une mesure d'isolement provisoire et l'augmentation du Zuclopendixol jusqu'à 120 mg/jour.

L'inefficacité du traitement par Olanzapine conduit à son interruption en octobre 2001, puis l'apparition d'une thrombopénie sous Acide Valproïque contraint à la reprise du lithium en novembre 2001 à doses progressivement croissantes jusqu'à l'obtention d'une amélioration clinique et d'une lithiémie efficace. Ainsi on augmente les posologies jusqu'à 1000 mg/jour avec des lithiémies situées à 0.72 (20/12/2001) puis 0.95 meq/litre (16/01/2002), avant de constater une élévation à 1.15 meq/L en avril 2002 conduisant à une réduction de la posologie à 800 mg/jour de TERALITHE LP permettant de maintenir la normalisation de l'humeur.

Parallèlement on doit majorer le traitement sédatif par **Zuclopendixol à 150 mg/jour.**

*Sur le plan des effets secondaires on observe alors des tremblements fins des extrémités et des troubles de l'accommodation.*

C'est au cours de cette hospitalisation que Mlle B. est la victime d'abus sexuels, subis de la part d'un membre du personnel soignant de nuit, de 30 ans son aîné. Traumatisme qu'elle évoquera régulièrement par la suite lors de ses périodes de décompensations psychiques.

L'hospitalisation se poursuit jusqu'en juillet 2002 sur le mode d'une hospitalisation de nuit au CHS, associée à une prise en charge en hôpital de jour à la clinique universitaire 5 jours par semaine, Mlle B. séjournant chaque week-end chez ses parents. Les difficultés relationnelles signalées avec sa sœur aînée, revenue d'un séjour en Ecosse pour la poursuite de ses études, vont alors représenter un important

facteur de stress pour notre patiente, mais la stabilisation de son état psychique consolidée par l'étayage de sa prise en charge autorise sa sortie définitive d'hospitalisation en juillet 2002, avec inscription en DUT de Chimie et retour au foyer parental parallèlement à la poursuite de son suivi en hospitalisation de semaine au sein de la clinique universitaire.

- Hospitalisation au CHS en HDT en janvier 2006 pour nouvelle décompensation maniaque dont l'intensité rendra nécessaire l'isolement de Mlle B. en chambre d'apaisement pendant plusieurs semaines. La fin de cette hospitalisation se fera de manière progressive avec instauration d'une hospitalisation de jour à partir d'août 2006 puis suivi ambulatoire complet sur le CMP de secteur dès octobre 2006.

Le traitement de fond de Mlle B. est alors : Lithium LP 1000 mg le soir

Acide Valproïque 1000 mg/jour

Olanzapine 10 mg le matin

Cette période de suivi ambulatoire sera l'occasion de travailler avec Mlle B. sur la problématique de son projet scolaire, l'incertitude et les déceptions à répétition qui y sont liés représentant autant de facteurs de décompensation potentiels. En effet depuis l'obtention de son bac en 2001, Mlle B. s'est inscrite à 6 reprises en 1<sup>ère</sup> année de faculté sans parvenir à suivre le programme imposé du fait des multiples décompensations thymiques dont elle a souffert.

Elle finira ainsi au terme d'une réflexion douloureuse, mais non sans un certain soulagement, par renoncer à son désir de poursuivre des études supérieures et pourra alors commencer à envisager une autonomisation passant par la recherche d'un emploi.

- Hospitalisation au CHS en service libre en juillet 2007 pour une décompensation thymique à tonalité maniaque, traitée par une majoration du TERALITHE LP à 1200 mg/jour, initialement associé à un traitement sédatif par Cyamemazine (Tercian®) et Clonazepam (Rivotril®).

Sortie de façon progressive autorisée par la mise en place d'une hospitalisation de jour au CHS, dont la fréquence est diminuée prudemment permettant à Mlle B. de rencontrer en consultations le médecin psychiatre et la psychologue du service. Ce suivi psychiatrique s'accompagne d'une prise en charge parallèle sur le CMP de son secteur et de visites à domicile hebdomadaires de son infirmière référente.

Au cours de cette période de stabilité psychique, entre juillet 2007 et janvier 2011, Mlle B. organise ainsi son temps entre les soins en HDJ et au CMP, ainsi que son travail comme employée de ménage municipale et aux domiciles de particuliers. Elle est alors domiciliée dans une maison mitoyenne à celle de ses parents, entretenant des rapports souvent conflictuels avec ces derniers.

### **ATCD Familiaux :**

- Père biologique souffrant de schizophrénie, décédé par suicide
- Sœur biologique présentant un trouble de la personnalité de type borderline.

### **Anamnèse récente**

Au cours de son suivi en HDJ au CHS et en consultations au CMP, on constate en début d'année 2011 une symptomatologie évocatrice d'une nouvelle décompensation maniaque à type de désinhibition comportementale, tachypsychie, théâtralisme, présentation extravagante, irritabilité excessive et excitabilité, insomnie partielle.

On pose alors l'indication d'une hospitalisation complète au CHS afin de normaliser l'humeur de Mlle B., en service libre (SL) initialement, puis en soins à la demande d'un tiers (SDT) du fait de l'aggravation progressive de son état clinique avec opposition aux soins et troubles du comportement mettant en péril la poursuite de ses soins ainsi que son intégrité physique et psychique.

Une lithiémie de contrôle effectuée au début de l'hospitalisation retrouve une valeur conforme, signant une bonne observance de Mlle B. de son traitement stabilisateur de l'humeur.

A son admission Mlle B présente un trouble modéré de l'humeur, à tonalité hypomaniaque, et bénéficie d'une majoration de son traitement par l'association :

- Lithium LP 400 : 3 cp le soir
- Cyamemazine : 50mg matin, midi et soir
- Clonazepam : 2 mg matin, midi et soir.

Réajustement thérapeutique qui permet d'obtenir un apaisement psychique transitoire, puis la patiente apparaît ambivalente par rapport aux soins, dans des tentatives de manipulations et de clivage de l'équipe soignante. Elle entreprend une relation avec un autre patient de l'unité et exprime une remise en cause du cadre et des provocations, nous expliquant notamment avoir volontairement favorisé une nouvelle décompensation de son trouble bipolaire en se privant de sommeil au cours de permissions pour poursuivre sa relation sentimentale. On retrouve alors une symptomatologie évocatrice d'un épisode à tonalité maniaque avec désinhibition, exaltation, logorrhée, passages du coq à l'âne, agressivité, mépris et idées de grandeur qui impose une transformation de son mode d'hospitalisation de SL en HDT (puis SDT) et une période d'isolement thérapeutique avec majoration du traitement sédatif. Les semaines suivantes sont marquées par une amélioration lentement progressive de l'humeur de Mlle B., qui reste dans une revendication permanente par rapport à sa prise en charge et dans des difficultés de gestion des relations interpersonnelles.

La dégradation de sa fonction rénale nous contraint au cours de l'été 2011 à interrompre le traitement par Lithium, remplacé par de l'Aripiprazole à visée thymorégulatrice.

Ultérieurement nous constatons que chaque tentative de diminution du traitement sédatif encouragée par la stabilisation de son humeur, provoque une recrudescence symptomatique sur un versant dépressif ou maniaque.

La numération de formule sanguine de base de la patiente contre-indique par ailleurs la prescription de la Clozapine, du fait d'un nombre absolu de leucocytes régulièrement inférieurs à 1800/ml.

On doit ainsi poursuivre l'hospitalisation au long cours devant la multiplicité des décompensations thymiques constatées. En effet l'humeur de Mlle B. demeure très instable, avec des phases de normothymie réduites à quelques semaines entravant son engagement dans un projet de sortie cohérent. Confrontés à la pharmacorésistance et à l'intolérance médicamenteuse récurrentes dans la prise en charge de Mlle B., nous faisons appel à l'unité de traitement biologique du CHU qui retient l'indication d'un traitement par rTMS (stimulation magnétique transcranienne répétée) dans l'objectif de stabiliser son humeur au long cours et inscrit la patiente sur sa liste d'attente.

Enfin, face à l'inefficacité du traitement thymorégulateur associant Valproate et Aripiprazole dans le maintien d'une stabilité psychique prolongée, nous introduisons un traitement par Quétiapine à doses progressivement croissantes à partir de décembre 2011. Le Valproate, par ailleurs mal toléré par la patiente du fait d'une perte de cheveux importante est interrompu.

On assiste alors à une fluctuation persistante de l'humeur de Mlle B. jusqu'au printemps 2012. Puis quelques semaines après l'augmentation de la **quétiapine à 1100 mg/jour** on peut noter une normalisation prolongée de son humeur, la patiente présente une adhésion satisfaisante aux soins, et un comportement constamment adapté.

Nous considérons alors qu'il apparaît nécessaire d'encourager et d'accompagner Mlle B. dans un projet de réinsertion progressive dans la vie civile. Pour cela il est nécessaire de lui faire bénéficier de temps de permission prolongés à l'extérieur de l'hôpital, élargissement du cadre de soins entravés par les directives de la nouvelle loi du 5 juillet 2011. Nous devons demander une levée de son hospitalisation sous contrainte fin avril 2012, afin d'aller dans le sens du soin et de favoriser l'émergence d'un projet de sortie.

Depuis Mlle B. conserve une euthymie stable, elle demeure toujours hospitalisée à temps complet, mais dans une alliance thérapeutique de qualité et une participation active à son projet de sortie, qui passe selon son souhait par la recherche d'un appartement indépendant dans la région.

Surveillance pondérale :

2006 = 56-57 kg

2007 = 60-65 kg

2008 = 56 kg

2011 = 55-57 kg

Posologies moyennes, sur la période de suivi sur le secteur de juillet 2001 à juillet 2002, puis de février 2006 à ce jour :

- Teralithe LP 400 mg = 996.9 mg/jour, pour une durée de traitement discontinu totale de 9.9 années. Lithiémie moyenne = 0.95 meq/l (normes comprise entre 0.8 et 1.2 meq/l).
- Acide valproïque = 891.4 mg/jour, pour un traitement discontinu sur 2.72 années au total. Dépakinémie moyenne = 74.2 mg/l (cible thérapeutique = 50-100 mg/l). Métabolisé par le CYP 2C9.
- Quétiapine = 975.3 mg/j, sur une période de 251 jours de traitement continu à dose progressivement croissante, avec une dose efficace sur le plan de la stabilisation de l'humeur apparemment située à 1100 mg/jour, au-delà des recommandations. Métabolisée par le CYP 3A4.
- Clonazépan = 3.1 mg/jour en moyenne sur 78 semaines de traitement discontinu. Métabolisme assuré par le CYP 3A4.
- Levomépromazine = 262 mg/jour en moyenne sur 42 semaines de traitement. Métabolisme assuré par le CYP 3A4.
- Aripiprazole = 30 mg/jour, sachant que son métabolisme est assuré par les CYP 3A4 et 2D6.
- Zuclopthéxol = 107.7 mg/jour, sur une période de traitement continue connue de 44.7 semaines. Métabolisme assuré par le CYP 2D6.

En résumé l'histoire clinique de Mlle B sur le plan pharmacologique met en évidence :

- La nécessité de recourir à des doses élevées de neuroleptiques et de benzodiazépines, substrats du CYP 3A4, afin d'obtenir un apaisement psychique satisfaisant lors de ses périodes de décompensations de l'humeur sur un versant maniaque. De même la stabilisation actuelle de sa pathologie repose sur la prescription de Quétiapine, autre substrat du CYP3A4 à la dose de 1100 mg/jour, supérieure à la posologie maximale recommandée.

Ainsi on peut supposer que Mlle B présente une augmentation de l'activité enzymatique de son CYP3A4 d'origine génétique.

- Une sensibilité accrue au lithium avec des valeurs de lithiémies élevées, supérieures à celles attendues pour des posologies équivalentes (calculées par la méthode d'Abou-Auda et les formules probabilistes de Zetin et Yukawa, figurant en annexe 11 [189, 50, 186]) et une altération rapidement progressive de la fonction rénale.
- La prescription de doses élevées de zuclopenthixol (doses moyennes recommandées comprises entre 50 et 100 mg/jour < dose moyenne constatée chez Mlle B. = 107 mg/jour), substrat du CYP2D6.
  - Constatations qui nous amèneront à émettre des hypothèses sur l'origine du profil de sensibilité de Mlle B. dans la partie suivante de discussion.

NB : Traitement détaillé de Mlle B. figurant en **annexe 7.**

### **Cas clinique N°3 : Mlle L, 25 ans.**

**Origine : chinoise**

**Diagnostic : trouble bipolaire de type I**

**Traitement actuel :**

- Olanzapine 20 mg/jour
- Teralithe LP 800 mg/jour
- Lévomépromazine 300 mg/jour
- Clonazépam 2 mg/jour.

\*ATCD psychiatriques personnels : 0

\*ATCD médico-chirurgicaux personnels : 0

\*ATCD familiaux : 0

#### **\*Biographie et mode de vie**

Fille unique, originaire de Chine, Mlle L. est arrivée en France en 2005 pour poursuivre ses études de commerce.

Entre 2005 et 2007, Mlle L est inscrite en école privée de langues à Grenoble.

Puis en 2007-2008 : 1<sup>ère</sup> année de fac de commerce, en 2008-2009 : 2<sup>ème</sup> année de fac de commerce qu'elle redouble en 2009-2010.

Au cours des premières années de son séjour en France, les parents de Mlle L lui apportent leur aide financière et elle loge dans un studio étudiant, puis devant la diminution de l'aide parentale, elle est contrainte de s'installer de 2007 à 2009 chez une personne âgée qui l'accueille en échange de services à domicile (aide pour le ménage et les gestes de la vie quotidienne).

Mlle L est installée depuis 2009 dans un appartement qu'elle finance grâce à un emploi à temps partiel dans un restaurant chinois et à la perception des allocations pour le logement.

Elle n'a pas de famille en France et se trouve très isolée sur le plan social.

#### **\*Anamnèse**

Depuis janvier 2010, et la survenue de difficultés financières en rapport avec un défaut de perception de ses allocations, Mlle L présente des troubles du comportement d'aggravation progressive :

- Diminution du temps de sommeil, sans fatigue, et réduction de l'appétit



- Augmentation de l'activité orientée vers un but, en l'occurrence revendications pluriquotidiennes à la caisse d'allocations familiales n'étant limitées ni par les explications répétées des assistantes sociales rencontrées, ni par la distance de plusieurs kilomètres parcourus à la marche.
- Irritabilité excessive et généralisée.
- Installation d'un délire passionnel concernant un ami rencontré à son arrivée en France et désigné comme son unique personne de confiance et son futur compagnon, bien que ce dernier lui ai déjà explicité son refus à plusieurs reprises, notamment après qu'elle se soit rendue chez lui en station de sports d'hiver à l'improviste et à pied.
- Développement d'un délire de persécution désignant son propriétaire, ses voisins et l'administration dans son ensemble, avec une conviction inébranlable d'être la victime de personnages malfaisants et hétéro-agressivité consécutive allant crescendo.
- Ainsi en juin 2010, Mlle L se montrant particulièrement menaçante envers son propriétaire, celui-ci contacte SOS médecins et elle est transférée au CHS en HDT, après la prescription d'un traitement sédatif injectable par : Diazépam (VALIUM®) 10mg (1 ampoule) et Cyamémazine (TERCIAN®) 50mg (1 ampoule) par voie intramusculaire (IM).

**\* Déroulement de l'hospitalisation**

- A son arrivée au centre hospitalier spécialisé (CHS), la patiente se présente hostile, réticente, irritable, elle attaque en quelque sorte son interlocuteur.

Elle s'exprime de façon sthénique.

Son discours est logorrhéique, impénétrable, dévoilant une tachypsychie et une psychorigidité.

Le déni des troubles psychiques et comportementaux est massif.

Le délire de persécution est marqué, à mécanismes interprétatifs et intuitifs, systématisé, centré sur ses difficultés financières et relationnelles, l'adhésion y est totale.

Ainsi le diagnostique initialement retenu est celui d'un *trouble de l'humeur à tonalité maniaque, associé à des éléments délirants*.

On relève également un *trouble de l'adaptation* chez cette jeune femme chinoise isolée sur le plan socio-familial et acceptant avec difficultés les normes de la culture française qu'elle juge trop permissive.

On instaure un traitement par :

- Olanzapine (ZYPREXA VT®) 20mg/jour, à visée thymorégulatrice et anti-psychothotique,
- Clonazépam (RIVOTRIL®) 1,5 mg/jour à visée anxiolytique,
- Zopiclone (IMOVANE®) 7,5 mg au coucher à visée hypnotique.

- Après une semaine d'hospitalisation, et son transfert dans notre unité, Mlle L présente un apaisement psychique apparent ainsi qu'une compliance aux soins, malgré l'expression d'une incompréhension totale par rapport au motif de son hospitalisation avec victimisation inébranlable, anxiété importante et instabilité psycho-motrice justifiant la majoration de son traitement sédatif par RIVOTRIL® à 3 mg puis 6 mg/jour, en association à la Cyamémazine (TERCIAN®) à 40 mg/jour, avec une bonne tolérance.

- Après 13 jours d'hospitalisation, Mlle L présente une agitation psycho-motrice d'aggravation rapidement progressive, une remise en cause virulente des soins avec propos menaçants, orduriers à l'encontre du personnel soignant.

Elle exprime alors une recrudescence de son syndrome délirant de persécution, évoquant notamment sa mise sous écoute depuis le domicile de la personne âgée chez laquelle elle séjournait en 2007-2009, jusqu'à son logement actuel.

On identifie un risque majeur de passage à l'acte hétéro-agressif et de fugue, nécessitant une mesure d'isolement provisoire et l'adaptation de son traitement sédatif avec introduction de Lévomepromazine (NOZINAN®) 150 mg/jour, puis 300 mg/jour compte tenu de l'inefficacité de la posologie initiale sur l'excitation psychomotrice et l'agressivité de la patiente qui émet alors des menaces de passage à l'acte suicidaire.

- Cette prise en charge permet d'obtenir un apaisement psychique relatif avec amélioration du délire de persécution. On note la persistance des troubles de l'humeur, désormais au premier plan, représentés par un contact familial, inadapté, une désinhibition sexuelle, une fuite des idées et une irritabilité fluctuante, en réponse à une incapacité à différer ses demandes incessantes auprès du personnel.

On instaure alors un traitement thymorégulateur supplémentaire par TERALITHE LP 400 mg, après en avoir éliminé les contre-indications par un bilan pré-thérapeutique, à doses progressivement croissantes sous surveillance de la lithiémie.

On constate ainsi une amélioration des troubles comportementaux qui se stabilise après 6 semaines de traitement par TERALITHE et l'obtention d'une lithiémie efficace (0.91 meq/L le 4/08/10 puis 0.85 meq/L le 18/08/10), sous TERALITHE LP 400 mg : 2 cp le soir, associé au traitement neuroleptique et anxiolytique maintenu à dose minimale efficace soit NOZINAN® 350 mg/jour, ZYPREXA®VT 20 mg/jour et RIVOTRIL® 6 mg/jour.

La tolérance clinico-biologique au traitement demeure satisfaisante tout au long de l'hospitalisation, il n'est pas constaté d'effets secondaires en dehors d'un épisode unique d'hypotension à l'instauration du Tercian® et une prise de poids de 8 kg.

- Le comportement plus calme de la patiente, et sa meilleure adhésion aux soins, avec notamment une participation active et régulière aux activités thérapeutiques, autorise un élargissement de ses consignes et une diminution prudente du traitement par benzodiazépines.

Les préoccupations de Mlle L au cours des dernières semaines d'hospitalisation sont centrées sur l'échéance de son titre de séjour, prévue fin septembre 2010 et la précarité de sa situation sociale ; elle va alors démontrer à nouveau son incapacité dans la résolution de problèmes de façon adaptée, cherchant successivement à se pacser avec plusieurs patients du service, ou à se faire « adopter » par une famille d'accueil, pour pouvoir demeurer en France.

- En effet la fragilité psychique actuelle de Mlle L ne l'autorisant pas à poursuivre ses études ou à pratiquer une activité professionnelle, elle ne dispose plus de la possibilité de séjourner en France. Notons par ailleurs que sur le plan légal, pour qu'un patient étranger puisse bénéficier d'une carte de séjour au titre de son affection médicale, il faut que son état nécessite des soins inaccessibles dans son pays d'origine ; hors la Chine dispose des thérapeutiques psychiatriques équivalentes à celles de l'occident.

Nous convenons donc avec Mlle L de l'accompagner dans son projet de retour en Chine dans son environnement familial.

Nous prenons contact avec ses parents au cours d'un entretien téléphonique, en présence d'une interprète et de la patiente, et organisons ses modalités de sortie, un courrier médical adressé au médecin traitant de la famille, rédigé en langue chinoise lui est remis.

Levée de l'HDT et sortie définitive avec retour en Chine au sein de son foyer familial fin septembre 2010.

	23/07	27/07	29/07	4/08	18/08	4/09	11/09	18/09
Posologies de Teralithe LP400(mg/j)	400	600	800	800	800			
Lithiémie (normes : 0.8-1.2 meq/l)	0.4	0.65	0.48	0.91	0.85			
Poids (kg)	45	46			48	51	52	53
Créatinine plasmatique	50 mol/l							

Ordonnance de sortie : QSP 1mois

Olanzapine (ZYPREXA®) VT 10 mg : 1 cp matin et soir

Lithium (TERALITHE LP®) 400 mg : 2 cp le soir

Lévomépromazine (NOZINAN®) 100 mg : 1 cp matin midi et soir

Clonazepam (RIVOTRIL®) 2 mg : 0,5 cp matin et soir

- Nous recevrons, quelques semaines après sa sortie, un mail de Mlle L nous confirmant le bon déroulement de son retour en Chine auprès de sa famille.

Posologies moyennes de Mlle L. durant son hospitalisation (85 jours), dont le poids moyen est égal à 49.2 kg :

- Olanzapine = 20 mg/jour pendant 85 jours, métabolisme assuré par le CYP 1A2.
- Clonazepam = 5.4235 mg/jour sur 85 jours, en sachant que son métabolisme est assuré par le CYP 3A4.
- Levomepromazine = 326,7123 mg/jour sur 73 jours, métabolisme par le CYP 3A4.
- Zopiclone = 7.5 mg/jour pendant 75 jours, métabolisme assuré par les CYP 2C8 et 3A4.
- Teralithe LP 400 dose efficace = 800 mg/jour avec lithiémie égale à 0.88 meq/L.

On remarque ainsi sur le plan pharmacologique que la prise en charge de Mlle L. a nécessité :

- L'utilisation de posologies moindres de lithium pour obtenir une lithiémie efficace rejoint les données de la littérature sur la sensibilité accrue au lithium dans la population asiatique.
- La prescription de doses élevées de Clonazepam et de Lévomépromazine (d'autant plus supérieures aux posologies moyennes recommandées rapportées au poids de la patiente), substrats du CYP 3A4, ce qui suggère qu'elle posséderait une majoration de la capacité métabolique de cette enzyme d'origine génétique.
- Aucune interaction médicamenteuse notable, susceptible de modifier l'activité de la famille des CYP 450, n'est retrouvée dans le traitement de la patiente.
- Profil individuel de réponse aux traitements psychotropes dont nous envisagerons les origines génétiques éventuelles dans la troisième partie de notre travail.

NB : Traitement détaillé de Mlle L. figurant en **annexe 8.**

## **Cas clinique N°4 : Mlle DA. 25 ans**

**Origine : Surinam**

**Diagnostic : schizophrénie paranoïde**

**Traitement actuel :**

- Clozapine (Leponex®) 100 mg le soir
- Lévomépromazine (Nozinan®) 25 mg le soir et 25 mg supplémentaire si besoin.

### **Mode de vie et biographie**

Mlle DA est née au Surinam\* en 1986 et s'est installée en France métropolitaine avec sa famille en 1999.

C'est une jeune femme aux teint « café au lait » et aux yeux bridés, caractéristiques du phénotype amérindien.

Son père est ouvrier, il est d'origine créole et suédoise.

Sa mère est femme au foyer, d'origine amérindienne.

Mlle DA a un frère cadet et deux demi-sœurs, issues de la première union de sa mère, toutes deux mariées à l'heure actuelle et vivant respectivement en Espagne et dans la région Rhône Alpes.

Parcours scolaire ordinaire jusqu'au baccalauréat, puis inscription en faculté de LEA (langues étrangères appliquées) à Lyon en 2005-2006, mais abandon de cette formation en fin de première année. La patiente part vivre à Toulouse l'année suivante pour suivre un BTS en commerce international, mais l'émergence de ses troubles psychiques à cette époque ne lui permet pas de poursuivre ses études et elle revient s'installer chez ses parents en Isère en janvier 2007.

Déménagement de la famille dans la Drome en juillet 2010.

*\*Rappel historique sur le SURINAME : (ancienne «Guyane néerlandaise»)*

*Colonie britannique puis néerlandaise (échangée contre la Nouvelle-Amsterdam, future New York), le Surinam est le seul pays néerlandophone (indépendant) du continent américain. Sans rapport culturel (comme la Guyana) avec les pays hispanophones et lusophones sud-américains, une étude ethnologique du pays révèle des surprises. L'arrivée massive d'immigrants asiatiques et africains dans les Guyanes au XIXe siècle, notamment en provenance d'Inde, explique la forte proportion d'Indo-Pakistanaïens dans le pays, majoritaires avec 38 % (à peu près 170 000 individus, le pays étant peu peuplé à cause de la forêt amazonienne et du départ d'environ 100 000 Surinamiens vers les Pays-Bas à l'indépendance du pays, soucieux de conserver la nationalité néerlandaise) de la population. Les Créoles (d'origine à*

*la fois africaine et amérindienne) représentent 31 % des Surinamiens. Les Indonésiens javanais forment 15 % de la population, puisque l'Indonésie était une colonie néerlandaise et un pays sud-américain néerlandophone en a attiré certains. Les Noirs africains, descendants des esclaves qui s'étaient enfuis en migrant vers l'intérieur des terres, forment 10 % de la population. Les Amérindiens, réduits à l'état de minorité comme en Guyana, et qui étaient autrefois majoritaires, ne représentent plus que 3 % de la population, soit à peine plus de 13 000 individus. Les Chinois, arrivés avec les autres Asiatiques, forment une petite minorité (2 %) ; et les Blancs d'origine européenne sont rares (1 %, soit moins de 5 000 individus).*

### **Histoire de la maladie**

Les premiers troubles psychiques apparaissent progressivement lorsque Mlle DA est âgée de 20 ans et entraînent une interruption de ses études supérieures.

Un suivi psychiatrique est initié en 2008, devant l'aggravation progressive de ses troubles psychotiques, à 22 ans, et la patiente est alors traitée par Olanzapine (Zyprexa®) 10 mg/jour, Cyamemazine (Tercian®) 25 mg/jour et Alprazolam (Xanax®) 0.5 mg/jour.

La patiente et sa famille expriment dès lors leur réticence envers la thérapeutique médicamenteuse occidentale, du fait de leur origine culturelle notamment, et demeurent dans une minimisation de la maladie. De plus, la tolérance au traitement n'est pas satisfaisante et occasionne une prise de poids importante (+ 15 kgs). Ses défauts d'observance récurrents conduisent ainsi Mlle DA à une décompensation psychotique aigüe avec une première hospitalisation en milieu spécialisé en début d'année 2009, et ce malgré les tentatives de réadaptations ambulatoires de son traitement par l'adjonction de neuroleptique classique par Amisulpride (Solian®) à la posologie de 200 puis 400 mg/jour. Le diagnostic de schizophrénie paranoïde est établi. La sortie est demandée par ses parents et sa mère interrompt son activité professionnelle pour s'occuper de sa fille à temps complet. L'ordonnance de sortie comprend alors une association :

- Olanzapine (Zyprexa®) 20 mg/jour
- Clorazepate (Tranxène®)
- Méprobamate (Mepronizine®).

Quelques semaines après cette sortie d'hospitalisation, Mlle DA présente une recrudescence délirante majeure avec un syndrome d'automatisme mental qui la conduit à commettre sa première tentative de suicide par déféstration en mai 2009 avec fracture du bassin et de la colonne vertébrale, nécessitant un séjour de six mois en service de rééducation.

Elle est suivie en psychiatrie libérale à partir de novembre 2009 et de sa sortie de rééducation et traitée à ce moment par :

- Clomipramine 50 mg
- Olanzapine 10 mg

- Hydroxyzine 50 mg
- Cyamemazine 25 mg
- Zopiclone 3.75 mg.

La jeune femme pèse alors 82 kg, tandis que son poids habituel, à savoir avant l'introduction de toute thérapeutique psychotrope était de 59 kg.

Son médecin réadapte progressivement son traitement, de sorte qu'en mai 2010 elle est traitée par :

- Olanzapine 5 mg
- Paroxetine 20 mg
- Hydroxyzine 25 mg.

Suite au déménagement de la famille en juillet 2010, Mlle DA subit une nouvelle altération de son état psychique, partiellement réversible sous la majoration du traitement par Olanzapine à 7.5 mg/jour. De plus son poids ne cesse d'augmenter, égal à 90 kg à l'été 2010, si bien que la patiente demande une interruption de tout traitement antipsychotique, avec l'appui de sa famille, à partir de mars 2011.

Il est alors constaté une dégradation progressive de l'état psychique de Mlle DA. avec recrudescence de la symptomatologie psychotique associée à des troubles du comportement imposant une réadaptation thérapeutique par Olanzapine 20 mg/jour associé au Lorazepam ; puis une hospitalisation en urgence au centre hospitalier spécialisé (CHS) de la Drome fin août 2011.

Sortie du CHS en septembre 2011 avec comme traitement : Halopéridol 5 mg (2-2-2), Lévomépromazine 100 mg (1/2-1/2-1/2) et Zopiclone 7.5 mg.

Quelques jours après son retour à domicile, Mlle DA exprime une altération de son humeur avec idées suicidaires et commet une tentative de suicide par défénéstration du quatrième étage (12 mètres).

Elle est prise en charge initialement au CH de Valence, puis transférée au CHU de Grenoble pour traitement d'un polytraumatisme grave avec fractures multiples du bassin, fractures costales avec hémopneumothorax, contusion pulmonaire hypoxémiante et fractures des membres inférieurs.

Elle bénéficiera alors d'un séjour en réanimation pour syndrome de détresse respiratoire aigüe avec respiration assistée, de chirurgie orthopédique reconstructive et d'une laparotomie exploratrice.

Après la stabilisation de son état hémodynamique, Mlle DA est transférée en orthopédie et le service de la psychiatrie de liaison est sollicité.

Au cours de son premier entretien avec le psychiatre de liaison du CHU, la patiente se présente calme et coopérante, son discours est diffluent et elle évoque un

syndrome délirant à mécanisme hallucinatoire visuel angoissant. Il n'existe pas d'éléments thymiques francs à l'examen.

Compte tenu de ses antécédents de résistance aux précédents traitements antipsychotiques prescrits et de la gravité des troubles comportementaux associés à ses phases successives de décompensation, l'équipe de liaison pose l'indication d'un traitement par CLOZAPINE.

Un soutien par l'infirmière de liaison est instauré au sein du service d'orthopédie et les entretiens infirmiers mettent en évidence un syndrome délirant ancien, non systématisé, à thème de persécution et de mégalomanie, dont les mécanismes apparaissent essentiellement hallucinatoires visuels et acoustico-verbales, auquel la patiente adhère totalement avec une participation affective importante. Elle décrit des monstres malveillants, exprime la conviction délirante d'être chargée d'une mission au service de la protection des autres patients, du bon déroulement des soins, puis perçoit des hallucinations prenant la forme de paroles agressives de la part de sa famille.

Introduction de CLOZAPINE à partir d'octobre 2011, à la dose initiale de 25 mg/jour le soir, augmentée progressivement à 50 mg à J4, 75 mg à J12 puis 100 mg/jour à J21 avec une bonne tolérance clinico-biologique. On conserve de plus une association à la prescription de Lévomépromazine à la dose 50 mg trois fois par jour.

Sur le plan psychique on constate une amélioration rapidement progressive du contact et la régression du syndrome dissociatif depuis la mise en route de la Clozapine.

Le syndrome hallucinatoire diminue parallèlement, la patiente pouvant décrire un apaisement psychique à partir de deux semaines de traitement avec des phénomènes hallucinatoires moins fréquents et moins angoissants qu'elle peut critiquer et mettre à distance. La disparition totale des hallucinations est obtenue après 3 semaines de traitement. Son sommeil, initialement perturbé, se normalise. Les relations intrafamiliales redeviennent harmonieuses suite à l'abrasion du délire de persécution et la patiente comme sa famille se montrent satisfaits par les effets bénéfiques du traitement par Clozapine.

Ensuite l'augmentation du traitement est programmée par palier de 25 mg/semaine jusqu'à la posologie de 200 mg/jour, mais la survenue d'effet indésirable à type d'hypersiallorrhée et l'efficacité satisfaisante du traitement sur le plan psychique justifient le maintien à la posologie de 100 mg/jour avec un dosage de la clozapinémie.

Ainsi on retrouve un taux plasmatique de clozapine égal à 555 puis 400 microgrammes/litre, dans la zone thérapeutique cible avec une posologie quotidienne faible à 100 mg. Confirmation biologique du statut de métaboliseur lent de la clozapine par le CYP 1A2 chez Mlle DA, à mettre en lien avec l'équipement enzymatique spécifique des populations d'origine asiatique.



Compte tenu de l'amélioration satisfaisante de son état psychique et avec l'accord de l'équipe médicale d'orthopédie, Mlle DA est transférée au CH de son département pour poursuivre ses soins de rééducation à proximité de son domicile. Perspective de retour à domicile à court terme qui angoisse la patiente, du fait d'un souhait de quitter le logement où s'est produit le dernier épisode psychotique et la déféstration qu'elle critique de manière adaptée à distance de la crise.

En mars 2012, Mlle DA reprend contact avec son psychiatre libéral habituel.

Elle est à l'époque toujours hospitalisée en service de rééducation à temps plein, et présente un état clinique stable sur le plan psychique, son traitement psychotrope demeurant identique à celui instauré par l'équipe de psychiatrie de liaison de Grenoble, à savoir :

- Clozapine 100 mg : 1 cp le soir
- Lévomépromazine 25 mg : 1 cp le soir + 1 cp SB.

La tolérance et l'observance au traitement sont satisfaisantes.

## **Cas clinique N°5 : MR NVP, 41 ans**

**Origine : Vietnam.**

**Diagnostic : Schizophrénie paranoïde.**

**Traitement actuel : Clozapine 200 mg/jour.**

### **Biographie**

Originaire du Vietnam, Mr NVP vit en France depuis l'âge de 6 ans.

Il est issu d'une fratrie de 5 enfants dont il est le troisième né.

Sa mère est commerçante, et son père garagiste.

Il connaît une scolarité normale jusqu'en classe de seconde, puis s'oriente vers une formation en micro-électronique avec obtention d'un BEP. Il doit interrompre ses études en fin de première année de Bac professionnel à 21 ans suite à l'émergence de troubles psychotiques.

Une reconnaissance Travailleur Handicapé lui est accordée par la COTOREP à 24 ans. Mais Mr NVP présente des difficultés persistantes d'insertion professionnelle, et des échecs répétés lors de stages en entreprise.

Il perçoit l'AAH depuis 1995.

Sa stabilisation clinique l'autorise à reprendre une activité professionnelle comme câbleur, avec maintien du poste dans le même atelier depuis 2005.

Isolé sur le plan social, célibataire, sans enfants, Mr NVP vit seul depuis son départ du domicile familial.

### **Histoire de la maladie**

Début des troubles psychiatriques en 1992 à l'âge de 21 ans et premier contact avec le milieu spécialisé en centre médico-psychologique (CMP), adressé par son médecin traitant.

L'entretien psychiatrique identifie à cette époque des symptômes psychotiques à type d'hallucinations auditives et cénesthésiques évoluant depuis 6 mois et retrouve une consommation de cannabis et d'alcool occasionnelles.

Un traitement antipsychotique est alors institué en février 1993 par :

- Halopéridol (Haldol®) 5 mg/jour
- Pimozide (Orap®) 8 mg le soir
- Lepticur 10 mg le soir.

Un entretien avec le frère du patient permet de mettre en évidence un syndrome délirant à thème de persécution, à mécanismes hallucinatoire auditif et interprétatif, évoluant depuis environ une année. Les symptômes productifs s'associant à une désadaptation sociale avec isolement, repli et apragmatisme.

L'inefficacité du traitement constatée après 2 mois de suivi conduit à la modification thérapeutique suivante en avril 1993 :

- Halopéridol 5 mg/jour
- Amisulpride (Solian®) 600 mg/jour
- Lepticur 10 mg le soir.

On constate alors une amélioration des symptômes avec régression des hallucinations auditives, mais persistance d'hallucinations cénesthésiques et aggravation de la composante négative de la maladie. Son psychiatre réadapte son traitement avec un arrêt de l'Haldol® et initie une prise en charge sociale par une prise de contact avec la mission locale afin de réaliser une évaluation professionnelle.

On note des améliorations transitoire de la motivation et des capacités relationnelles de Mr NVP pendant un trimestre, puis ré aggravation de l'état psychique à partir d'aout 1993, contemporaine d'une rupture de traitement et d'une consommation régulière d'alcool. Le tableau clinique est dominé par un contact réticent, un détachement de la réalité, un déni des troubles et un syndrome délirant hallucinatoire avec troubles du comportement à type d'hétéro agressivité. Emergence en parallèle d'un syndrome d'influence et d'un sentiment de dépersonnalisation. Il est nécessaire de modifier le traitement du patient et compte tenu de l'adhésion fluctuante et ambivalente aux soins on s'oriente dès septembre 1993 vers la prescription d'un antipsychotique d'action prolongée :

- Penfluridol (Semap®) 40 mg/semaine
- Cyamémazine (Tercian®) : 20 mg le soir
- Heptaminol (Heptamyl®) : 3 cp/jour.

Amélioration psychique notable constatée dès la consultation suivante et lors des 6 mois suivants:

le patient se présentant calme, de bon contact, il exprime un apaisement psychique stable, régression et critique des phénomènes hallucinatoires, levée de l'inhibition avec recherche active d'un emploi le confrontant à des échecs récurrents.

Par la suite une détérioration progressive de l'humeur et une recrudescence du ralentissement psychomoteur avec apragmatisme et aboulie, conduit à un arrêt du Semap en mars 1994 :

- Solian® 200 mg : 1-0-1
- Heptamyl® : 1-1-1.

De nouveau Mr NVP interrompt son traitement et refuse de se présenter en consultation, sa famille alerte le CMP sur la récurrence d'une décompensation psychotique avec contact hermétique, étrange, syndrome délirant de persécution à mécanisme hallucinatoire envahissant avec participation affective majeure et tension nerveuse, associé à des troubles du comportement à type d'auto et d'hétéroagressivité, une insomnie.

Dans ce contexte de décompensation psychotique, Mr NVP est hospitalisé pour la première fois en psychiatrie, en service libre, suite à une consultation au CMP en juin 1994 au cours de laquelle le patient critique ses troubles psychiques et accepte l'administration d'un traitement injectable d'action prolongée par :

- Haldol décanoas : 150 mg par voie IM.

A son arrivée au centre hospitalier spécialisé (CHS), le patient se présente sthénique, réticent, il apparaît parasité par des hallucinations psychosensorielles avec attitudes d'écoute et blocage au cours de l'entretien. Il se livre ce même jour à un passage à l'acte agressif en brisant une vitre de l'unité ce qui entraîne une plaie de la main nécessitant son transfert aux urgences chirurgicales. Ses plaies sont partiellement parées et le patient alors opposé aux soins psychiatriques, demande sa sortie contre avis médical du CHU, afin d'éviter un retour au CHS en hospitalisation sous contrainte.

Reprise du suivi mensuel sur le CMP et stabilisation psychique satisfaisante avec :

- Haldol décanoas : 150 mg/4semaines par voie IM

Cependant la disparition des phénomènes hallucinatoires sous traitement laisse la place à un sentiment de vide et une apathie, dépressivité de l'humeur favorisée par ailleurs par une inadaptation au milieu professionnel qui confronte le patient à des échecs récurrents au cours de ses recherches d'emploi et de ses stages de courtes durées. Le sommeil est perturbé par des réveils nocturnes multiples. On fait une demande de Reconnaissance Qualité Travailleur Handicapé (RQTH), accordée par la COTOREP en février 1995 et on modifie le traitement :

- Haldol decanoas : 100 mg/4semaines
- Tercian® : 10 à 20 gouttes le soir
- Akineton® : 1 cp.

Recrudescence des hallucinations auditives en novembre 1995, évoquant un automatisme mental avec jugement et condamnation de ses actes, lui ordonnant de cesser de consommer tabac et alcool, accompagnées à l'époque d'un syndrome dépressif caractérisé nécessitant la modification du traitement de fond :

- Pipotiazine (Piportil L4®) : 100 mg/4 semaines augmenté à 150 mg en décembre, puis 200 mg en janvier 1996
- Paroxétine (Deroxat®) 30 mg le soir.

En **janvier 1996** on constate l'inefficacité du traitement sur le syndrome hallucinatoire, Mr VNP décrivant alors un syndrome d'influence, une dépersonnalisation, entravant son fonctionnement de manière quasi-permanente. Ainsi devant la résistance de la psychose chronique aux traitements par Haldol® puis Piportil® on décide d'instaurer un traitement par **Clozapine (Leponex®)**.

Augmentation progressive de la Clozapine à 250 mg/jour en février, puis 350mg/jour avec une bonne tolérance clinico-biologique et une efficacité satisfaisante : levée de l'apragmatisme permettant un investissement du patient dans le projet de soins global et les démarches d'accompagnement social, demande d'allocation adulte handicapé (AAH), normalisation du sommeil et apaisement psychique avec régression du syndrome délirant.

Fin mars, Mr NVP se plaint d'une asthénie importante avec hypersomnie et de signes digestifs (douleurs abdominales et nausées limitant son alimentation), ce qui conduit à une diminution du Clozapine à 300 mg/jour ; suite à quoi ces effets indésirables disparaissent.

Recrudescence des hallucinations auditives en juillet 1996 justifiant une ré augmentation de la Clozapine à 400 mg/jour.

Son état clinique demeure alors stable pendant près d'un an, avec réinsertion socioprofessionnelle par le biais de stages et de contrats à durée déterminée en intérim.

En juin 1997, à l'âge de 26 ans, Mr NVP est hospitalisé sous contrainte au CHS, en HDT (hospitalisation à la demande d'un tiers) pour la première fois, dans un contexte de décompensation psychotique aigüe avec syndromes dissociatif et délirant importants suite à une rupture de traitement par Clozapine depuis 10 jours.

Il décrit un délire de persécution envahissant avec automatisme mental, responsable d'une angoisse majeure et d'une insomnie.

La reprise du traitement par Clozapine à la dose de 400 mg/jour, permet une amélioration rapidement progressive des troubles psychiques et il quitte l'établissement en sortie d'essai d'HDT avec reprise du suivi au CMP, après une semaine de soins à temps complet.

Par la suite le patient demeure peu compliant aux soins, son observance au traitement par Clozapine est insuffisante. Il se plaint d'effets secondaires gênants à type de sédation et avoue diminuer spontanément la posologie de son antipsychotique de 400 mg à 100 mg/jour. Ainsi on note la persistance des hallucinations psychiques à type de syndrome d'influence et on maintient la mesure de soins ambulatoires sous contrainte. Parallèlement Mr NVP réside toujours chez ses parents, il ne présente pas de troubles du comportement notables, semblant à cette période s'adapter à son syndrome hallucinatoire sans angoisse et poursuit ses démarches professionnelles,

évoluant par le biais de formations et stages successifs vers une insertion satisfaisante bien qu'irrégulière. Compte tenu de la stabilité de son état clinique, son HDT est levée en décembre 1997 et il change de secteur en 1999 suite à son déménagement.

Période stabilité clinique sous Clozapine 200 mg/jour depuis 1999, jusqu'à ce jour.

Le patient présente ainsi un apaisement psychique stable, son humeur demeure euthymique, les capacités d'insight apparaissent satisfaisantes de même que la compliance aux soins. Le syndrome hallucinatoire auditif persiste à bas bruit, de sorte que Mr NVP l'a intégré à son fonctionnement de manière harmonieuse. La régression de la symptomatologie psychotique négative autorise à cette époque une insertion professionnelle stable en milieu ordinaire.

Sur le plan médicamenteux : il bénéficie d'un traitement par Clozapine à 200 mg/jour avec une bonne tolérance clinico-biologique, hormis une hypersialorrhée nocturne, ainsi qu'une observance et une efficacité constantes. Malgré la persistance des hallucinations auditives, Mr NVP refuse toute proposition d'augmentation du traitement antipsychotique.

CLOZAPINEMIE de janvier 2011 = 266 meq/l.

A l'heure actuelle, Mr NVP est âgé de 40 ans, il poursuit le suivi mensuel au CMP, il vit avec ses parents, travaille à temps complet en atelier. Il reste isolé sur le plan social, exprime de l'intérêt pour le cinéma. Il possède des facultés d'autonomie satisfaisantes, notamment pour le respect de l'hygiène, de l'alimentation, se prépare ses repas seul.

Récapitulatif réponse thérapeutique de Mr NVP :

Traitement	Période	Posologie moyenne	Effets cliniques
Halopéridol (CYP2D6)	Février-avril 1993 : 3 mois	5 mg/jour	Inefficacité initiale en association au pimozide, puis amélioration de la symptomatologie productive et aggravation de la symptomatologie négative en association à l'amisulpride.
Pimozide (CYP3A4)	Février-mars 1993 : 2 mois	8 mg/jour	Inefficacité
Amisulpride (CYP impliqué inconnu)	Avril-août 1993 : 4 mois	600 mg/jour	Amélioration clinique globale, mais inobservance (EI gênants) et consommation OH -> rechute psychotique.
Penfluridol (CYP impliqué inconnu)	Septembre 93-mars 94 : 7 mois	40 mg/jour	Amélioration globale transitoire puis ré aggravation sur un versant négatif justifiant l'arrêt du penfluridol.
Cyamemazine	Septembre 93-mars 94 : 7	20 mg/jour	

(CYP multiples /non pertinent)	mois		
Amisulpride	Inobservance -> épisode psychotique aigu avec syndrome délirant de persécution, hétéro agressivité et répercussion thymique.		
Halopéridol decanoas (CYP2D6)	Avril 94- février 95 : 8 mois	150 mg/4 semaines	Régression du syndrome délirant, mais aggravation progressive de la symptomatologie négative.
	Mars 95- octobre 95 : 8 mois	100 mg/4 semaines	Recrudescence des idées délirantes et syndrome dépressif caractérisé.
Palmitate de pipotiazine (CYP impliqué inconnu) Paroxetine (CYP2D6)	Novembre 95- janvier 96 : 3 mois	150 mg/4 semaines	Inefficacité : automatisme mental et dépression modérée.
		30 mg/jour	
Clozapine (CYP1A2)	Janvier 1996 à ce jour.	200 mg/jour Clozapinémie = 266 µg/l.	Stabilité clinique

#### En résumé :

- L'histoire clinique de Mr NVP nous apporte des éléments en adéquation avec les données de la littérature concernant la sensibilité accrue des patients d'origine asiatique au traitement par Clozapine. En effet on constate une efficacité de ce traitement sur la pathologie chronique du patient malgré la prescription de doses faibles et des taux plasmatiques inférieurs à ceux recommandés habituellement à savoir au-delà de 350 µg/l. Par ailleurs le traitement actuel a permis d'obtenir une adhésion et une observance satisfaisante de Mr NVP à ses soins d'une manière globale, ce qui était initialement rendu difficile par la survenue d'effets indésirables gênants à type de sédation excessive avec des doses supérieures de clozapine, à 400 mg/jour dans la fourchette posologique recommandée.
- Concernant la sensibilité de Mr NVP à l'halopéridol on a pu constater une efficacité sur la dimension productive de la psychose du patient à la dose de 150 mg/4 semaines (équivalent à 10mg/jour soit une posologie élevée), alors que la diminution à 100 mg/4 semaines (correspondant à 5mg/jour soit une dose moyenne) s'est accompagnée d'une recrudescence psychotique. Eléments qui ne laissent pas supposer de variation d'origine génétique chez lui, à l'inverse des études précédemment menées qui mettaient en évidence une sensibilité accrue à de faibles doses d'halopéridol chez les patients asiatiques. Mr NVP ne semblant ainsi pas porteur d'une mutation allélique altérant l'activité de son CYP2D6.

**Cas clinique N°6 : Mr N. 46 ans**

**Origine : Vietnam**

**Diagnostic : schizophrénie dysthymique (ou trouble schizo-affectif)**

**Traitement actuel :**

- Clozapine (Leponex®) :150 mg/jour
- Zopiclone (Imovane®) : 7.5 mg au coucher si insomnie
- Anétholtrithione (Sulfarlem S25®) : 6 cp/jour.

**ATCD psychiatriques personnels :**

- Première hospitalisation en octobre 1992 en hospitalisation d'office (HO) pour « troubles du comportement sur la voie publique, menaces de passage à l'acte hétéro-agressif et détention d'armes »
- Hospitalisation en janvier 1999 en service libre (HL) dans un contexte de délire mystique
- Hospitalisation en juillet 2001 en HO pour « état délirant aigu avec troubles du comportement »
- Traitements psychotropes antérieurement suivis, avec une efficacité relative: Zuclopenthixol d'action prolongée, Halopéridol et Risperidone.

**ATCD somatiques personnels :**

- Hépatite B non suivie
- Névralgie cervico-brachiale traitée par Tétrazépam.

Poids = 60-65 kg

**ATCD familiaux :**

- Maladie d'Alzheimer chez sa mère.

**Biographie. Mode de vie.**

Mr N est le septième d'une fratrie de 9 enfants (un frère aîné décédé de la fièvre jaune).

Sa famille est d'origine vietnamienne, (boat-people) arrivée en France en 1978 pour fuir leur pays suite à la guerre du Vietnam, Mr N étant alors âgé de 13 ans. Installation initialement à Dreux, puis Toulouse, avant de se fixer à Grenoble en 1990.



En France Mr N suit une scolarité normale jusqu'à l'obtention d'un Bac technique et d'un BTS d'électronique avant de commencer à travailler au sein du restaurant paternel.

Célibataire, sans enfants, Mr N vit avec sa mère et un de ses frères, leur père étant décédé à l'âge de 83 ans. Sans emploi, ses revenus sont limités à la perception de l'ASS (allocation spécifique solidarité).

### **Anamnèse**

Mr N. sollicite spontanément le CMP de son secteur pour une reprise de suivi psychiatrique fin mars 2010, après 8 ans d'interruption. Ses consultations médicales mettent en évidence un délire à thématiques érotomaniaque et mystique, justifiant la prescription d'un traitement anti-psychotique et sédatif, mais la persistance des troubles et un doute sur l'observance thérapeutique ambulatoire nécessitent son hospitalisation en HDT en mai 2010.

### **Déroulement de son séjour**

→ Lors de son admission le patient présente un syndrome dissociatif atteignant les trois sphères intellectuelle, affective et motrice aboutissant à un comportement d'allure étrange, discordant.

Il existe un syndrome délirant majeur à thématiques mystique (connexion avec dieu), érotomaniaque (évoque sa promise, propos à connotation sexuelle), et persécutoire (on l'empêche de voir sa promise, disparition de personnes inexplicables) ; à mécanisme polymorphe ; non systématisé ; et auquel l'adhésion est totale.

Sur le plan thymique, on relève un trouble de l'humeur, à tonalité maniaque avec une humeur exaltée, euphorique, une accélération des processus idéiques, une fuite des idées, une logorrhée, une instabilité motrice, et une familiarité du contact, des idées de grandeur.

⇒ Au total, Mr N présente une *récidive délirante avec une forte composante thymique sur un mode maniaque dans un contexte de rupture de soins depuis 8 ans, et d'aggravation progressive d'une démence maternelle*. On évoque alors le diagnostic de psychose chronique de type schizophrénie dysthymique, aux vues de la clinique de l'épisode actuel et des ATCD psychiatriques du patient.

Le bilan clinico-biologique d'entrée met en avant une cytolysé hépatique modérée et une augmentation des GGT, la NFS, le ionogramme sanguin, les bilans lipidique, rénal et thyroïdien sont normaux, de même que l'ECG. La recherche de toxiques urinaires est négative.

On introduit alors un traitement anti-psychotique et sédatif par :

- Loxapine (Loxapac®) : 75 mg /jour
- Cyamémazine (Tercian®) : 150 mg/jour
- Olanzapine (Zyprexa®) : 20 mg/jour

→ L'absence d'efficacité thérapeutique avec persistance d'une agitation psychomotrice majeure et accentuation du risque de fugue, lié au déni total des troubles, nous conduit rapidement à une majoration du traitement sédatif afin de favoriser l'apaisement psychique : augmentation de Cyamémazine à 300 mg/jour à J1, puis ajout de Clonazépam (Rivotril®) à 6 mg/jour à J10.

→ On constate alors une efficacité du traitement sur le plan de la sédation physique, tandis que le délire demeure très productif, mis en lien avec une précédente hospitalisation à l'hôpital sud, Mr N restant persuadé que « des personnes sont retenues en otages à l'hôpital sud », et qu'il a « prévenu son ancien colonel pour que celui-ci lui vienne en aide ». D'autre part il dit devoir bientôt se marier avec une jeune femme qu'on lui aurait présentée au cours de cette même hospitalisation, à l'occasion d'un « défilé de prétendantes organisé en son honneur ». Il évoque son souhait de quitter le territoire français si aucune jeune fille ne consent à l'épouser et menace de brûler ses papiers d'identité par dépit. On note l'intrication d'éléments culturels au délire.

L'humeur reste élevée par ailleurs, avec en particulier un contact infantile désinhibé, une tachypsychie et une logorrhée.

Sur le plan des effets secondaires du traitement on note un ralentissement du transit et une sécheresse buccale par blocage des récepteurs muscariniques 1 par l'Olanzapine, et par l'effet anti cholinergique de la Cyamémazine et de la Loxapine.

→ On réalise un bilan pré-thérapeutique en vue d'introduire un traitement par CLOZAPINE après 3 semaines d'inefficacité de l'association précédemment essayée par Olanzapine, Cyamémazine et Clonazépam, tant sur la normalisation de l'humeur que sur la composante psychotique.

On observe alors une amélioration des troubles psychiques débutant par une normalisation progressive de la présentation (J+3), le ralentissement des processus idéiques avec un discours plus accessible, moins désadapté (J+7) et enfin la possibilité d'une mise à distance des éléments délirants (J+10).

Des permissions autorisées avec sa famille se déroulent bien.

- Puis une dégradation transitoire de son état psychique survient avec recrudescence délirante, on suspecte alors une inobservance lors des permissions répétées ou une acutisation iatrogène de sa pathologie hépatique.

Le bilan biologique alors réalisé montre une majoration de la cytolysé hépatique et des Gamma GT par rapport au bilan initial, la clozapinémie étant quant à elle trop élevée (> 1000 µg/L). La NFS est par ailleurs normale.

Après la demande d'un avis pharmacologique auprès de la pharmacie du centre hospitalier spécialisé (CHS), et la découverte d'une tachycardie sinusale d'apparition récente, nous convenons de diminuer la posologie de CLOZAPINE de 300 à 100 mg /jour alors qu'on se trouve à 5 semaines du début du traitement, sous surveillance rapprochée du bilan hépatique et des constantes cliniques.

Une prise en charge spécialisée est organisée concernant sa pathologie hépatique avec consultation et ponction-biopsie programmée au CHU. Mr N exprime alors une anxiété importante et adaptée concernant la probable décompensation de son hépatite chronique, on introduit à cette période un traitement hypnotique afin de lui permettre de retrouver un temps de sommeil satisfaisant.

- Stabilisation clinique psychique et normalisation clinico-biologique progressive de l'état somatique dans les jours suivants, avant une nouvelle phase de dégradation avec une désorganisation du discours, une exaltation de l'humeur des passages du coq à l'âne et un délire de nouveau envahissant.

On adapte alors le traitement par la majoration de la CLOZAPINE à 150 mg/jour et l'introduction de Levomépromazine (Nozinan®) à 75 mg/jour, avec un effet thérapeutique rapidement constaté sur l'apaisement psychique de Mr N.

On met en place les modalités de sortie du patient avec suivi ambulatoire sur le CMP de son secteur et bilans biologiques hebdomadaires.

#### **Ordonnance de sortie QSP 1 mois :**

- Clozapine (Leponex®): 50 mg le matin et 100 mg le soir
- Zopiclone (Imovane®) : 7.5 mg au coucher si insomnie
- Anétholtrithione (Sulfarlem S25®) : 2 cp matin, midi et soir.

Posologies moyennes de Mr N. au cours de son hospitalisation (84 jours), pour un poids moyen égal à 65 kgs :

- Cyamemazine = 219 mg/j pendant 36 jours.
- Loxapine = 75 mg/j pendant 27 jours.

- Clonazepam = 3.59 mg/j pendant 44 jours, pour un Vd =3l/kg ; métabolisme assuré par le CYP 3A4.
- Clozapine = 165 mg/j pendant 66 jours, pour un Vd =2-7l/kg et métabolisme assuré par le CYP1A2.
- Tetrazepam = 73.84 mg/j pendant 43 jours ;
- Forlax
- Sulfarlem S25.

➤ On ne retrouve pas d'interactions médicamenteuses notables dans le traitement de Mr N :

En effet on sait que la cyamemazine et la loxapine sont métabolisés par de multiples isoformes du CYP450, ce qui limite leur impact en termes d'interactions médicamenteuses.

Le métabolisme du tetrazepam demeure encore flou mais aucune donnée ne permet de l'incriminer dans la survenue d'interactions médicamenteuses.

Le traitement initial par loxapine, cyamemazine, olanzapine (CYP1A2) et clonazepam (CYP3A4) n'est pas non plus connu pour induire des interactions médicamenteuses

Par ailleurs Mr N n'étant ni fumeur, ni diabétique, ses traitements par Olanzapine puis clozapine ne sont pas soumis aux effets inducteurs de la fumée de cigarette et de l'insuline sur le CYP1A2.

Son alimentation au sein du service est demeurée satisfaisante et diversifiée, excluant l'implication de facteurs alimentaires et environnementaux en général.

➤ En revanche on ne peut pas exclure l'impact éventuel de l'affection hépatique chronique de Mr N. (hépatite B) sur l'activité du CYP450 en général. En particulier une diminution de l'activité du CYP1A2 pourrait être en cause dans la mauvaise tolérance constatée à la clozapine chez lui, avec une concentration plasmatique élevée (>1000 µ/l) à la posologie modérée de 300 mg/jour.

NB : Traitement détaillé de Mr N. figurant en **annexe 9**.

## **Cas clinique N°7 : Mme T. 56 ans**

**Origine : cambodgienne**

**Diagnostic : psychose chronique de type schizophrénique**

**Traitement actuel : Risperidone d'action prolongée (Risperdal Consta®) 50 mg par voie IM profonde toutes les deux semaines au CMP.**

### **Mode de vie**

Mme T est née au Cambodge en 1956, elle a quatre frères et trois sœurs.

La famille s'installe en France en 1978, après le décès du père de la patiente en 1977.

Il existe une déficience mentale surajoutée à la pathologie psychotique chronique ayant limité précocement l'accès à la scolarité.

Célibataire, elle vit au sein de sa famille, avec l'ensemble de la fratrie et sa mère, puis elle est accueillie chez son neveu. Elle perçoit l'AAH et bénéficie d'une curatelle.

Elle a eu un fils, porteur d'une déficience mentale modérée à sévère, qui est décédé par noyade accidentelle au cours de l'été 2011.

### **Histoire de la maladie**

L'interrogatoire ne retrouve pas d'antécédents notables sur le plan médico-chirurgical.

Le suivi psychiatrique était assuré en libéral jusqu'à sa première hospitalisation en février 2009 dans un contexte de décompensation psychotique aiguë.

Initialement Mme T bénéficiait d'un traitement psychotrope associant :

- Amisulpride (Solian®) 200 mg :1-1-1
- Hydroxyzine (Atarax®) 100 mg : 0-0-1
- Tropatepine (Lepticur®) 10 mg :1-0-0.

En février 2009, Mme T doit donc être hospitalisée pour la première fois en milieu spécialisé psychiatrique (CHS), à l'âge de 53 ans, pour un épisode délirant aigu avec troubles du comportement à type d'hétéro agressivité, dans un contexte de rupture de traitement.

Lors de ce séjour au CHS, Mme T présente un syndrome délirant de persécution à mécanisme imaginatif, exprimant la conviction d'être battue par son frère, pour justifier sa tentative d'empoisonnement du repas familial comme mécanisme de défense. La reprise de son traitement habituel permet un apaisement psychique rapidement progressif et autorise sa sortie définitive après une semaine de soins à temps complet, à la demande de son frère.

La patiente reprend dès lors son suivi psychiatrique libéral, mais son déni des troubles demeure majeur et son observance thérapeutique aléatoire. Ainsi son état psychique se dégrade à nouveau rapidement et elle présente une recrudescence

délirante à thématique érotomaniaque et à mécanisme hallucinatoire auditif, responsable de troubles des conduites et de mises en danger, notamment au travers d'un épisode de voyage pathologique à Paris. Devant l'aggravation progressive de sa symptomatologie psychotique productive, une réorientation vers un suivi de secteur est engagée et une réadaptation de son traitement est effectuée par le biais d'une période d'hospitalisation à temps complet de septembre à octobre 2009.

Les difficultés cognitives de la patiente, son manque d'autonomie et son absence de capacités d'insight encouragent alors l'équipe soignante à introduire un traitement antipsychotique retard, avec l'accord de Mme T et de sa famille. On note une stabilisation psychique satisfaisante et une bonne tolérance au traitement de sorte que la patiente peut sortir et regagner le domicile familial avec étayage de l'accompagnement ambulatoire par son équipe de secteur.

Son ordonnance de sortie comprend alors :

- Risperidone (Risperdal Consta®) 50 mg : 1 ampoule tous les 14 jours
- Meprobamate (Equanil®) : 1 cp au coucher
- Tropatepine (Lepticur®) 10 mg : 1 cp le matin.

Par la suite on constate une stabilité relativement satisfaisante de l'état psychique de Mme T, au cours de son suivi régulier au CMP. L'efficacité, l'adhésion et la tolérance sont correctes, en dehors d'une dysarthrie résistant au traitement correcteur par Trihexyphenidyle chlorhydrate (Artane®).

Elle présente un épisode de décompensation unique en avril 2010 avec désorganisation psychoaffective et surdosage volontaire en médicaments antiparkinsoniens que la patiente se procure par l'intermédiaire de médecins généralistes de l'agglomération. Il persiste un syndrome hallucinatoire évoluant à bas bruit et un déficit mental modéré, sans troubles du comportement et qui restent compatibles avec une adaptation minimale à la vie sociale, grâce au soutien permanent de sa famille pour la gestion de la vie quotidienne.

Son traitement de fond demeure ainsi identique depuis plusieurs années :

- Risperdal Consta® 50 mg : 1 ampoule par voie IM profonde toutes les deux semaines au CMP.

Cette monothérapie par Risperdal consta® à dose minimale efficace reste associée à une dysarthrie importante, comme effet indésirable gênant et isolé, mais l'état psychique de la patiente est incompatible avec un switch thérapeutique pour un antipsychotique par voie orale ou une diminution de la posologie du traitement de fond.

Au total l'histoire clinique de Mme T n'apporte pas d'éléments d'orientation vers un profil extrême de la capacité fonctionnelle de son CYP 2D6. La patiente présente probablement un phénotype IM ou EM, ce qui est en adéquation avec les données de

la littérature sur la répartition mondiale des variations alléliques et des phénotypes du CYP2D6, retrouvant une quasi-absence de métaboliseurs lents ou ultrarapides dans les populations d'origine asiatique. Pour aller plus loin, compte tenu de la forte proportion d'individu IM dans cette population et de la relative mauvaise tolérance sur le plan moteur de notre patiente à un traitement par Risperidone à doses usuelles, on peut émettre l'hypothèse que Mme T est porteuse de la mutation allélique CYP2D6\*10, à savoir la variation allélique la plus courante en Asie, qui conduit à un phénotype de type IM avec diminution modérée de la capacité du CYP2D6.

Hypothèse qui ne pourrait être vérifiée que par un test génétique, la réalisation d'un phénotypage du CYP2D6 (par la mesure en l'occurrence du métabolic ratio de la débrisoquine par exemple) apparaissant contre-indiqué au regard de la balance bénéfice-risque pour Mme T car il nécessiterait l'interruption provisoire de son traitement antipsychotique de fond avec un risque important de décompensation précoce compte tenu de ses antécédents de récurrence psychotique lors de sa période d'inobservance thérapeutique. Cette constatation soulignant la difficulté d'effectuer des travaux de recherche dans les conditions de pratique clinique courante.

## Cas clinique N°8 : Mr H, 42 ans

**Origine : Vietnam.**

**Diagnostic : schizophrénie paranoïde.**

**Traitement actuel :**

- **Halopéridol (Haldol®) : 15 mg matin et soir**
- **Tropatépine (Lepticur®) : 10 mg le matin**
- **Cyamémazine (Tercian®) : 25 mg le matin et 75 mg le soir**
- **Acétate de cyprotérone (Androcur®) : 100 mg le matin.**

## Biographie et mode de vie

Né au Vietnam en 1970, Mr H est issu d'une fratrie de huit enfants.

Ses parents étaient commerçants au Vietnam, et Mr H n'a été scolarisé que partiellement dans son pays d'origine, contrairement au reste de sa fratrie. Il demeurait auprès de sa mère et l'aidait dans leur commerce de restauration tandis que son père était incarcéré pendant 9 ans dans les prisons communistes, suite à sa collaboration avec la marine américaine au cours de la guerre.

La famille du patient immigré en France en 1985, et s'installe en région Rhône Alpes.

Scolarité satisfaisante en France, malgré un niveau insuffisant d'apprentissage du français et des difficultés d'intégration avec impossibilité de créer des relations d'amitié. Mr H. a obtenu un BEP de mécanique et travaillé en intérimaire.

Décès d'un de ses frères cadet en 1999, à l'âge de 10 ans, renversé par une voiture.

Mr H. a vécu avec ses parents jusqu'à l'âge de 22 ans, puis il retourne au Vietnam en 2000 pour épouser une femme d'origine vietnamienne née à Lyon. De retour en France après la cérémonie le couple s'installe à Lyon et une petite fille naît de leur union en 2001.

Ils divorcent en 2003 et la fille de Mr H est confiée à la garde de sa mère, remariée depuis avec un ami vietnamien de la famille.

Mr H, alors au chômage, s'installe dans un foyer de la région iséroise pour se rapprocher de ses parents.

En octobre 2004 il est incarcéré suite à une tentative d'homicide sur l'épouse de son frère : a poignardé la jeune femme désignée alors comme objet de persécution exclusif d'un syndrome délirant paranoïaque. Passage à l'acte qui se déroule au cours d'un repas de famille sous les yeux de sa fratrie et de leurs enfants.



A noter que Mr H avait précédemment tenté de violer cette même belle-sœur, en 1998, sous l'emprise à l'époque d'un délire érotomaniaque sur sa personne.

Période d'incarcération de 9 mois, puis transfert en Centre Hospitalier Spécialisé (CHS) en HO (hospitalisation d'office) suite à un non lieu consécutif à son expertise psychiatrique, selon l'article L 3213-7 du Code de la Santé Publique.

Le diagnostique de schizophrénie est alors posé et les soins psychiatriques débutent en septembre 2005.

### **Histoire de la maladie**

Troubles des interactions sociales relevés dès son arrivée en France à l'âge de 15 ans. Absence de relation amicale dans le milieu scolaire, à mettre en lien avec un trouble de l'adaptation à l'époque, compte tenu de la qualité satisfaisante de ses relations sociales au Vietnam selon sa famille.

Émergence d'un délire érotomaniaque sur sa belle sœur avec tentative de viol en 1998, suivie d'une première hospitalisation en milieu spécialisé en 1999 à la demande de sa sœur aînée, mais sortie après trois semaines, sans suivi ni traitement.

Suite à son divorce en 2000, Mr H au chômage s'est installé provisoirement chez ses parents puis dans un foyer logement de Grenoble.

Au foyer il présentait des troubles du comportement importants (signalés par la directrice et constatés par sa sœur). Le patient vivait alors reclus dans sa chambre, il s'éclairait à la lumière de la bougie, ne s'alimentait que de confiseries, et accumulait des bidons d'essence.

Le syndrome délirant dont il souffre alors concerne exclusivement sa belle-sœur, à thématique érotomaniaque puis paranoïaque. Il la désigne comme principal persécuteur la rendant responsable de son divorce notamment. Dans ce contexte, la dégradation progressive de son état psychique le conduit à un passage à l'acte hétéro agressif en octobre 2004, à savoir une tentative de meurtre sur sa belle-sœur par arme blanche au cours d'un repas de famille.

### **Prise en charge psychiatrique**

Mr H est admis en HO en septembre 2005, transféré de la Maison d'Arrêt après 9 mois d'incarcération suite à un non-lieu, selon l'article L 3213-7 du Code de la Santé Publique.

➔ A son arrivée au CHS :

Le patient présente un syndrome dissociatif affectant les trois sphères intellectuelle, affective et motrice.

Son discours n'est pas spontané, incohérent, avec des rires immotivés, une indifférence affective et une dissociation idéo-affective.

Il exprime un délire à thème de persécution, désignant exclusivement sa belle-sœur, à mécanismes intuitif et imaginatif, auquel il adhère totalement, sans critique de son geste.

Il n'a plus aucun contact avec sa famille depuis son incarcération.

Le diagnostic de schizophrénie est alors posé et on entame la prise en charge thérapeutique avec introduction d'un traitement neuroleptique par Halopéridol qui permet d'obtenir une sédation mais apparaît dénué d'efficacité sur la composante délirante.

Une reprise de contact avec la famille : parents puis sœur de Mr H, nous apporte un recueil des éléments anamnestiques, mais ses proches restent globalement réticents à un rapprochement familial, traumatisés par la violence de son passage à l'acte.

Sur le plan social une demande d'AAH est faite en octobre 2005.

→ Le comportement de Mr H au sein de l'unité est satisfaisant, bien qu'il apparaisse en retrait du groupe, indifférent aux autres avec un discours dépourvu d'affects en entretien. Dans une compliance passive aux soins, donnant parfois l'allure d'un conformisme d'origine culturelle aux consignes, on ne note aucun élément d'agressivité, ce qui encourage l'équipe médicale à un élargissement progressif du cadre et l'établissement de permissions répétées pour tenter de remobiliser le patient.

Ainsi dès mai 2006 : un bilan REHPI (Réseau Handicap Psychique de l'Isère) est effectué et Mr H. participe aux activités d'ergothérapie, mais les tentatives de réinsertions sociales sont limitées par le cadre médico-légale qui impose l'avis de deux experts psychiatres afin de pouvoir autoriser des permissions non accompagnées. Or, à plusieurs reprises, les conclusions des experts contre-indiquent un tel élargissement du cadre, du fait d'une symptomatologie persistante au cours des entretiens d'expertises avec « syndrome délirant désignant sa belle-sœur, aucune critique, déni de la maladie et indifférence affective ».

De même en 2007, Mr H effectue un stage de 8 mois à ESSORT (Espace de Suivi et d'Orientation vers le Travail) au cours duquel son comportement au travail est décrit comme adapté, rigoureux et appliqué, intéressé par les activités. Malgré tout le contrat doit être interrompu suite aux expertises psychiatriques qui ordonnent une limitation des sorties d'essai accompagnées.

Cette période de réinsertion professionnelle s'accompagne d'une amélioration de son état psychique avec régression de la composante dissociative, et levée de l'apragmatisme ainsi que de l'indifférence affective, son contact est plus adapté.

→ Plusieurs réadaptations thérapeutiques sont tentées à la recherche d'une action sur le délire de persécution de Mr H. avec le recours à l'aripiprazole, puis l'olanzapine et

l'augmentation de l'halopéridol, mais aucun traitement antipsychotique ne permet d'agir sur les idées délirantes du patient par rapport à sa belle-sœur.

En 2008, on introduit alors un traitement par Clozapine et Mr H. présente une crise comitiale tonico-clonique généralisée dans les jours suivants la majoration du traitement à 600 mg/jour.

L'examen clinique au décours cet épisode retrouve:

Un score de Glasgow = 8/15 (Y4, V1, M3), signant un état comateux.

Des pupilles symétriques et réactives.

Un abdomen souple, sans signes d'occlusion intestinale.

Un état hémodynamique stable avec maintien de constantes satisfaisantes.

Une glycémie capillaire normale, égale à 1.57 g/l.

Absence de lésion traumatique

Traitement immédiat mis en place par :

Diazepam (Valium®) intra-rectal = 1 ampoule

Clobazam (Urbanyl®) = 0.5 mg/Kg/jour

Cette prise en charge autorise une récupération clinique satisfaisante à 2 heures de la crise avec :

GSC = 15/15 et amnésie antérograde de l'événement.

Le bilan demandé montre :

Un EEG perturbé signant un abaissement du seuil épileptogène, justifiant le maintien de l'Urbanyl® avec décroissance progressive et EEG de contrôle à J15.

ECG montrant une tachycardie sinusale régulière à 125 bpm, un BBD (bloc de branche droit) incomplet et des ondes Q isolées en D II et D III.

Bilan biologique sans particularités, mais CLOZAPINEMIE élevée au-dessus du seuil thérapeutique égal à 1930 µg/l, confirmant l'implication du traitement dans la survenue de la crise et imposant une diminution immédiate de la clozapine à 500 mg/jour.

Par la suite on constate un ralentissement idéo-moteur, et on diminue à nouveau le Clozapine à 450 puis 300 mg/jour. On note par ailleurs l'émergence d'une désinhibition au sein du pavillon depuis l'introduction du traitement par Clozapine ainsi qu'une hyper sialorrhée et des troubles du transit.

	23/12/2008	06/01/2009	03/03/2009	17/03/2009	06/04/2009
Posologie Clozapine (mg/jr)	600	450	300	300	300
Clozapinémie (µg/l)	1930	570	593	64	460
Desmethylozapinémie (µg/l)	720	307	148	300	150

Finalement la mauvaise tolérance au traitement et son inefficacité sur la composante délirante conduisent à un arrêt progressif de la clozapine début 2009 remplacé par du **Zuclopenthixol (Clopixol®) d'action prolongée à la posologie de 400 mg puis 600 mg toutes les 4 semaines.**

→ Une fenêtre thérapeutique est tentée en 2010 avec arrêt de toute médication psychotrope et restriction des consignes. Cette interruption du traitement antipsychotique s'accompagne d'une recrudescence du syndrome délirant, à thématique érotomaniaque qui s'étend au personnel et aux patientes de l'hôpital.

On réintroduit alors un traitement par Halopéridol à doses progressivement croissantes jusqu'à 30 mg/jour.

→ Sur le plan clinique en 2011 après plus de cinq ans de suivi psychiatrique, on ne note pas d'évolution du syndrome délirant, à thèmes érotomaniaque et persécutoire, désignant sa belle-sœur et sans aucune ébauche de critique.

Il a été nécessaire d'introduire un traitement correcteur par LEPTICUR® et SULFARLEM® suite à la gêne occasionnée par les effets secondaires de son traitement neuroleptique à type de tremblements et sécheresse buccale.

De plus on constate une aggravation des comportements inadaptés liés à une dimension de perversion sexuelle et conduisant à la prescription d'ANDROCUR®. Ce traitement permet d'obtenir un apaisement du patient dans ses relations avec les femmes de l'unité, son comportement apparaît alors globalement adapté et autorise un nouvel élargissement des consignes, une participation aux activités d'ergothérapie.

Néanmoins l'évolution du cadre de soins de Mr H. apparaît entravée par les modalités de la nouvelle loi du 5 juillet 2011 et la transformation de son mode d'hospitalisation d'HO judiciaire en SDRE. En effet le patient ne bénéficie que de très peu de contacts avec son entourage, réticent à la perspective d'une sortie d'hospitalisation depuis son passage à l'acte traumatisant en présence de l'ensemble de la famille. Seule sa mère accepte de le rencontrer, rassurée par la présence systématique des soignants. Ainsi les permissions de sortie restent rares et de courtes durées, nécessitant un accompagnement par deux soignants, de telle sorte que Mr H. hospitalisé alors depuis plusieurs années semble craintif par rapport au monde extérieur et se réfugie dans une psychorigidité et des rituels accrus lorsqu'il est amené à franchir l'enceinte de l'hôpital.

On peut constater au cours de cette dernière année de prise en charge une amélioration dans le domaine des interactions sociales, Mr H se montre de plus en plus adapté au sein du pavillon, son contact est bien meilleur avec une expression des

affects satisfaisante, moins en retrait il peut partager des moments avec les autres patients de manière enthousiaste.

Il n'existe plus de troubles comportementaux à caractère sexuel.

Il persiste un délire de persécution enkysté à l'égard de sa belle-sœur, Mr H décrivant toujours son geste comme une vengeance justifiée, cependant il n'a jamais manifesté d'intention de la revoir, respectant l'interdiction qui lui a été formulée de se rendre à Lyon et de la rencontrer.

On envisage donc de mettre en place un projet de sortie en appartement thérapeutique à moyen terme pour Mr H., de manière très progressive compte tenu de la durée de son hospitalisation, associée à une perte d'autonomie et une désinsertion socio-familiale complète. Pour permettre la concrétisation de ce projet et la réadaptation lentement progressive de Mr H. à la vie civile on renouvelle notre demande de levée de SDRE. Les avis des experts y sont favorables et Mr H. poursuit ses soins en service libre depuis avril 2012. Malgré l'annonce de cette décision, le patient demeure compliant aux soins, dans un respect constant des consignes médicales. Il participe à l'élaboration de son projet de sortie, apparaissant peu conscient de la nécessité de poursuivre des soins et de procéder à une sortie par étapes mais dans une obéissance sans faille quant aux recommandations médicales de maintien d'un étayage ambulatoire important et du respect de l'observance médicamenteuse.

Sur le plan médicamenteux, on retrouve des posologies moyennes égales à :

- Clozapine = 298.56 mg/j, avec une clozapinémie moyenne à 888.25 µg/l sur la période totale de 552 jours de traitements et ramenée à 541 µg/l si l'on considère les dosages effectués uniquement avec la posologie de 300 mg/j. Métabolisme assuré par le CYP 1A2.
- Zuclopenthixol = 533 mg/4semaines en moyenne sur une période de traitement de 15 mois. Métabolisé par le CYP 2D6.
- Halopéridol = 30 mg/jour depuis sa réintroduction début 2011 et jusqu'à ce jour. Métabolisé par le CYP 2D6 à faible dose puis CYP 3A4 avec une moindre affinité à des posologies élevées induisant une saturation du 2D6.

Au total l'histoire clinique de Mr H nous apporte des éléments sur :

- la résistance du syndrome délirant enkysté depuis de nombreuses années
- la sensibilité accrue au traitement par Clozapine, en accord avec les données de la littérature retrouvées chez les patients d'origine asiatique.

-la survenue précoce d'effets secondaires des antipsychotiques à type notamment de constipation nécessitant la prescription au long cours de traitements laxatifs à doses importantes,

-le recours à des posologies importantes d'antipsychotiques substrats du CYP2D6 : halopéridol et zuclopenthixol, en désaccord avec les données issues de la recherche,

-les difficultés de prise en charge des patients soumis à une mesure judiciaire, limitant les possibilités d'élargissement des consignes et de réinsertion sociale progressive par le travail en milieu protégé et l'élaboration d'un projet de sortie progressif et cohérent.

NB : Traitement détaillé de Mr H. figurant en **annexe 10**.

**Troisième partie :**

**Discussion sur l'apport de la pharmacogénétique dans la compréhension des variations de sensibilité aux traitements constatées chez nos patients puis en général dans la prise en charge des patients en psychiatrie.**

Les histoires cliniques précédemment décrites nous apportent ainsi des éléments intéressants sur la variation de sensibilité aux traitements psychotropes dans la population d'origine asiatique.

1) Si on considère en premier lieu les aspects pharmacocinétiques :

- On constate en particulier en ce qui concerne les **substrats du CYP 1A2, des données en adéquation avec les résultats des études menées à plus grande échelle sur la variation de sensibilité interethnique aux traitements :**
- Des taux plasmatiques de clozapine moyens élevés, supérieures aux valeurs moyennes retrouvées dans la littérature scientifique pour des posologies équivalentes et inférieures, à savoir [102]:

Etudes	Durée du traitement (semaines)	Posologie Clozapine (mg/j)	Clozapinémie (ng/ml)
Hasegawa et al. (1993)	24	460	440
		429	300
Perry et al. (1991)	4	384	374
Potkin et al. (1994)		400	419
Kronig et al. (1995)	6	484	370
		623	572
Spina et al. (2000)	12	309	385
Vander Zwaag et al. (1996)	12	165	91
		373	251
		511	396
Pickar et al. (1992)	14	540	439
Centorrino et al. (1994)	4	294	239
Olesen (1995)	52-884	350	334
Llorca et al. (2002)	18	486.5	544
Patients :			
Mlle Da	4	100	400-555
Mme O	398	313.8	1150
Mr H	78	300	541
Mr NVP	832	200	266
Mr N	5	300	> 1000

Cette hypersensibilité à la clozapine était associée à des effets indésirables à type de sédation excessive avec chute et traumatisme crânien chez Mme O, abaissement du seuil épileptogène et crise convulsive chez Mr H, sédation excessive avec inobservance et recrudescence du syndrome délirant chez Mr NVP et hypersiallorrhée chez Mlle Da.

Précisons par ailleurs que l'impact des facteurs environnementaux de variation de l'activité du CYP1A2 apparaît négligeable chez nos patients, non-fumeurs à l'exception de Mr NVP et dont le suivi rapproché n'a pas mis en évidence de facteurs alimentaires (caféine, jus de pamplemousse...) ou d'interactions médicamenteuses susceptibles de modifier l'activité du CYP1A2. Ainsi on peut



supposer que ces patients présentent un ralentissement du métabolisme de la clozapine d'origine génétique.

En revanche on ne peut pas affirmer que Mme O soit porteuse d'une mutation entraînant une altération de l'activité enzymatique du CYP1A2 étant donné sa tolérance satisfaisante au traitement par Olanzapine à dose élevée, autre substrat du CYP1A2.

Résultats qui sont accord avec les données des précédentes études suggérant une **augmentation de la sensibilité à la clozapine d'origine multifactorielle** chez les individus asiatiques.

- Mlle Da à l'inverse a présenté à la fois une hypersensibilité à la clozapine et à l'olanzapine avec une prise de poids importante (environ 30 kg au total) entre autre effet indésirable, y compris à des doses faibles, qui l'a conduite à interrompre son traitement de manière répétée avec pour conséquences des décompensations psychotiques associées à des passages à l'acte suicidaire par défenestrations. Ainsi on peut supposer que Mlle Da serait porteuse d'une variation allélique du gène codant pour le CYP1A2, à l'origine d'une altération de ses capacités enzymatiques et d'un phénotype PM.
- De plus il faut noter que l'interprétation des effets cliniques et para cliniques des traitements de Mr N, notamment par clozapine, demeure limitée par l'existence de son hépatite chronique, associée à une perturbation fluctuante de ses capacités métaboliques dont on ignore l'impact. Mais on remarque que la décompensation de sa pathologie hépatique chronique est survenue suite à l'introduction du traitement par Clozapine.
- Concernant la sensibilité aux **substrats du CYP 2D6** on retrouve des résultats hétérogènes dans notre échantillon de 8 patients asiatiques.
- Une sensibilité accrue à la risperidone chez Mme T, pouvant suggérer la présence chez elle d'une variation allélique pourvoyeuse d'un ralentissement de l'activité enzymatique du CYP2D6, c'est-à-dire un phénotype IM lié à une possible mutation du type CYP2D6\*10 compte tenu de sa forte prévalence chez les individus originaires d'Asie.
- Le recours à l'opposé à de fortes doses de zuclopenthixol chez Mlle B et Mr H, ainsi qu'à des doses élevées d'halopéridol chez Mr H et Mme O (jusqu'à 600 mg/14 jours), ce qui s'oppose aux données de la littérature et laisserait supposer l'existence d'une variation génétique à l'origine d'une accélération du métabolisme de l'halopéridol et du zuclopenthixol et d'un éventuel phénotype CYP2D6 UM chez certains de ces trois patients.

- Enfin on a pu remarquer des particularités dans la réponse thérapeutique aux **substrats du CYP3A4** chez nos patients.
- Il a été nécessaire de recourir à des posologies importantes de Quetiapine jusqu'à 1100 mg/jour, au-delà des doses recommandées dans la prise en charge des troubles de l'humeur à tonalité maniaque, afin de parvenir à une stabilisation durable de l'humeur de Mlle B.
- De même cette patiente, ainsi que Mme O et Mlle L ont montré une résistance au traitement par Lévomépromazine et Clonazépam, nécessitant la prescription de fortes doses, d'autant plus importantes rapportées aux poids de ces patientes, pour parvenir à un apaisement psychomoteur satisfaisant. Ainsi on peut suspecter l'existence d'une variation allélique entraînant une augmentation des capacités de métabolisme des substrats du CYP3A4 chez elles. Données qui sont en contradiction avec les résultats des études de pharmacogénétiques menées jusqu'à présent et qui font état en général d'une augmentation de la sensibilité à l'halopéridol chez les individus d'origine asiatique.
- En revanche on a constaté, en accord avec l'état des connaissances actuelles, que nos patients asiatiques présentaient une augmentation de la sensibilité au lithium, dont le métabolisme semble ralenti aux vues des valeurs élevées de lithiémie constamment retrouvée supérieures à celles attendues pour des posologies équivalentes, associées à des répercussions précoces sur leurs fonctions rénales à l'origine d'une réadaptation de leur traitement thymorégulateur.

## 2) D'un point de vue pharmacodynamique :

- Concernant le transporteur de la sérotonine :
  - On peut envisager une association entre le statut de « mauvais répondeurs » au lithium constaté chez nos patientes bipolaires et l'existence d'une variation allélique du transporteur de la sérotonine. Ainsi Mme O et Mlle B pourraient être porteuses de l'allèle court 's', dont la fréquence de survenue est supérieure chez les individus d'origine asiatique par rapport à ceux d'origine ancestrale africaine dans la littérature.
  - De même l'absence de l'allèle 'l' du gène codant pour le transporteur de la sérotonine, considéré comme favorable à une réponse satisfaisante au traitement par clozapine, pourrait expliquer les défauts d'efficacité et la mauvaise tolérance de ce traitement chez Mme O et Mr H.

Données qui sont en accord avec les données de la littérature faisant état d'une fréquence de l'allèle 'l' réduite à 17% chez les asiatiques contre 70% chez les individus d'origine ancestrale africaine.

- D'un autre côté nos patients, en particulier Mme O, Mlle B, Mlle L, Mr NVP et Mr H ont présenté une résistance aux traitements neuroleptiques classiques en contradiction avec les données issues des études de pharmacogénétique en générale et des éléments propres à la pharmacodynamie. En effet le variant Met du gène codant pour la COMT, associé à une résistance accrue aux traitements neuroleptiques est retrouvé à 50% chez les caucasiens et 18% chez les asiatiques laissant supposer une sensibilité théoriquement augmentée chez les patients asiatiques, à l'inverse des observations décrites dans nos cas cliniques.

3) De plus le poids des interactions médicamenteuses apparaît négligeable dans les cas cliniques décrits, à l'exception de Mr NVP.

En effet ce dernier a été traité pendant une période brève de deux mois par une association de Pimozide et d'Halopéridol, or le Pimozide est connu pour inhiber l'action du CYP2D6 responsable du métabolisme de l'halopéridol à faible dose. Ainsi cette association aurait pu conduire à un ralentissement du métabolisme de ces deux substrats avec des taux sanguins augmentés et un effet clinique accentué tant sur le plan de l'efficacité que sur la production d'effets secondaires. En réalité ce traitement s'est avéré inefficace chez Mr NVP, et aucun signe majeur d'intolérance n'a été rapporté. De plus concernant la sensibilité de Mr NVP à l'halopéridol on a pu constater une efficacité sur la dimension productive de la psychose du patient à la dose de 150 mg/4 semaines (équivalent à 10mg/jour soit une posologie élevée), alors que la diminution à 100 mg/4 semaines (correspondant à 5mg/jour soit une dose moyenne) s'est accompagnée d'une recrudescence psychotique. Éléments qui ne laissent pas supposer de variation d'origine génétique chez lui, à l'inverse des études précédemment menées qui mettaient en évidence une sensibilité accrue à de faibles doses d'halopéridol chez les patients asiatiques. Mr NVP ne semblant ainsi pas porteur d'une mutation allélique altérant l'activité de son CYP2D6.

Aucun de nos patients n'était traité au long cours pour une pathologie somatique, limitant les associations médicamenteuses à des antalgiques ou traitements anti-infectieux à des périodes brèves. L'impact des facteurs environnementaux tels que l'alimentation, la consommation de caféine ou le tabagisme apparaît particulièrement faible pour les patients hospitalisés à temps complet ou en hôpital de jour et soumis aux règles hygiéno-diététiques de l'institution.

- On doit préciser que la validation des hypothèses de variations alléliques formulées nécessiterait ici la pratique de tests génétiques. En effet la détermination des phénotypes de nos patients par la mesure du métabolisme de la caféine pour le CYP1A2, ou de la débrisoquine pour le CYP2D6, nécessiterait l'interruption provisoire de leurs traitements de fond, susceptible de provoquer des

décompensations précoces aux vues de leurs antécédents. Cette constatation met en évidence la difficulté d'effectuer des travaux de recherche dans le cadre de la pratique clinique courante en prenant en compte la balance bénéfice-risque lors du suivi des patients.

Les huit cas cliniques décrits dans notre travail mettent en évidence l'intérêt de prendre en compte l'origine ethnique des patients dans leur prise en charge thérapeutique, sur le plan pharmacologique notamment. De plus, malgré le faible effectif de patients considérés, l'association de nos données cliniques à l'état des connaissances dans le domaine de la variation de sensibilité aux traitements psychotropes renforce l'intérêt de poursuivre les recherches en termes d'application du développement de la pharmacogénétique à la pratique de la psychiatrie à moyen terme.

D'un autre côté il est nécessaire de préciser que l'intérêt de la détermination du génotype des patients pourrait être limité par l'épigénétique. En effet l'épigénétique, non abordée dans notre travail, étudie comment l'environnement et l'histoire individuelle influent sur l'expression des gènes, c'est-à-dire l'ensemble des modifications, transmissibles d'une génération à l'autre et réversibles, de l'expression génique sans altération des séquences nucléotidiques.

*« On peut sans doute comparer la distinction entre la génétique et l'épigénétique à la différence entre l'écriture d'un livre et sa lecture. Une fois que le livre est écrit, le texte (les gènes ou l'information stockée sous forme d'ADN) seront les mêmes dans tous les exemplaires distribués au public. Cependant, chaque lecteur d'un livre donné aura une interprétation légèrement différente de l'histoire, qui suscitera en lui des émotions et des projections personnelles au fil des chapitres. D'une manière très comparable, l'épigénétique permettrait plusieurs lectures d'une matrice fixe (le livre ou le code génétique), donnant lieu à diverses interprétations, selon les conditions dans lesquelles on interroge cette matrice. »  
Thomas Jenuwein (Vienne, Autriche)*

On sait donc aujourd'hui que les processus chimiques très divers de l'épigénétique (acétylation, méthylation, phosphorylation, ubiquitinylation de la chromatine, modifications post-transcriptionnelles, etc.) jouent un rôle dans l'expression des gènes, mettant en avant la problématique de l'inné et de l'acquis, de telle sorte que ce domaine de recherche en pleine expansion depuis quelques années, représente un des enjeux scientifiques et médicaux majeur de notre époque (INSERM).

THESE SOUTENUE PAR : Mlle Laetitia DUVAL

TITRE :

**VARIATION DE SENSIBILITE AUX TRAITEMENTS PSYCHOTROPES ET  
ORIGINE GENETIQUE : A PROPOS DE HUIT CAS DE PATIENTS  
ASIATIQUES**

CONCLUSIONS

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. Du fait des progrès techniques en cours, des puces à ADN permettant le génotypage de plusieurs milliers de polymorphismes seront prochainement disponibles à des coûts de plus en plus bas. Il est probable que ces génotypages étendus pourront être réalisés dès la naissance et ces informations seraient alors accessibles au cours de la vie, permettant d'imaginer qu'en fonction du traitement nécessaire, des logiciels de prescription et/ou d'adaptation de posologie nous indiqueraient si ce médicament est contre-indiqué chez ce patient ou s'il faut réduire les posologies d'un certain facteur ou bien encore renforcer la surveillance biologique vis-à-vis de tel ou tel événement indésirable. Avant d'en arriver là, et bien que la technologie soit dorénavant et déjà disponible, il reste à utiliser les « tests cliniquement pertinents » pour le bénéfice du patient et à surmonter les freins actuels tels que l'absence d'information des médecins sur l'intérêt des tests génétiques, sur la façon de prescrire ces tests, le faible développement de ces tests en routine dans les laboratoires et l'absence de remboursement de ces tests (hors nomenclature actuellement) ; ce qui nécessitera qu'une volonté forte des agences ou organismes de réglementation dans le domaine de la santé s'affiche et s'applique rapidement.

De plus sur le plan économique, la connaissance prospective des patients à risque de développer des effets indésirables plus ou moins sévères à un traitement médicamenteux devrait permettre d'éviter le recours à des traitements longs, coûteux, inutiles voire dangereux pour un certain nombre de patients, limitant de même les coûts importants engendrés par les réactions iatrogènes, les réhospitalisations pour des rechutes liées à des interruptions de traitements en raison d'effets indésirables gênants...

Malgré tout dans l'attente d'une « démocratisation » du génotypage individuel, le recours à la génétique des populations, en se basant sur la répartition des différents polymorphismes génétiques identifiés dans la littérature en fonction de l'origine ethnique, peut représenter un premier outil d'orientation dans la pratique clinique. Cependant nous avons pu noter dans la présentation de nos cas cliniques de patients asiatiques que l'adéquation entre les données de la littérature et la réalité clinique apparaissait souvent partielle voire contradictoire.

En effet chez nos patients on a pu retrouver, conformément aux prévisions des précédents travaux, que leur sensibilité aux substrats du CYP 1A2 était accrue, avec des ralentissements du métabolisme de la clozapine conduisant à des taux plasmatiques supérieures aux valeurs attendues pour les posologies prescrites et des

effets indésirables consécutifs.

De même on a pu constater des taux plasmatiques de lithium élevés ainsi que la survenue précoce et répétée d'intolérance à type d'altération de la fonction rénale ayant nécessité une interruption du traitement.

En revanche, contrairement aux données de la littérature, on a observé une diminution de la sensibilité à plusieurs substrats du CYP2D6 et du CYP3A4, aboutissant à des prescriptions de doses élevées de neuroleptiques et de benzodiazépines afin d'obtenir un effet clinique significatif sur le plan de l'apaisement psychique en phase aigüe.

Ainsi ces éléments de variabilité individuelle interethnique ne devraient constituer qu'une aide initiale qui pourrait conduire éventuellement à l'indication d'un phénotypage en première intention, ou d'un génotypage, en cas de prescription d'un médicament jugé nécessaire mais susceptible d'être inefficace ou mal toléré du fait de ses caractéristiques pharmacocinétiques et de l'origine ethnique du patient considéré.

La FDA a été la première agence d'enregistrement à prendre position sur l'application de la pharmacogénétique dans la pratique clinique dès 2003, en exigeant et mentionnant explicitement dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) la réalisation de tests pharmacogénétiques avant l'introduction de certains médicaments « à risque » d'entraîner des effets indésirables graves voire mortels chez certains patients. Les tests faisant actuellement l'objet d'un *labelling* par la FDA concernent les enzymes du métabolisme des médicaments suivants : TPMT (6-mercaptopurine), UGT1A1 (irinotecan), CYP2C19 (voriconazole), CYP2C9 et VKORC1 (antivitamines K) (Andersson et coll., 2005).

De plus, devant la constatation accrue de l'influence de l'origine ethnique dans la variation de réponse aux traitements médicamenteux, la FDA a émis des recommandations à destination des laboratoires pharmaceutiques afin que les essais cliniques pratiqués en vue d'une AMM (autorisation de mise sur le marché) incluent une proportion minimale de sujets non caucasiens.

Les enjeux éthiques soulevés par le développement de la pharmacogénomique à plus long terme doivent également être envisagés : le risque de discrimination et de stigmatisation d'un groupe ethnique notamment.

Les histoires cliniques que nous avons rapportées, en démontrant clairement que des variabilités importantes sont observées à l'intérieur des gens d'une même race, présentent l'intérêt de soulever la problématique des conséquences potentiellement délétères d'une généralisation des données issues de la génétique des populations. Ainsi, les variabilités interindividuelles et interethniques sont un continuum et ne peuvent pas être distinguées de façon parfaite, ce qui renforce la supériorité des tests de pharmacogénétiques individuels par rapport à l'utilisation de critères raciaux ou ethniques et la nécessité de rester prudent dans la transposition du résultat d'un test pharmacogénétique à un groupe ethnique ou à une race qui ferait en sorte que des pressions importantes pourraient se développer pour la vente et le marketing de certains produits. D'autre part il paraît à l'heure actuelle indispensable de prendre en compte les phénomènes épigénétiques, susceptibles de modifier l'expression du génotype d'un individu au cours de son existence et de limiter la fiabilité de l'interprétation clinique des tests génétiques.

Les enjeux éthiques associés spécifiquement à la pharmacogénétique et devant être pris en compte à l'aube d'une « démocratisation » de cette pratique concernent particulièrement les trois domaines qui ont trait :

- au consentement, à l'aspect privé et confidentiel des informations;
- à la manipulation de l'information en regard des probabilités de réponse des

individus;

- aux implications de la catégorisation des individus en sous-groupes en fonction de leur probabilité de réponse.

Quoi qu'il en soit notre travail sur la variation de sensibilité aux traitements psychotropes renforce l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique dans la pratique courante. En effet les études menées sur la relation existant entre la dose des médicaments, leurs taux plasmatiques et leurs efficacités cliniques ont permis de déterminer des concentrations plasmatiques cibles pour de nombreuses substances. Ainsi cette étape de surveillance des taux sanguins, du fait du développement de son accessibilité et de sa valeur informative, devrait représenter un outil non négligeable notamment chez les patients résistants aux traitements antipsychotiques à doses jugées efficaces selon les recommandations, permettant de réajuster la posologie en fonction du taux plasmatique avant d'envisager un switch médicamenteux.

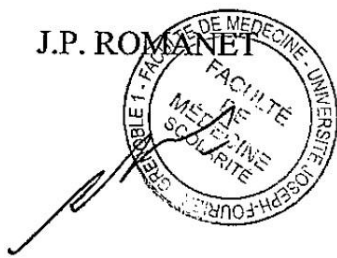
Enfin les parcours cliniques présentés ici mettent en avant la problématique de la tolérance aux traitements, susceptible d'aggraver la qualité de vie des patients autant par la survenue des effets secondaires en eux-mêmes que par le risque majoré d'inobservance thérapeutique, pourvoyeuse de décompensation aux conséquences parfois gravissimes. Il convient donc d'être particulièrement vigilant à l'expression des plaintes des patients concernant les effets secondaires des médicaments afin de limiter le risque d'interruption de traitement itérative, et ce d'autant plus chez les patients d'origine asiatique qui on l'a vu présentent déjà une réticence culturelle par rapport à la psychiatrie occidentale et des particularités de réponse aux thérapeutiques psychotropes.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

LE DOYEN

J.P. ROMANET



LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR T. BOUGEROL

A large, stylized handwritten signature in black ink, likely belonging to Professor T. Bougerol.

## **Bibliographie**

1. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Arendt R, Ochs HR, Shader RI. Impairment of diazepam metabolism by low-dose estrogen-containing oral-contraceptive steroids. *N Engl J Med.* (1982); 306(13):791-2.
2. Abou-Auda HS, Al-Yamani MJ, Abou-Shaabn RR. A new accurate method for predicting lithium clearance and daily dosage requirements in adult psychiatric patients. *Bipolar Disord* 2008; 10:369-76. Back to cited text no. 21
3. Alda M. Pharmacogenetics of lithium response in bipolar disorder. *J. Psychiatry Neurosci.* (1999); 24(2): 154-158.
4. Allen JJ, Rack PH, Vaddadi KS. Differences of the effects of clomipramine on English and Asian volunteers. Preliminary report on a pilot study. *Post-grad Med J.* (1977); 53(suppl 4):79-86.
5. Arbus C, Benyamina A, Llorca PM, Baylé F, Bromet N, Massiere F, Garay RP, Hameg A. Characterization of human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of cyamemazine. *Eur J Pharm Sci.* 2007 Dec; 32(4-5):357-66. Epub 2007 Sep 14.
6. Arranz M., Collier D., Sodhi M., Ball D., Roberts G., Price J., et al. 1995. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene. *Lancet* 346(8970):281-2.
7. Arranz M.J., Collier D.A., Munro J., Sham P., Kirov G., Sodhi M., et al. 1996. Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT<sub>2A</sub> receptor and clinical response to clozapine. *Neurosci. Lett* 217(2-3):177-8.
8. Arranz M.J., Li T., Munro J., Liu X., Murray R., Collier D.A., et al., 1998a. Lack of association between a polymorphism in the promoter region of the dopamine-2 receptor gene and clozapine response. *Pharmacogenetics* 8(6):481-4.
9. Arranz M.J., Munro J., Birkett J., Bolonna A., Mancama D., Sodhi M., et al. 2000b. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 355(9215):1615-6.
10. Arranz M.J., Munro J., Owen M.J., Spurlock G., Sham P.C., Zhao J., et al. 1998c. Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene and response to clozapine. *Mol. Psychiatry* 3(1):61-6.
11. Arranz M.J., Munro J., Sham P., Kirov G., Murray R.M., Collier D.A., et al. 1998b. Metaanalysis of studies on genetic variation in 5-HT<sub>2A</sub> receptors and clozapine response. *Schizophr. Res.* 32(2):93-9.
12. Arranz M.J., J. Munro, S. Osborne, D. Collier, R.W. Kerwin. Applications of pharmacogenetics in psychiatry: personalisation of treatment. *Exp. Opinion Pharmacother.* 2001, 2(4): 537-542.
13. Benedetti, Serretti, Pondiggia, Bernasconi, Lorenzi, Colombo, Smeraldi. Long term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase-kinase-3-50 T/C SNP. *Neuroscience Letters* (2005); 376(1):51-55.
14. Benmessaoud D., Hamdani N., Boni C., Ramoz N., Hamon M., Kacha F., et al. 2008. Excess of transmission of the G allele of the -1438A/G polymorphism of



- the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene in patients with schizophrenia responsive to antipsychotics. *BMC Psychiatry* 8:40.
15. Bernard S, Neville KA, Nguyen AT, Flockhart DA. Interethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2D6 in the U.S. population: clinical implications. *Oncologist*. (2006); 11(2):126-35.
  16. Berridge MJ, Irvine RF. Inositol phosphates and cell signalling. *Nature*. (1989); 341(6239):197-205. Review.
  17. Bertilsson L, M.L Dahl, P. Dalén, A. Al-Shurbaji. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 53 (2002), 111-13.
  18. Bidart JM, L. Lacroix. Puces à ADN. Méthodes d'étude du génôme et du transcriptome. Méthode d'étude en biologie moléculaire, chapitre 24, p.372-384.
  19. Binder RL, Levy R. Extrapiramidal reactions in Asians. *Am J Psychiatry*. (1981); 138(9):1243-4.
  20. Bondy B, P. Zill. Pharmacogenetics and psychopharmacology. *Current opinion in pharmacology* (2004), 4: 72-78.
  21. Bourel M, R. Ardaillou. Pharmacogénétique et pharmacogénomique. *Bull. Acad. Natle. Med.*, 2006, 190, n°1: 9-24.
  22. Brookes, A. J. (1999). The essence of snps. *Gene*, 234(2):177-86.
  23. Bunzel R., Blumcke I., Cichon S., Normann S., Schramm J., Propping P., Nothen M. (1998). Polymorphic imprinting of the serotonin-2A (5-HT<sub>2A</sub>) receptor gene in human adult brain. *Brain Res Mol Brain Res* 59, 90-2.
  24. Butler MA., Lang NP, Young JF., Caporason NE., Vineis P., Hayes RB., Teichel CH., Massingill JP., Lawsen MF., Kadlubar FF. Determination of CYP1A2 and acetyltransferase phenotype in human populations by analysis of caffeine urinary metabolites. *Pharmacogenetics* 2 (1992), 116-127.
  25. Chen, J.P., Lin, K.M., Chung, H., (2002). Prescribing medication for Asians with mental disorders. *West. J. Med.* 176, 271–275.
  26. Coly J.M. L'ethnie : une histoire complexe. *Encyclopedia Universalis France SA* (2002).
  27. Corruble E, P. Hardy. Observance du traitement en psychiatrie. *Encyclopédie médico-chirurgicale, Psychiatrie*, 37-860-A-60, (2003), 6p.
  28. Cross S, D. Bhugra. Management and culture-psychopharmacology. *Psychiatry* 8:9 (2009): 365-367.
  29. Dai D, Tang J, Rose R, Hodgson E, Bienstock RJ, Mohrenweiser HW, Goldstein JA. Identification of variants of CYP3A4 and characterization of their abilities to metabolize testosterone and chlorpyrifos. *J Pharmacol Exp Ther.* (2001 Dec); 299(3):825-31.
  30. Dalén P, Dahl ML, Eichelbaum M, Bertilsson L, Wilkinson GR. Disposition of debrisoquine in Caucasians with different CYP2D6-genotypes including those with multiple genes. *Pharmacogenetics*. (1999 Dec); 9(6):697-706.
  31. Davis SJC, David Nutt. Pharmacokinetics for psychiatrists. *Psychiatry* 6:7, (2007); 268-72.
  32. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet.* (2002); 41(12):913-58.

33. Dolzan V., Serretti A., Mandelli L., Koprivsek J., Kastelic M., Plesnicar B.K. 2008. Acute antipsychotic efficacy and side effects in schizophrenia: association with serotonin transporter promoter genotypes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1;32(6):1562-6.
34. Dorne JLC, K. Walton, W. Slob, A.G. Renwick. Human variability in polymorphic CYP2D6 metabolism: is the kinetic default uncertainty factor adequate? *Food and chemical toxicology* 40 (2002): 1633-1656.
35. Du J, Y. Xu, S. Duan, A. Zhang, J. Xuan, L. Wang, L. Yu, H. Wang, X. Li, G. Feng, L. He, Q. Xing. A case control association study between the CYP3A4 and CYP3A5 genes and schizophrenia in the Chinese Han population. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry* 33 (2009): 1200-1204.
36. Eichelbaum M., Ingelman-Sundberg M., Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med* (2006), 57:119-137.
37. Eiselt R, Domanski TL, Zibat A, Mueller R, Presecan-Siedel E, Hustert E, Zanger UM, Brockmoller J, Klenk HP, Meyer UA, Khan KK, He YA, Halpert JR, Wojnowski L. Identification and functional characterization of eight CYP3A4 protein variants. *Pharmacogenetics*. (2001 Jul); 11(5):447-58.
38. Ellingrod V.L., Lund B.C., Miller D., Fleming F., Perry P., Holman T.L., et al. 2003. 5-HT<sub>2A</sub> receptor promoter polymorphism, -1438G/A and negative symptom response to olanzapine in schizophrenia. *Psychopharmacol. Bull* 37(2):109-12.
39. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics : translating functional genomics into rational therapeutics. *Science (Wash DC)* 1999, 286:487-491.
40. Finta C, Zaphiropoulos PG. The human cytochrome P450 3A locus. Gene evolution by capture of downstream exons. *Gene*. (Déc 2000); 260(1-2):13-23.
41. Floyd MD, Gervasini G, Masica AL, Mayo G, George AL Jr, Bhat K, Kim RB, Wilkinson GR. Genotype-phenotype associations for common CYP3A4 and CYP3A5 variants in the basal and induced metabolism of midazolam in European- and African-American men and women. *Pharmacogenetics*. (2003 Oct); 13(10):595-606.
42. Frackiewicz EJ, Sramek JJ, Herrera JM, Kurtz NM, Cutler NR. Ethnicity and antipsychotic response. *Ann Pharmacother*. (1997 Nov); 31(11):1360-9.
43. Franck N. et F. Thibaut. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. *EMC-Psychiatrie* 2, 2005 ; 282-299.
44. Frank D, Jaehde U, Fuhr U. Evaluation of probe drugs and pharmacokinetic metrics for CYP2D6 phenotyping. *Eur J Clin Pharmacol*. (avril 2007);63(4):321-33.
45. Fraser HS, Mucklow JC, Bulpitt CJ, Kahn C., Mould G, Dollery CT. Environmental factors affecting antipyrine metabolism in London factory and office workers. *Brit J Clin Pharmacol* (1979);7:237-243.
46. Frye RF., Matzke GR., Adedoyin A., Porter JA., Branch RA. Validation of the five drug "Pittsburgh cocktail" approach for assessment of selective regulation of drug metabolizing-enzymes. *Clin. Pharmacol. Ther*. (1997), 62:365-376.
47. Ftouhi-Paquin N, Alda M, Grof P, Chretien N, Rouleau G, Turecki G. Identification of three polymorphisms in the translated region of PLC-gamma1

- and their investigation in lithium responsive bipolar disorder. *Am J Med Genet.* 2001 Apr 8; 105(3):301-5.
48. Fux R, Mörike K, Pröhmer AM, Delabar U, Schwab M, Schaeffeler E, Lorenz G, Gleiter CH, Eichelbaum M, Kivistö KT. Impact of CYP2D6 genotype on adverse effects during treatment with metoprolol: a prospective clinical study. *Clin Pharmacol Ther.* (2005 Oct); 78(4):378-87.
  49. Gaedigk A, Ndjountché L, Divakaran K, Dianne Bradford L, Zineh I, Oberlander TF, Brousseau DC, McCarver DG, Johnson JA, Alander SW, Wayne Riggs K, Steven Leeder J. Cytochrome P4502D6 (CYP2D6) gene locus heterogeneity: characterization of gene duplication events. *Clin Pharmacol Ther.* (février 2007); 81(2):242-51.
  50. Gaw A. Culture, ethnicity and mental illness. American Psychiatric Press (1992) Washington DC p.245-280.
  51. Gellner K, Eiselt R, Hustert E, Arnold H, Koch I, Haberl M, Deglmann CJ, Burk O, Buntfuss D, Escher S, Bishop C, Koebe HG, Brinkmann U, Klenk HP, Kleine K, Meyer UA, Wojnowski L. Genomic organization of the human CYP3A locus: identification of a new, inducible CYP3A gene. *Pharmacogenetics.* (Mars 2001); 11(2):111-21.
  52. Ghoneim, M.M., Korttila, K., Chiang, C.K., et al., 1981. Diazepam effects and kinetics in Caucasians and Orientals. *Clin. Pharmacol. Ther.* 29, 749–756.
  53. Goldstein J. 1998. Gender difference in the course of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 145, 684-689.
  54. Gorwood P, N. Hamdani. Apport de la génétique aux traitements psychiatriques. *La presse médicale*, tome 37, n°5, mai 2008, cahier 2 : 902-906.
  55. Hamdani N., Bonniere M., Ades J., Hamon M., Boni C., Gorwood P. 2005. Negative symptoms of schizophrenia could explain discrepant data on the association between the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene and response to antipsychotics. *Neurosci. Lett* 377(1):69-74.
  56. Hasler JA, R. Estabrook, M. Murray, I. Pikuleva, M. Waterman, J. Capdevila, V. Holla, C. Helvig, J.R Falck, G. Farrell, L.S Kaminsky, S.D. Spivack, E. Boitier, P. Beaune. Human cytochromes P450. *Molecular aspects of Medicine* 20 (1999): 1-137.
  57. Hazelwood L.A., Sanders-Bush E. 2004. His452Tyr polymorphism in the human 5-HT<sub>2A</sub> receptor destabilizes the signaling conformation. *Mol. Pharmacol.* 66(5):1293-300.
  58. Heils A., Teufel A., Petri S., Stober G., Riederer P., Bengel D., et al. 1996. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J. Neurochem.* 66(6):2621-4.
  59. Herken H., Erdal M.E., Esgi K., Virit O., Aynacioglu A.S. 2003. The relationship between the response to risperidone treatment and HT<sub>2A</sub> receptor gene (T102C and 1438G/A) polymorphism in schizophrenia. *Bull. Clin. Psychopharmacol.* 13:161-6.
  60. Herrlin K, Yasui-Furukori N, Tybring G, Widén J, Gustafsson LL, Bertilsson L. Metabolism of citalopram enantiomers in CYP2C19/CYP2D6 phenotyped panels of healthy Swedes. *Br J Clin Pharmacol.* (2003 Oct); 56(4):415-21.

61. Hirota T, Ieiri I, Takane H, Maegawa S, Hosokawa M, Kobayashi K, Chiba K, Nanba E, Oshimura M, Sato T, Higuchi S, Otsubo K. Allelic expression imbalance of the human CYP3A4 gene and individual phenotypic status. *Hum Mol Genet.* (2004 Dec) 1; 13(23):2959-69.
62. Horai Y, M. Nakano, T. Ishizaki, K. Ishikawa, H.H. Zhou, B.I. Zhou, C.L. Liao, L.M. Zhang, Metoprolol and mephenytoin oxidation polymorphisms in Far Eastern Oriental subjects: Japanese versus mainland Chinese, *Clin. Pharmacol. Ther.* 46 (2) (1989) 198-207.
63. Hwang R., Shinkai T., De Luca V., Muller D.J., Ni X., Macciardi F., et al. 2005 Association study of 12 polymorphisms spanning the dopamine D(2) receptor gene and clozapine treatment response in two treatment refractory/intolerant populations. *Psychopharmacology* 14:14.
64. Illi A., Mattila K.M., Kampman O., Anttila S., Roivas M., Lehtimäki T., et al. 2003. Catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase A genotypes and drug response to conventional neuroleptics in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol* 23(5):429-34.
65. Ingelman-Sundberg M, M.Oscarson, R.A McLellan. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *TiPS* 1999 vol.20: 342-349.
66. Ingelman-Sundberg M, S.C. Sim, A. Gomez, C. Rodriguez-Antona. Influence of CYP450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeigenetic and clinical aspects. *Pharmacology and therapeutics* 116 (2007): 496-526.
67. Ingelman-Sundberg M, S.C. Sim. Pharmacogenetic biomarkers as tools for improved drug therapy; emphasis on the cytochrome P450 system. *Biochemical and biophysical research communications* 396 (2010): 90-94.
68. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J.* (2005); 5(1):6-13.
69. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of CYP450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends in pharmacological sciences* vol.25 n°4. (April 2004): 193-200.
70. Jaanson P, Marandi T, Kiivet RA, Vasar V, Vään S, Svensson JO, Dahl ML. Maintenance therapy with zuclopenthixol decanoate: associations between plasma concentrations, neurological side effects and CYP2D6 genotype. *Psychopharmacology (Berl).* (2002); 162(1):67-73.
71. Jonsson E., Nothen M.M., Bunzel R., Propping P., Sedvall G. 1996. 5HT2a receptor T102C polymorphism and schizophrenia. *Lancet* 347(9018):1831.
72. Jonsson E.G., Nothen M.M., Grunhage F., Farde L., Nakashima Y., Propping P., et al. 1999. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol. Psychiatry* 4(3):290-6.
73. Joob R., Benkelfat C., Brisebois K., Toulouse A., Turecki G., Lal S., et al. 1999. T102C polymorphism in the 5HT2A gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability. *J. Psychiatry Neurosci.* 24(2):141-6.

74. Jose de Leon, Scott C. Armstrong, Kelly L. Cozza. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics* (2006); 47:75-85.
75. Jose de Leon, Scott C. Armstrong, Kelly L. Cozza. The dosing of Atypical Antipsychotics. *Psychosomatics* 2005; 46: 262-273.
76. Kaiser R, Sezer O, Papies A, Bauer S, Schelenz C, Tremblay PB, Possinger K, Roots I, Brockmüller J. Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes. *J Clin Oncol.* (Juin 2002); 20(12):2805-11.
77. Kawanishi C, Lundgren S, Agren H, Bertilsson L. Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse. A pilot study. *Eur J Clin Pharmacol.* (2004 Jan); 59(11):803-7.
78. Kelada S.N., Costa-Mallen P., Checkoway H., Carlson C.S., Weller T.S., Swanson P.D., et al. (2005). Dopamine transporter (SLC6A3) 5' region haplotypes significantly affect transcriptional activity in vitro but are not associated with Parkinson's disease. *Pharmacogenet. Genomics* 15(9):659-68.
79. Kim JY, Lee CS, Kim HO, Jo YH, Lee J, Jung MH, Baik HH, Choe W, Kang I, Yoon KS. The association between genetic polymorphisms in CYP19 and breast cancer risk in Korean women. *Oncol Rep.* (2009 Sep); 22(3):487-92.
80. Kimmel S., Gonsalves L., Youngs D., Guidwani G. Fluctuating levels of antidepressants premenstrually. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynecology* (1992), 13:277-280.
81. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmüller J. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry.* (2004); 9(5):442-73.
82. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, Keulen JT, Lötsch J, Roots I, Brockmüller J. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultrarapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J.* (aout 2007); 7(4):257-65.
83. Klotz U. Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem. *Int J Clin Pharmacol Ther.* (Juillet 2006); 44(7):297-302.
84. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet.* (aout 2006);368(9536):704.
85. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, Watkins PB, Daly A, Wrighton SA, Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Venkataramanan R, Strom S, Thummel K, Boguski MS, Schuetz E. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet.* (2001); 27(4):383-91.
86. Kupfer A, Preisig R. Inherited defects of hepatic drug metabolism. *Semin Liver Dis.* (1983 Nov);3(4):341-54.

87. Laakso A., Pohjalainen T., Bergman J., Kajander J., Haaparanta M., Solin O., et al. 2005. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene is associated with increased activity of striatal L-amino acid decarboxylase in healthy subjects. *Pharmacogenet. Genomics* 15(6):387- 91.
88. Lachman H.M., Papolos D.F., Saito T., Yu Y.M., Szumlanski C.L., Weinshilboum R.M. 1996. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 6(3):243-50.
89. Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, Cheron G, Cresteil T. Expression of CYP3A in the human liver-evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. *Eur J Biochem. (Juillet 1997);* 247(2):625-34.
90. Landi MT, Sinha R, Lang NP, Kadlubar FF. Human cytochrome P4501A2. *IARC Sci Publ. (1999);* (148):173-95.
91. Lappalainen J., Zhang L., Dean M., Oz M., Ozaki N., Yu D.H., et al. 1995. Identification, expression, and pharmacology of a Cys23-Ser23 substitution in the human 5-HT<sub>2c</sub> receptor gene (HTR2C). *Genomics* 27(2):274-9.
92. Lencz T., Robinson D.G., Xu K., Ekholm J., Sevy S., Gunduz-Bruce H., et al. 2006. DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients. *Am. J. Psychiatry* 163(3):529-31.
93. Lesch K.P., Gutknecht L. 2005. Pharmacogenetics of the serotonin transporter. *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry* 29(6):1062-73.
94. Lieberman J.A. 1999. Pathophysiologic mechanisms in the pathogenesis and clinical course of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 60, 9-12.
95. Lieberman J.A., Koreen A.R., Chakos M., Sheitman B., Woerner M., Alvir J.M.J., Bilder R. 1996. Factors influencing treatment response and outcome of first episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 57, 5-9.
96. Lin C.H., Tsai S.J., Yu Y.W., Song H.L., Tu P.C., Sim C.B., et al. 1999. No evidence for association of serotonin-2A receptor variant (102T/C) with schizophrenia or clozapine response in a Chinese population. *Neuroreport*. 10(1):57-60.
97. Lin KM, Finder E. Neuroleptic dosage for Asians. *Am J Psychiatry*. 1983 Apr; 140(4):490-1.
98. Lin KM, Poland RE, Nuccio I, Matsuda K, Hathuc N, Su TP, Fu P. A longitudinal assessment of haloperidol doses and serum concentrations in Asian and Caucasian schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. (1989 Oct);146(10):1307-11.
99. Lin KM., Cheung F. Mental health issues for Asians Americans. *Psychiatr. Serv.* (1999) 50(6): 774-780.
100. Lin, K.M., Poland, R.E., Lau, J.K., Rubin, R.T., 1998. Haloperidol and prolactin concentrations in Asians and Caucasians. *J. Clin. Psychopharmacol.* 8, 195–201.
101. Lin, Poland, Nuccio. A longitudinal assessment of haloperidol doses and serum concentrations in Asian and Caucasian schizophrenic patients. *American Journal of psychiatry.* (1989) 146: 1307-1311.

102. Llorca PM, C. Lancon, B. Disdier, J. Farisse, C. Sapin, P. Auquier. Effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia: clinical response and plasma concentrations. *J. Psychiatry Neurosci.* (2002), Vol 27(1): 30-37.
103. Loebel A.D., Lieberman J.A., Alvir J.M.J., Mayerhoff D.I., Geisler S., Szymanski S.R. 1992. Duration of untreated psychosis and outcome in first episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 149, 1183-1188.
104. Lovlie R, Berle JO, Stordal E, Steen VM. The phospholipase C-gamma1 gene (PLCG1) and lithium-responsive bipolar disorder: re-examination of an intronic dinucleotide repeat polymorphism. *Psychiatr Genet.* 2001 Mar; 11(1):41-3.
105. Ma, M., Woo, M., Mcleod, H., 2002. Genetic basis of drug metabolism. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 59, 2061–2069.
106. Maekawa et al. CYP3A4\*16 and CYP3A4\*18 alleles found in East Asians exhibit differential catalytic activities for seven CYP3A4 substrate drugs. *Drug metabolism and disposition*, 2010, vol.38 n°12: 2100-2104.
107. Malhotra A.K., Goldman D., Ozaki N., Rooney W., Clifton A., Buchanan R.W., et al. 1996a. Clozapine response and the 5HT2C Cys23Ser polymorphism. *Neuroreport* 7(13):2100-2.7
108. Marshall M., Lewis S., Lockwood A., Drake R., Jones P., Croudace T. 2005. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first episode patients. *Archives of General Psychiatry* 62, 975-983.
109. Masellis M., Basile V., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Sevy S., Macciardi F.M., et al. 1998. Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 19(2):123-32.7
110. Masellis M., Paterson A.D., Badri F., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Cavazzoni P., et al. 1995. Genetic variation of 5-HT2A receptor and response to clozapine. *Lancet* 346(8982):1108.
111. Mata-Pastor I., Arranz-Calderon M.J., Bepere-Urmeneta M., Perez-Nievas F., Sham P., Kerwin R. 2002. Influence of serotonergic transmission on response to olanzapine. *Actas. Esp. Psiquiatr.* 30(5):265-71.
112. Mc Glashan T.H. 1999. Duration of untreated psychosis in first episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biological Psychiatry* 46, 899-907.
113. Mc Glashan, T.H. 1986. The prediction of outcome in chronic schizophrenia. *Archive of General Psychiatry* 43, 167-176.
114. Michelon, Meira-Lima, Cordeiro, Miguita, Breen, Collier, Valada. Association study of the INPP1, 5HTT, BDNF, AP-2, and GSK-3 GENE variants and retrospectively scored response to lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Neuroscience Letters* (2006);403(3):288-293.
115. Mihara K, Suzuki A, Kondo T, Yasui N, Furukori H, Nagashima U, Otani K, Kaneko S, Inoue Y. Effects of the CYP2D6\*10 allele on the steady-state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in Japanese patients with schizophrenia. *Clin Pharmacol Ther.* (1999);65(3):291-4.
116. Mitsunaga Y, T. Kubota, A. Ishiguro, Y. Yamada, I. Sasaki, K. Chiba, T. Iga. Frequent occurrence of CYP2D6\*10 duplication allele in a Japanese population. *Mutation research* 505 (2002): 83-85.

117. Morita S, Shimoda K, Someya T, Yoshimura Y, Kamijima K, Kato N. Steady-state plasma levels of nortriptyline and its hydroxylated metabolites in Japanese patients: impact of CYP2D6 genotype on the hydroxylation of nortriptyline. *J Clin Psychopharmacol.* (2000); 20(2):141-9.
118. Mornet E. Méthodes d'analyse de l'ADN, applications médicales et médico-légales. Laboratoire de Génétique Moléculaire Humaine. Equipe de l'EA2493, UFR de médecine Paris Ile de France Ouest et laboratoire SESEP.
119. Mulder H, Heerdink ER, Van Iersel EE, Wilms FW, Egberts AC. Prevalence of patients using drugs metabolized by cytochrome P450 2D6 in different populations: a cross-sectional study. *Ann Pharmacother.* (2007); 41(3):408-13.
120. Murray M. Role of CYP pharmacogenetics and drug-drug-interactions in the efficacy and safety of atypical and other antipsychotic agents. *Journal of pharmacy and pharmacology* 2006, 58: 871-885.
121. Nakajima M., Yokoi T., Mizutani M., Shin S., Kadlubar FF, Kamatachi T. Phenotyping of CYP1A2 in Japanese populations by analysis of caffeine urinary metabolites: absence of mutation predefining the phenotype in the CYP1A2 gene. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* (1994) 3; 413-421.
122. Nakamura T, Saito Y, Murayama N, Saeki M, Soyama A, Sai K, Ozawa S, Sawada J. Apparent low frequency of sequence variability within the proximal promoter region of the cytochrome P450 (CYP) 3A5 gene in established cell lines from Japanese individuals. *Biol Pharm Bull.* (2001); 24(8):954-7.
123. Navarro F., Van Os J., Jones P., Murray R. 1996. Explaining sex difference in course and outcome in the functional psychoses. *Schizophrenia Research* 21, 161-170.
124. Nimgaonkar V.L., Zhang X.R., Brar J.S., Deleo M., Ganguli R. 1996. 5-HT2 receptor gene locus: association with schizophrenia or treatment response not detected. *Psy Gen.* 6:23-27.
125. Nothen M.M., Rietschel M., Erdmann J., Oberlander H., Moller H.J., Nöber D., et al. 1995. Genetic variation of the 5-HT2A receptor and response to clozapine. *Lancet* 346(8979):908-9.
126. Oi-Yin Wong J, S-P. Leung, T. Mak, R. Man-Kin Ng, K-t. Chan, H. Hon-kee Cheung, W-kit Choi, J. Lai, A. W-kiu Tsang. Plasma clozapine levels and clinical response in treatment-refractory Chinese schizophrenic patients. *Neuro-Psychopharmacology and biological psychiatry* 30 (2006): 251-264.
127. Ozdemir V, Kalow W, Tang BK, Paterson AD, Walker SE, Endrenyi L, Kashuba AD. Evaluation of the genetic component of variability in CYP3A4 activity: a repeated drug administration method. *Pharmacogenetics.* (Juillet 2000); 10(5):373-88.
128. P. Beaune. Les cytochromes P450 humains. Applications en pharmacologie. *Thérapie* 48 (1993), 521-526.
129. Parsons M.J., D'Souza U.M., Arranz M.J., Kerwin R.W., Makoff A.J. 2004. The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biol. Psychiatry.* 56(6):406-10.
130. Perkins D.O., Gu H., Boteva K., Lieberman J.A. 2005. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first episode schizophrenia: a



- critical review and Meta analysis. *American Journal of Psychiatry* 162, 1785-1804.
131. Pi EH, G.M. Simpson. Cross cultural psychopharmacology: a current clinical perspective. *Psychiatric Services*, January 2005, vo.56, n°1 : 31-33.
  132. Pi, E.H., Simpson Gm, Cooper, T.B., 1986. Pharmacokinetics of desipramine in Caucasian and Asian volunteers. *Am. J. Psychiatry* 143, 1174–1176.
  133. Pohjalainen T., Rinne J.O., Nagren K., Lehtikoinen P., Anttila K., Syvalahti E.K., et al. 1998. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol. Psychiatry*. 3(3):256-60.
  134. Poland RA, Lin KM, Nuccio C, Wilkinson GR. Cytochrome P450 2E1 and 3A activities do not differ between Mexicans and European Americans. *Clin Pharmacol Ther.* (Sept 2002); 72(3):288-93.
  135. Pollock BG. Recent developments in drug metabolism of relevance to psychiatrists. *Harvard Review of psychiatry* (1994) 2: 204-213.
  136. Pollock BG. The endocrine treatment interface: gender differences in psychotropic drug metabolism. *Psychopharmacology Bulletin* (1997); 33: 235-241.
  137. Potkin SG, Shen Y, Pardes H, Phelps BH, Zhou D, Shu L, Korpi E, Wyatt RJ. Haloperidol concentrations elevated in Chinese patients. *Psychiatry Res.* (1984); 12(2):167-72.
  138. Prior T, P. Chue, P. Tibbo, G.B. Baker. Drug metabolism and atypical antipsychotics. *European Neuropsychopharmacology* 9 (1999): 301-309.
  139. Rau T, Wohlleben G, Wuttke H, Thuerauf N, Lunkenheimer J, Lanczik M, Eschenhagen T. CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants-a pilot study. *Clin Pharmacol Ther.* (2004 Mai); 75(5):386-93.
  140. Reynolds G.P., Templeman L.A., Zhang Z.J. 2005a. The role of 5-HT<sub>2C</sub> receptor polymorphisms in the pharmacogenetics of antipsychotic drug treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry* 29(6):1021-8.
  141. Robinson D.G., Woerner M.G., Alvir J.M., Geisler S., Koreen A., Sheitman B., Chakos M., Mayerhoff D., Bilder R., Goldman R., Liberman J.A. 1999. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry* 156, 544-549.
  142. Rodríguez-Antona C, Jande M, Rane A, Ingelman-Sundberg M. Identification and phenotype characterization of two CYP3A haplotypes causing different enzymatic capacity in fetal livers. *Clin Pharmacol Ther.* (2005); 77(4):259-70.
  143. Roh HK, Chung JY, Oh DY, Park CS, Svensson JO, Dahl ML, Bertilsson L. Plasma concentrations of haloperidol are related to CYP2D6 genotype at low, but not high doses of haloperidol in Korean schizophrenic patients. *Br J Clin Pharmacol.* (2001 Sep); 52(3):265-71.
  144. Rouleau B, P. Vincent, J. Martel. Le monitoring thérapeutique de la clozapine : une nécessité clinique. *Pharmactuel*. Vol.41 N°2, (mars-avril 2008) : 87-93.
  145. Samer CF, Desmeules, Rossier, Hochstrasser, Dayer. Le polymorphisme génétique du CYP450 2D6 : le bon, l'ultrarapide, l'intermédiaire et le lent. *Revue Médicale Suisse* N° -524 publiée le 31/03/2004.

146. Schafer M., Rujescu D., Giegling I., Guntermann A., Erfurth A., Bondy B., et al. (2001). Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D(2) receptor gene. *Am. J. Psychiatry* 158(5):802-4.
147. Schumacher J., Schulze T.G., Wienker T.F., Rietschel M., Nothen M.M. (2000) Pharmacogenetics of the clozapine response. *Lancet* 356(9228):506-7.
148. Senon JL, D. Sechter, D. Richard. *Thérapeutique psychiatrique*. Ouvrage publié en 1995. Hermann Editeurs des sciences et des arts, Science et Pratique médicales.
149. Shams ME, Arneth B, Hiemke C, Dragicevic A, Müller MJ, Kaiser R, Lackner K, Härtter S. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther.* (2006 Oct); 31(5):493-502.
150. Shinfuku N, C-H.Tan. Pharmacotherapy for schizophrenic inpatients in East Asia- Changes and challenges. *International review of psychiatry*, (October 2008); 20(5): 460-468.
151. Sim K, H. Chun Su, S. Fujii, S-y. Yang, M-Y. Chong, G. Ungvari, T. Si, Y.L. He, E.K. Chung, Y.H. Chan, N. Shinfuku, E.H Kua, C.H Tan, N. Sartorius. High-dose antipsychotic use in schizophrenia : a comparison between the 2001 and 2004 Research on East Asia Psychotropic Prescription (REAP) studies. *British journal of clinical pharmacology* 2008; 67:1: 110-117.
152. Sim K., Chua T.H., Chan Y.H., Mahendran R., Chong S.A. 2006. Psychiatric comorbidity in first episode schizophrenia: a 2 year, longitudinal outcome study. *Journal of Psychiatry Research* 40, 656-663.
153. Stamer UM, Stüber F. The pharmacogenetics of analgesia. *Expert Opin Pharmacother.* (2007 Oct); 8(14):2235-45.
154. Steen, Lovlie, Osher, Belmaker, Berle, Gulbrandsen. The polymorphic inositol polyphosphate-1 phosphatase gene as a candidate for pharmacogenetic prediction of lithium responsive manic-depressive illness. *Pharmacogenetics* (1998),8: 259-268.
155. Steimer W, Zöpf K, von Amelunxen S, Pfeiffer H, Bachofer J, Popp J, Messner B, Kissling W, Leucht S. Amitriptyline or not, that is the question: pharmacogenetic testing of CYP2D6 and CYP2C19 identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy. *Clin Chem.* (février 2005); 51(2):376-85.
156. Subramaniam M, C. Ng, S-A. Chong, R. Mahendran, T. Lambert, E. Pek, C-Y. Huak. Metabolic differences between Asian and Caucasian patients on clozapine treatment. *Human Psychopharmacology Clin Exp* 2007; 22: 217-222.
157. Suzuki A., Mihara K., Kondo T., Tanaka O., Nagashima U., Otani K., et al. 2000. The relationship between dopamine D2 receptor polymorphism at the Taq1 A locus and therapeutic response to nemonapride, a selective dopamine antagonist, in schizophrenic patients. *Pharmacogenetics* 10(4):335-41.
158. Szaflarski M, J.P Szaflarski, M.D Privitera, D.M Ficker, R.D Horner. Racial/ethnic disparities in the treatment of epilepsy: what do we know? What do we need to know? *Epilepsy and behavior* 9 (2006): 243-264.

159. Szekeres G., Keri S., Juhasz A., Rimanoczy A., Szendi I., Czimmer C., et al. 2004. Role of dopamine D3 receptor (DRD3) and dopamine transporter (DAT) polymorphism in cognitive dysfunctions and therapeutic response to atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 124(1):1-5.
160. Takashi I, K. Motohiro, C. Koji, O. Osamu, S. Yuichi. Estimation of the interindividual variability of cytochrome 2D6 activity from urinary metabolic ratios in the literature. *Drug metab. Pharmacokinet.* 25(3): 243-253 (2010).
161. Tan L, J-T. Yu, Y-P. Sun, J-R Ou, J-H. Song, Y. Yu. The influence of cytochrome P oxydase CYP2A6, CYP2B6 and CYP2C9 polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acide in epileptic patients. *Clinical neurology and neurosurgery* 112 (2010): 320-323.
162. Tateishi T. Analysis of the CYP2D6 gene in relation to its metabolic capacity in Japanese men and in comparison with other populations. *International congress series* 1244 (2002): 33-39.
163. Terao T, Okuno K, Okuno T, Nakano H, Shinkai T, Ohmori O, Yoshimura R, Suzuki T, Abe K. A simpler and more accurate equation to predict daily lithium dose. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:336-340
164. Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, Duffy A, Grof E, Ahrens B. Preliminary evidence for a role of phospholipase C- $\gamma$ 1 in the pathogenesis of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* (1998); 3:534-538.
165. Umbricht D.S., Wirshing W.C., Wirshing D.A., McMeniman M., Schooler N.R., Marder S.R., Kane J.M. 2002. Clinical predictors of response to clozapine treatment in ambulatory patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 63, 420-424.
166. Van Kamen D.P., Kelley M.E., Yao J.K., Gilberton M.W., Gurklis J.A., Inosaka T., Saito H., Peters J.L., Sato M. 1996. Predicting haloperidol treatment response in chronic schizophrenia. *Psychiatry Research* 64, 47-58.
167. Van Ness S.H., Owens M.J., Kilts C.D. 2005. The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. *BMC. Genet.* 6:55.
168. Veenstra-VanderWeele J., Anderson G.M., Cook E.H. Jr. 2000. Pharmacogenetics and the serotonin system: initial studies and future directions. *Eur. J. Pharmacol.* 410(2-3):165-181.
169. Veiga MI, S. Asimus, P. E. Ferreira, J. P. Martins, I. Cavaco, V. Ribeiro, T. N. Hai, M. G. Petzold, A. Björkman, M. Ashton, J. P. Gil. Pharmacogenomics of CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 and MDR1 in Vietnam. *Eur J Clin Pharmacol* (2009) 65:355–363.
170. Wang L., Yu L., He G., Zhang J., Zhang A.P., Du J., et al. 2007b. Response of risperidone treatment may be associated with polymorphisms of HTT gene in Chinese schizophrenia patients. *Neurosci Lett.* 27;414(1):1-4.
171. Wang SL., J.-D. Huang, M.-D. Lai, B.-H. Liu, M.-L. Lai, Molecular basis of genetic variation in debrisoquine hydroxylation in Chinese subjects: polymorphism in RFLP and DNA sequence of CYP2D6, *Clin. Pharmacol. Ther.* 53 (4) (1993) 410-418.

172. WE. Bunney, B.L. Garland-Bunney. Mecanisms of action of lithium in affective illness. Basic and clinical applications. In H. Meltzer ed. : Psychopharmacology. The 3<sup>rd</sup> generation of progress. Raven Press, New York, (1987) p.553-565.
173. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med.* (Mai 2005); 352(21):2211-21.
174. Wilkinson GR., Guengerich FP., Branch RA. Genetic polymorphism of s-mephenytoin hydroxylation. *Pharmacol. Therapeut.* (1989), 43 :53-76.
175. Wong FK, E.H. Pi. Ethnopsychopharmacology considerations for Asians and Asian Americans. *Asian journal of psychiatry* 5 (2012): 18-23.
176. Wu S., Xing Q., Gao R., Li X., Gu N., Feng G., et al. Response to chlorpromazine treatment may be associated with polymorphisms of the DRD2 gene in Chinese schizophrenic patients. *Neurosci. Lett.* (2005) 376(1):1-4. Epub 2004 Dec 2.
177. Xiang Q, X. Zhao, Y. Zhou, J-L. Duan, Y-M Cui. Effect of CYP2D6, CYP3A5, and MDR1 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of risperidone and its active moiety. *J. Clin. Phamracol.* 2010; 50: 659-666.
178. Xie HJ, Lundgren S, Broberg U, Finnström N, Rane A, Hassan M. Effect of cyclophosphamide on gene expression of cytochromes p450 and beta-actin in the HL-60 cell line. *Eur J Pharmacol.* (Aout 2002) ;449(3):197-205.
179. Xing Q., Qian X., Li H., Wong S., Wu S., Feng G., et al. 2006. The relationship between the therapeutic response to risperidone and the dopamine D2 receptor polymorphism in Chinese schizophrenia patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*:1-7.
180. Xu M, S. Li, Q. Xing, R. Gao, G. Feng, Z. Lin, D. St Clair, L. He. Genetics variants in the BDNF gene and therapeutic response to risperidone in schizophrenia patients: a pharmacogenetic study. *European journal of Human Genetics* (2010) 18, 707-712.
181. Yamamoto J. and Lin KM. Psychopharmacology, ethnicity and culture. *Review of psychiatry* (1995), vol 14 American Psychiatric Press Washington DC, p.529-541.
182. Yamamoto, J., Fund, D., Lo, S., et al., 1979. Psychopharmacology for Asian Americans and Pacific Islanders. *Psychopharmacol. Bull.* 15, 29–31.
183. Yamanouchi Y., Iwata N., Suzuki T., Kitajima T., Ikeda M., Ozaki N. 2003. Effect of DRD2, 5-HT2A, and COMT genes on antipsychotic response to risperidone. *Pharmacogenomics J.* 3(6):356-61.
184. Yang, Y.Y. Prophylactic efficacy of lithium and its effective plasma levels in Chinese bipolar patients. *Acta Psychiatr. Scand.*(1985) 71, 171–175.
185. Yasuda S, L. Zhang, S-M. Huang. The role of ethnicity in variability in response to drugs: focus on clinical pharmacology studies. *Clinical pharmacology and therapeutics*, vol.84, N°3, (September 2008): 417-423.
186. Yukawa E, Nomiyama N, Higuchi S, Aoyama T. Lithium population pharmacokinetics from routine clinical data: role of patient characteristics for estimating dosing regimens. *Ther Drug Monit.* (1993 Apr);15(2):75-82.

187. Zandi P, J. Judy. The promise and reality of pharmacogenetics in psychiatry. *Psychiatr. Clin. North Am.* (Mars 2010); 33(1): 181-224.
188. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Naunyn Schmiedebergs Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Arch Pharmacol.* (2004); 369(1):23-37.
189. Zetin M, Garber D, De Antonio M, Schlegel A, Feureisen S, Fieve R, et al. Prediction of lithium dose: A mathematical alternative to the test dose method. *J Clin Psychiatry* (1986); 47:175-8. Back to cited text no. 20
190. Zhang-Wong J, M. Beiser, R.B. Zipursky, G. Bean. An investigation of ethnic and gender differences in the pharmacodynamics of Haloperidol. *Psychiatry Research* 81 (1998): 333-339.
191. Zhou Z, X. Li, H. Peng, X. Yu, M. Yang, F. Su, F. Wang, R. Zhu, C. Deng, Q. Lin, C. Wang, W. Li, S. Lin, H. Li. Multiple dose pharmacokinetics of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in Chinese female patients with schizophrenia. *Acta pharmacologica sinica*, (Mars 2006); 27(3): 381-386.
192. Zhuge J, Luo Y, Yu YN. Heterologous expression of human cytochrome P450 2E1 in HepG2 cell line. *World J Gastroenterol.* (Dec 2003); 9(12):2732-6.

## **ANNEXES**

## **Annexe 1 : Éléments fondamentaux de Pharmacocinétique [3]**

La pharmacocinétique étudie l'action de l'organisme sur les médicaments administrés, c'est à dire le devenir d'une substance active contenue dans un médicament dans l'organisme. Elle comprend quatre phases successives d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion.

Ainsi, la connaissance des caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments présente plusieurs intérêts pour la pratique de la psychiatrie :

- L'identification des profils d'absorption et de distribution des médicaments permet de prédire dans quelle mesure ces derniers vont pouvoir pénétrer dans l'organisme et atteindre leur organe cible, à savoir le cerveau.
- Une compréhension des principes de demi-vie et de temps d'obtention de l'état d'équilibre plasmatiques facilite le choix des schémas posologiques optimaux.
- Sachant que le cytochrome P450 est responsable du métabolisme de nombreux psychotropes, il convient de connaître les substances susceptibles d'interagir avec cette enzyme afin de prévoir les modifications de concentrations plasmatiques de médicaments consécutifs, synonymes soit d'une inefficacité (diminution) soit d'une majoration des effets secondaires (augmentation) de la dite substance.
- De plus on doit prendre en compte les effets des maladies somatiques associées et de l'avancée en âge des patients traités, sources de modifications des paramètres pharmacocinétiques des substances psychotropes prescrites (diminution de l'excrétion rénale, de la fonction hépatique, poly médication...)

La pharmacocinétique repose sur l'étude de la variation de la concentration plasmatique du médicament, seul paramètre facilement accessible. Avant de l'aborder, il est nécessaire de connaître **le sens des termes couramment utilisés** :

1. La demi-vie plasmatique d'un médicament ( $T_{1/2}$ ) est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié. La connaissance de la demi-vie permet de prévoir la fréquence d'administration du médicament (nombre de prises journalières) pour obtenir la concentration plasmatique souhaitée. En général, la demi-vie est indépendante de la dose du médicament administré. Dans certains cas exceptionnels, elle varie avec la dose : elle peut augmenter ou diminuer en fonction de l'apparition de la saturation d'un mécanisme (élimination, catabolisme, fixation aux protéines plasmatiques etc.).
2. L'aire sous la courbe, ASC, ou AUC « Area under curve », correspond à l'intégrale de la concentration plasmatique sur un intervalle de temps défini. Son principal intérêt est de permettre la mesure de la biodisponibilité d'un médicament.

3. La biodisponibilité désigne le pourcentage d'un médicament administré PO qui rejoint la circulation sanguine sans être métabolisé. Elle est généralement mesurée en comparant les ASC obtenues après administration du même médicament par voie intraveineuse et par une autre voie qui est le plus souvent la voie orale. Après administration intraveineuse, l'ASC obtenue correspond à une biodisponibilité qui, par définition, est de 100%; après administration buccale, l'ASC correspond à une biodisponibilité identique dans les meilleurs des cas, généralement plus faible, parfois nulle.

4. Le terme de compartiment désigne le volume fictif dans lequel le médicament se distribuerait. Il peut correspondre ou non à un volume réel : par exemple le volume du sang est appelé premier compartiment, et l'ensemble de l'organisme hormis le sang est appelé deuxième compartiment. L'ensemble des secteurs anatomiques réels dans lesquels le médicament se distribue à des concentrations différentes est représenté par un, deux, rarement trois compartiments virtuels où la concentration du médicament est considérée comme homogène. La notion de compartiment permet ainsi de modéliser le devenir d'un médicament.

5. Le volume apparent de distribution ( $V_d$ ) est le volume fictif, exprimé en litres ou en litres par kilogramme, dans lequel se serait distribué le médicament en supposant que sa concentration soit homogène, c'est-à-dire que la concentration tissulaire moyenne soit identique à celle du plasma.

On a  $V_d = \text{dose} / C_0$  (concentration initiale). Par exemple, si l'on injecte par voie intraveineuse 100 mg d'un médicament et que sa concentration initiale,  $C_0$ , dans le plasma est de 10 mg/L, le volume de distribution est de 10 L. Pour un médicament donné, la connaissance de sa concentration souhaitée dans le sang et de son volume de distribution permet d'évaluer la dose à administrer.

6. La clairance est la fraction d'un volume théorique totalement épuré (c'est-à-dire ne contenant plus le médicament concerné) par unité de temps. La clairance plasmatique est le volume apparent de plasma épuré par unité de temps. La clairance globale ou totale ( $Cl_t$ ) est la fraction du volume apparent de distribution,  $V_d$ , qui est totalement épurée par unité de temps. On conçoit que la clairance totale dépend de la constante d'élimination et donc de la  $T_{1/2}$  et du  $V_d$ . La clairance est une constante en cinétique linéaire.

7. Le plateau de concentration correspond à l'état d'équilibre atteint au bout d'un certain nombre d'administrations. Pour que la concentration plasmatique augmente lors d'administrations répétées, il faut qu'une concentration résiduelle persiste lors de l'administration suivante. Au plateau, si la dose et la fréquence d'administration restent stables, la concentration obtenue le sera également. En règle générale la concentration d'équilibre est obtenue au bout d'environ cinq demi-vies.



## **Les différentes phases :**

### 1) L'absorption

Première phase qui correspond à l'entrée du médicament dans l'organisme, elle varie en fonction de la voie d'administration, de la forme galénique, de l'alimentation et de l'âge.

Quand un médicament est administré par voie orale il pénètre dans la circulation systémique après diffusion passive à travers les muqueuses stomacales et intestinales, passage soumis à l'influence des propriétés physico-chimiques des molécules. La substance active doit être suffisamment hydrosoluble pour être dissoute et suffisamment liposoluble pour franchir les barrières biologiques lipophiles.

Les médicaments traversent ainsi les membranes cellulaires digestives sous forme non ionisés, non chargés électriquement, c'est à dire neutre : au niveau de l'estomac et du duodénum (pH 4 à 6) pour les acides faibles (acide valproïque, phénytoïne...) ; et au niveau du jéjunum et de l'iléon (pH 6 à 8) pour les bases (neuroleptiques, antidépresseurs, anxiolytiques).

Lors de la prise orale d'un médicament, suivie d'une absorption gastro-intestinale, la substance active est d'abord transportée par la veine porte vers le foie avant d'atteindre la circulation générale, et donc avant d'atteindre les sites d'actions au niveau des organes. La substance active peut ainsi subir une métabolisation hépatique présystémique avant d'atteindre la circulation générale : c'est l'effet de premier passage hépatique. C'est en général le plus important quantitativement, mais il existe également un premier passage digestif et un premier passage pulmonaire. L'importance de chacun est différente selon les caractéristiques physico-chimiques et biologiques de la substance en question.

A l'inverse, les voies d'administration intraveineuse ou intramusculaire, permettent d'éviter cet effet de premier passage hépatique, facilitant l'action des substances au niveau de leur organes cibles, d'où leur intérêt en particulier dans les situations d'urgence.

### 2) La distribution

Une fois la circulation sanguine atteinte, les médicaments vont se distribuer dans l'organisme. Les caractéristiques physico-chimiques du médicament conditionnent son affinité pour les différents tissus mais d'autres facteurs vont influencer la distribution qui se compose d'une phase primaire, puis d'une phase secondaire de redistribution.

La substance active parvenue à la circulation systémique peut se lier plus ou moins fortement et de façon réversible aux protéines plasmatiques (albumine, globulines ou lipoprotéines) formant un complexe médicament-protéine inactif dans l'organisme.

Les substances hydrophiles vont avoir tendance à se distribuer largement dans la circulation sanguine, tandis que les substances lipophiles vont se fixer dans les

compartiments tissulaires gras, tels que le cerveau. Le système nerveux central pèse 2% du poids du corps, et reçoit 16% du débit cardiaque (cerveau : 0,5 ml sang/g/minute, muscle au repos : 0,05 ml sang/g/minute).

En dépit de cette excellente irrigation, un certain nombre de substances ne pénètrent pas dans le cerveau. La membrane des capillaires cérébraux est doublée par un tissu de soutien glial, les astrocytes, créant ainsi une double barrière - endothélium capillaire et membrane gliale - peu perméable aux molécules non liposolubles

Les molécules liposolubles (non ionisées) et les gaz, par exemple les anesthésiques volatils, pénètrent facilement dans le cerveau par diffusion passive.

Par ailleurs, diverses substances à caractère polaire, ions, sucres, acides aminés et même certains peptides comme l'insuline, franchissent la barrière hémato-encéphalique en utilisant des transporteurs endogènes. Il s'agit d'un transport actif secondaire. On peut citer quelques-uns de ces transporteurs :

- Glut-1, transporteur de glucose non dépendant de l'insuline, qui peut aussi faire pénétrer certaines glycopeptides ;
- le système LNA (large neutral aminoacids) qui permet l'entrée de certains acides aminés et de médicaments ayant une structure similaire comme la L-Dopa, le melphalan, la gabapentine, le baclofène ;
- des transporteurs de peptides comme la leucine enképhaline ;
- des récepteurs, comme celui de la transferrine qui est internalisé par endocytose.

Par ailleurs, certaines substances comme la bradykinine distendent les jonctions serrées (tight junction) intercellulaires et facilitent le passage de diverses substances à travers la barrière hémato-encéphalique.

Au cours de la seconde phase de la distribution d'un médicament, celui-ci se répartit à nouveau dans les différents compartiments de l'organisme : c'est la redistribution.

La notion de volume de distribution :

Il est difficile de quantifier la distribution d'un médicament compte-tenu de l'impossibilité de mesurer les concentrations tissulaires, seul le secteur plasmatique étant facilement accessible.

La relation entre la quantité totale de médicament présente dans l'organisme et la concentration observée au niveau plasmatique s'exprime par le Volume de distribution. Connaissant la dose administrée (D) et la concentration plasmatique (C) extrapolée à l'origine  $C_0$  après injection intraveineuse, il est en effet simple de calculer ce Volume de distribution.

Cette méthode est souvent fautive, à cause de l'imprécision régnant sur l'estimation de cette concentration à l'origine, du fait des phénomènes de distribution qui rendent hasardeuse toute extrapolation. Il est de loin préférable d'utiliser la relation qui existe entre la clairance et la constante d'élimination  $k$ .

La valeur obtenue par ce calcul est en fait le volume apparent de distribution qui serait atteint en supposant une répartition homogène de la molécule dans un volume tel que la concentration de médicament serait partout identique à celle du plasma. Si une substance est fortement fixée au niveau tissulaire, la concentration plasmatique sera faible et le volume de distribution grand et réciproquement. Le volume de distribution n'est cependant pas une représentation anatomique de la répartition de la molécule. Des médicaments comme les antidépresseurs imipraminiques peuvent atteindre des valeurs supérieures à mille litres (au lieu des 40 litres d'eau corporel de l'homme standard : 3 litres plasma + 12 litres de liquide interstitiel + 25 litres de liquide intra-cellulaire) reflétant les très faibles concentrations plasmatiques atteintes après des doses thérapeutiques.

### 3) Le métabolisme

Le terme de métabolisme fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique. De nombreux tissus peuvent réaliser cette transformation (peau, poumon, rein, intestin...). Néanmoins le principal site de biotransformation est situé au niveau hépatique, dans les enzymes des microsomes. Ceci est expliqué par le flux sanguin très important du foie, organe épurateur, par rapport aux autres organes : il reçoit environ 1,5 litres de sang par minute (1,2 l par la veine porte et 0,3 l par l'artère hépatique). Les hépatocytes contiennent un grand nombre d'enzymes impliquées dans la transformation des médicaments, en particulier les réactions d'oxydoréduction, les hydroxylations ou la rupture oxydative des liaisons N-C et O-C. L'élément fondamental de ce système enzymatique est le cytochrome P450 comprenant de nombreuses isoenzymes.

Schématiquement on distingue 2 phases de métabolisme selon les processus de transformation induits par ces enzymes : les réactions de phase I et celles de phase II.

Les réactions de phase I comprennent :

- Les réactions d'oxydation qui sont majoritairement localisées dans les microsomes hépatiques. Elles consomment du NADPH (nicotinamide phosphate réduit), de l'oxygène moléculaire et passent par les cytochromes P450.
- Les réactions de réduction sont beaucoup moins fréquentes et moins bien explorées. La réduction n'intervient pas exclusivement au niveau hépatique mais également dans l'intestin via la flore bactérienne.
- L'hydrolyse enfin est une voie métabolique banale, qui intervient dans le foie, dans différents tissus et même dans le plasma. Les enzymes de type des estérases sont le plus souvent non spécifiques. La réaction d'hydrolyse par clivage d'un ester ou d'un amide, est chez l'homme, très rapide.

Les groupements fonctionnels issus des réactions de phase I peuvent être ensuite conjugués. C'est la réaction de phase II.

Les mécanismes de conjugaison chez l'homme font généralement appel à l'acide glucuronique, au glycoconjugé, au sulfate ou à l'acétyl.

La conjugaison avec l'acide glucuronique est la plus fréquente des conjugaisons. Elle est catalysée par le système enzymatique de la glucuronyltransférase et concerne les molécules possédant un groupement hydroxylé, carboxylé ou aminé. Les glucuronides sont très hydrosolubles ce qui explique la facilité avec laquelle ils sont éliminés dans l'urine et la bile. Dans quelques cas, les esters sont instables et après hydrolyse dans l'urine ou le plasma redonnent la molécule mère.

En ce qui concerne les médicaments psychotropes :

Certains psychotropes sont métabolisés en d'autres substances actives par la phase I (amitriptyline en nortriptyline, clomipramine en imipramine, lofepramine en desipramine), tandis que d'autres possèdent des métabolites actifs qui participent à l'efficacité de la substance mère prescrite (ex : nor-fluoxétine, o-desmethyl venlafaxine). D'autres encore nécessitent cette phase de métabolisme pour former une substance active : il s'agit des pro-drogues.

Les médicaments en eux-mêmes peuvent être des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs enzymatiques :

- Un substrat est une substance qui est modifiée par une enzyme. De nombreux antidépresseurs, neuroleptiques, anxiolytiques, hypnotiques et antipsychotiques sont métabolisés par le CYP 3 A 4, le CYP 2D6, le CYP 1A2 (clozapine et olanzapine). Un même médicament peut être métabolisé par plusieurs enzymes (ex : sertraline peut être transformée en son métabolite par six enzymes différentes).
- Un inhibiteur est une substance qui interfère avec une enzyme, limitant ainsi sa capacité à métaboliser les autres substances ce qui aboutit à une augmentation des concentrations plasmatiques.
- Un inducteur à l'inverse est une substance qui augmente l'activité enzymatique, généralement par stimulation de la synthèse de l'enzyme en question. Ainsi les médicaments métabolisés par cette enzyme sont plus rapidement éliminés de l'organisme avec un risque accru d'inefficacité aux posologies usuelles recommandées.

#### 4) Excrétion, élimination

Lorsqu'elle est présente dans la circulation générale, la substance active du médicament a tendance à être évacuée par l'organisme, qui utilise de nombreux mécanismes d'élimination (excrétion et/ou métabolisation). La substance active est éliminée par l'organisme soit sous forme inchangée, soit sous forme d'un ou de plusieurs métabolites généralement inactifs, soit encore sous les deux formes, dans des proportions variables. Cette "auto-épuration" de l'organisme se quantifie par le paramètre de la clairance.

- Élimination rénale : filtration glomérulaire de la fraction libre du médicaments métabolisé ou non ; sécrétion tubulaire des formes cationiques ; et réabsorption.
- Élimination hépatique, par la voie biliaire

### **Influence de la dose administrée**

L'effet pharmacologique ou thérapeutique d'un médicament est davantage lié à la valeur des concentrations plasmatiques qu'à la quantité totale présente dans l'organisme ou à la quantité absorbée. Partant de ce principe, on peut définir :

- un seuil thérapeutique : concentration minimale en dessous de laquelle aucune activité n'est obtenue ;
- une limite supérieure : concentration maximale au-delà de laquelle apparaissent des effets indésirables ;
- un intervalle thérapeutique : zone intermédiaire dans laquelle les concentrations sont à la fois actives et non-toxiques.

L'importance de l'écart entre les concentrations actives et toxique est variable. Cet écart est appelé index thérapeutique. Ainsi, on distingue les médicaments à index thérapeutiques élevé et les médicaments à index thérapeutique faible. Pour ces derniers, les posologies d'administration doivent être bien définies afin que les concentrations plasmatiques restent strictement dans l'intervalle thérapeutique. C'est le cas du lithium, de la phénytoïne, de la digoxine, de la théophylline...

La pharmacocinétique d'une substance médicamenteuse peut être fortement influencée par l'alimentation, par les variables physiologiques comme l'insuffisance rénale ou l'insuffisance hépatique, par l'âge du patient et également par les médicaments pris en co-médication.

### **Influence de la fréquence d'administration**

Les médicaments font l'objet, d'une manière très générale, d'administrations réitérées. Les objectifs à atteindre sont les mêmes que lors d'une administration unique :

- obtenir une efficacité thérapeutique dans les meilleurs délais ;
- maintenir en permanence une concentration plasmatique active dans l'intervalle thérapeutique ;
- éviter tout phénomène d'accumulation pouvant conduire à l'apparition d'effets toxiques.

Partant du principe de base que la dose choisie est bien adaptée, la fréquence d'administration est le facteur fondamental permettant de respecter les exigences énoncées. Les concentrations plasmatiques vont osciller entre deux valeurs, l'une maximale et l'autre minimale. Pour une efficacité optimale, la concentration maximale doit être inférieure au seuil toxique et la concentration minimale doit être supérieure au seuil thérapeutique.

## **Annexe 2 : Présentation des médicaments psychotropes étudiés**

### **- Les dosages plasmatiques des neuroleptiques.**

Globalement 40 % des patients recevant des psychotropes ont une mauvaise observance du traitement (soit volontaire, soit due à une diminution des capacités cognitives).

Les dosages, en permettant d'évaluer cette observance, changent la relation existant entre le médecin et le malade. L'acte thérapeutique est plus rationnel, plus médicalisé et moins autoritaire.

Lors des expertises cliniques faites pour obtenir les Autorisations de Mises sur le Marché (AMM) d'une nouvelle molécule, les dosages des concentrations circulantes sont maintenant obligatoires chez tout sujet inclus dans une étude. Ils permettent d'attribuer les effets thérapeutiques ou secondaires à la molécule et non pas à un effet placebo fréquent en psychiatrie qui est dû à l'environnement d'une expertise (évaluation à l'aide d'échelles d'auto-évaluation, écoute et prise en considération de ce que dit le patient, bilans biologiques). Les études contrôlées de nouvelles molécules contre placebo ou contre une substance de référence, ne permettraient pas toujours, avant la réalisation de ces dosages, de différencier les effets dus à la molécule de ceux liés à l'effet protocole.

Le suivi thérapeutique pharmacologique des psychotropes à des fins thérapeutiques (therapeutic drug monitoring TDM) a été introduit il y a plus de trente ans, suite à la publication d'une première étude sur la relation taux plasmatique-efficacité clinique de la nortriptyline (Asberg M, Cronholm B, Sjöqvist F, et al.1971). D'autres travaux ont précisé l'importance de facteurs génétiques dans le métabolisme de ce tricyclique et les intérêts cliniques potentiels d'une combinaison de TDM avec des tests pharmacogénétiques (Alexanderson B, Evans DA, Sjoqvist F. 1969 ; Bertilsson L, Mellström B, Sjöqvist F, et al 1981), une stratégie d'ailleurs de plus en plus recommandée dans des publications récentes Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, et al. 2001 ; 64]. Les dosages sont complexes du fait du grand nombre de métabolites, plus ou moins actifs et montrent une grande variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques, surtout lors d'une administration par voie orale. Chez un même sujet on peut observer lors de traitements de longue durée une auto-induction enzymatique au niveau hépatique et intestinal qui explique une baisse des concentrations au cours du temps pour une même posologie.

Cependant les études pharmacocinétiques ont permis de mieux cerner les conditions d'utilisation de ces médicaments en précisant la demi-vie et les volumes de distribution de chacun d'entre eux, de telle sorte que le TDM des psychotropes trouve à présent son indication dans le suivi individuel des patients, en fonction de leur situation (distinguer un phénomène de résistance et un défaut d'observance en cas

d'inefficacité, confirmer/infirmer un surdosage en cas de survenue d'effets secondaires gênants).

Mais c'est toujours l'évaluation des résultats cliniques qui guide le traitement.

Globalement les concentrations plasmatiques des psychotropes apparaissent bien corrélés à la survenue de leurs effets secondaires (tels que les effets endocriniens, neurovégétatifs, anticholinergiques et le pouvoir épiléptogène des neuroleptiques), à l'exception notable de la clozapine susceptible de provoquer un syndrome malin des neuroleptiques et des agranulocytoses quelles que soient sa posologie et sa concentration plasmatique.

A l'inverse la corrélation entre l'efficacité clinique des psychotropes et leurs taux sanguins demeure incertaine.

De nombreuses études ont été effectuées pour étudier les corrélations qui existent entre les concentrations plasmatiques des neuroleptiques et leur efficacité clinique dans le traitement des schizophrénies, aboutissant à des propositions de fourchettes thérapeutiques :

- chlorpromazine (Largactil®) : 30 à 100 ng/ml,
- clozapine (Leponex®) : 350 à 600 ng/ml,
- halopéridol (Haldol®) : 5 à 25 ng/ml,
- loxapine (Loxapac®) : 5 à 30 ng/ml,
- penfluridol (Semap®) : 2 à 50 ng/ml,
- pipotiazine (Piportil®) : 30 à 40 ng/ml,
- thioridazine (Melleril®) : 250 à 1250 ng/ml,
- levomepromazine (Nozinan) : 15 à 60 ng/ml,
- zuclopenthixol (Clopixol®) : 5 à 30 ng/ml,
- olanzapine (Zyprexa) : 20 à 80 ng/ml.

Au total, dans la surveillance des traitements par les médicaments psychotropes, les dosages de concentrations circulantes :

- doivent être systématiquement réalisés, dans le cas des traitements par les sels de lithium et par un certain nombre d'anticonvulsivants, car les effets cliniques ne sont pas toujours apparents, ces traitements ayant une visée préventive ;
- sont très utiles dans le cas des traitements par les antidépresseurs, lorsque les traitements sont inefficaces ou entraînent des manifestations de toxicité ;
- sont parfois utiles dans le cas des traitements par neuroleptiques lors de l'apparition d'effets secondaires et lors de l'utilisation de neuroleptiques à action prolongée (lorsqu'ils semblent ne pas être actifs pendant toute la durée séparant deux injections)

ou dans les situations dans lesquelles on soupçonne une modification des paramètres pharmacocinétique ;

- ne sont jamais effectués en routine dans les traitements par les benzodiazépines (sauf pour le clonazépam utilisé en tant qu'anticonvulsivant).

Dans les indications précédemment citées, les dosages de médicaments psychotropes permettent donc d'avoir une posologie adaptée à chaque sujet avec des effets secondaires réduits, une meilleure observance du traitement et une médicalisation de maladies qui étaient auparavant considérées à la fois par les patients et les médecins comme en marge de la Médecine.

Ainsi, il en résulte une efficacité accrue des traitements et une meilleure qualité de vie des patients, donc une diminution importante des coûts financiers, familiaux et socioprofessionnels engendrés par les affections relevant de ces thérapeutiques.

#### **A) Les neuroleptiques [1] :**

Ils sont principalement indiqués dans le traitement des troubles psychotiques aigus et chroniques, et des états d'agitation.

##### **1) Thioxanthènes :**

###### Zuclopendixol (Clopixol®)

Existe sous forme injectable d'action prolongée ou semi-prolongée, ou orale d'action rapide.

Son absorption est satisfaisante par voie orale, avec un pic plasmatique observé 4 heures après administration.

Son métabolisme est essentiellement assuré par le CYP2D6 et consiste en une N-déalkylation, une sulfoxydation et une glucuroconjugaison.

Sa demi-vie est de 20 heures et son élimination principalement fécale.

Les doses usuelles recommandées par voie orale, chez l'adulte sont comprises entre 10 et 50 mg/jour, (posologie maximale =200 mg/jour).

##### **2) Phénothiazines**

Les phénothiazines bénéficient globalement d'une absorption rapide du fait de leur forte liposolubilité. Les concentrations plasmatiques maximales des molécules de cette famille sont atteintes en moyenne en 2-3 heures.

Leur biodisponibilité autour de 60-70%, varie en fonction de facteurs alimentaires et de l'effet de premier passage hépatique.

Leur métabolisme produit des métabolites actifs (mais d'activités inférieures aux molécules mères).



### a-Cyamemazine (Tercian®)

Absorption rapide et satisfaisante par la voie digestive, aboutissant à un taux sanguin maximum 1 heure après administration per os.

Notons que selon les travaux récemment menés par plusieurs équipes françaises [5], il semble que le métabolisme de la cyamemazine implique au minimum 4 enzymes différentes de la famille du CYP 450 (1A2, 3A4, 2C8 et 2C9), avec production de deux métabolites principaux : dérivé déméthylé et dérivé sulfoxyde. Cela a notamment pour conséquence de limiter l'impact des interactions médicamenteuses au cours du traitement par Cyamémazine.

Sa demi-vie plasmatique est voisine de 10 heures, et son élimination a lieu par voie rénale.

La fourchette de posologie recommandée de cyamémazine par voie orale chez l'adulte est large, de l'ordre de 50-600 mg/jour, avec une posologie moyenne évaluée à 200-300 mg/jour.

### b-Chlorpromazine (Largactil®)

La chlorpromazine est le premier neuroleptique utilisé chez l'homme . Elle présente une bonne résorption par le tube digestif et sa concentration maximale est atteinte au bout de 3 à 4h.

Son métabolisme est médié par les CYP 3A4, 2D6 et 1A2 : sulfoxydation, déalkylation du groupe dialkylamino; hydroxylation sur noyaux et glucuroconjugaison.

La demi-vie de la chlorpromazine évolue au cours de la vie, évaluée à 7 h chez des enfants âgés de 30 mois, elle augmente progressivement avec l'âge, pour atteindre 23-37 h en moyenne chez l'adulte.

Élimination par les voies rénale, fécale et biliaire.

Dose usuelle par voie orale chez l'adulte : 200 à 800 mg/jour.

### c-Levomepromazine (Nozinan®)

La Levomepromazine induit une action sédatrice importante et une action anti-productive.

Son absorption est satisfaisante par voie digestive, aboutissant à des concentrations plasmatiques maximales en 1 à 3 heures.

Répartition selon un cycle entérohépatique lui conférant une répartition dans tous les organes, avec des concentrations maximales dans les poumons, le foie, la rate, et les surrénales.

Ce neuroleptique est le substrat de plusieurs isoformes du CYP avec par ordre d'affinité décroissante : 3A4 > 1A2 > 2B6 > 2D6 > 2C8 > 2C19 > 2A6 = 2E1 > 2C9 pour la phase de 5-sulfoxydation, puis 3A4 > 1A2 > 2C19 > 2B6 > 2C8 > 2D6 > 2C9 > 2A6 = 2E1 pour celle de la N-déméthylation. Au total le métabolisme hépatique de la lévomépromazine semble assuré essentiellement par le CYP3A4, l'action des autres isoformes apparaissant négligeable en comparaison (J.Wojcikowski 2012).

Son élimination (nombreux métabolites dont des métabolites actifs = N-desméthyl-lévomépromazine, agissant sur les récepteurs dopaminergiques associant des effets thérapeutiques et indésirables ; et Sulfoxy-lévomépromazine, ayant une faible activité sur les récepteurs dopaminergiques mais une activité importante sur les récepteurs adrénergiques) se fait par voie rénale ainsi que par voies biliaire et fécale. Demi-vie d'élimination variant entre 20 et 77h.

Posologies moyennes par voie orale chez l'adulte (selon le rapport de l'HAS 2007) :

Nozinan 25 mg : 1.6 cp soit 40 mg/j

Nozinan 100 mg : 1.5 cp soit 150 mg/j

Nozinan gtttes : 36.2 mg/j

Recommandations de doses : moyenne = 75 mg/jour avec des variations de 25 à 200 mg/jour,

maximale=400mg/jour.

#### d-Palmitate de pipotiazine (Piportil L4®)

La pipotiazine est libérée par hydrolyse de l'ester palmitique à partir du lieu d'injection.

La différence essentielle entre la pipotiazine (PIPORTIL) et son ester palmitique (PIPORTIL L4) réside dans leur cinétique d'action qui permet de passer d'une administration orale quotidienne à des injections espacées de 4 semaines. Le palmitate de pipotiazine est l'ester palmitique de la pipotiazine, phénothiazine pipéridinée dotée de propriétés antipsychotiques et d'une faible action sédatrice, à l'origine de son indication dans le traitement d'entretien des psychoses chroniques. Administrés par voie IMp l'action du médicament débute 2 à 3 jours après l'injection et se prolonge entre 3 et 6 semaines, ce qui autorise une administration en moyenne toutes les 4 semaines.

#### e-Thioridazine (Melleril®)

Après administration par voie orale la thioridazine est rapidement et entièrement absorbée par la muqueuse gastro-intestinale, son pic plasmatique étant ainsi atteint 2-4 h après la prise.

La thioridazine et ses principaux métabolites actifs (la sulphoridazine et la mésoridazine) traversent la barrière hémato-encéphalique et peuvent être mis en évidence dans le liquide céphalorachidien. Le rapport des concentrations LCR/plasma des deux métabolites est plus élevé que celui de la thioridazine, ce qui indique que les métabolites participent également à l'activité antipsychotique du médicament.

La thioridazine est métabolisée dans une large mesure dans le foie par l'isoenzyme CYP 2D6. Elle est principalement oxydée en un sulfoxyde à chaîne latérale (mésoridazine) et en une sulfone à chaîne latérale (sulphoridazine), deux composés qui possèdent tous deux des propriétés pharmacodynamiques comparables à la substance de base. Elle est ensuite métabolisée en un anneau sulfoxyde sans activité psychotrope, mais doté d'effets cardiovasculaires, et en un métabolite N-déméthyl, dont l'action n'est pas identifiée.

Son élimination a lieu principalement par voie fécale (50%), mais aussi par voie rénale (moins de 4% sous forme inchangée et environ 30% sous forme de métabolites). La demi-vie plasmatique est d'environ 10 h.

Chez l'adulte les posologies recommandées sont très larges du fait d'une variabilité interindividuelle importante, comprises entre 10 et 800 mg/jour.

### **3) Dibenzoxazépine :**

#### **- Loxapine (Loxapac®)**

La loxapine est le chef de file de la famille des dibenzoxazépines.

La loxapine est rapidement absorbée. Le pic plasmatique est atteint environ 1h30 après la prise du produit justifiant son indication dans les états d'agitation aigus. Après résorption digestive il existe, lors du premier passage, un captage hépatique qui la transforme rapidement pour les 2/3 en métabolites hydroxylés en 7 et 8 possédant les mêmes propriétés, ainsi qu'en déméthyl-loxapine, elle-même hydroxylée en 7 et 8.

La connaissance des enzymes responsables de son métabolisme demeure partielle à l'heure actuelle, avec une implication supposée de multiples iso formes (CYPs 1A1, 1A2, 2B6, 2C18, 2J2, et 2D6).

Sa demi-vie biologique est de l'ordre de 8 heures et son élimination se fait à 70 % par voie rénale, essentiellement sous forme de métabolites conjugués.

Posologie moyenne : 75-200 mg/jour.

### **4) Butyrophénones**

- Halopéridol (Haldol®)

L'halopéridol possède une action anti productive, associée dans une moindre mesure à des actions sédative et anti déficitaire.

Concentrations maximales atteintes en 2-6 h avec la forme orale, et 0.5-3 h avec la forme injectable.

Substrat des CYP 2D6 à faible dose, et CYP 3A4 à fortes doses (CYP 2D6 saturé).

Demi-vie = 24 heures.

Les études sur les taux plasmatiques d'Halopéridol rapportent les résultats suivants :

- ➔ Diminution par la co-prescription d'anticonvulsivants (Rivotril, Phénytoïne, Phénobarbital), liée à leur action d'induction enzymatique sur le CYP 3A4. De même, on a observé une majoration rapide des taux plasmatiques d'Halopéridol, avec apparition ou aggravation de ses effets secondaires en cas de décroissance des posologies de Rivotril.
- ➔ Parallèlement l'Halopéridol peut inhiber l'activité du CYP 3A4 avec augmentation des taux sanguins de Rivotril de 140%.
- ➔ Lien entre CYP 2D6 et métabolisme de l'Halopéridol mis en évidence par les études de l'élimination de Debrisoquine et Spartéine sous Halopéridol.
- ➔ Interaction Halopéridol/Chlopromazine/CYP 2D6 en fonction de l'allèle, soit moindre chez les porteurs de l'allèle (5\*) que (1\*).

Dose usuelle recommandée par voie orale dans l'utilisation neuroleptique chez l'adulte : 1-9 mg/ jour.

## 5) Benzamides

- Amisulpride (Solian®)

Chez l'homme, l'amisulpride connaît 2 pics d'absorption: l'un 1 heure après la dose, le second 3 à 4 heures après l'administration. La concentration plasmatique maximale est de 450 ng/ml, en moyenne, après administration orale répétée de 200 mg d'amisulpride.

Un repas riche en hydrates de carbone (contenant 68% de fluides) diminue (taux de diminution:50%) les aires sous la courbe, Tmax et Cmax de l'amisulpride, mais aucun changement n'a été constaté après un repas riche en graisses.

L'amisulpride est faiblement métabolisé (4 métabolites inactifs, correspondant approximativement à 12% de la dose, ont été identifiés).

Sa demi-vie d'élimination est approximativement de 12 heures après administration orale.

Il présente une élimination, sous forme inchangée, à 26% dans les urines et 51% dans les fèces ; le reste étant éliminé sous forme de métabolites.

Les posologies moyennes chez l'adulte varient selon la présentation clinique :

A doses élevées = 400-800 mg/jour, l'amisulpride bloque préférentiellement les neurones dopaminergiques du système méso-limbique comparé à ceux du système striatal, ce qui permet son action antiproductive

A doses faibles = 50-300 mg/jour, il bloque préférentiellement les récepteurs pré synaptiques dopaminergiques D2/D3, ce qui lui confère une efficacité sur les symptômes négatifs.

## 6) Dérivés de la diphénylbutylpipéridine

### a-Pimozide (Orap®)

Neuroleptique fortement basique et très lipophile, le pimozide est bien absorbé par voie digestive et son pic plasmatique est atteint 8 heures après l'administration orale.

La voie prépondérante du métabolisme du pimozide dépend du CYP 3A4 et procède par une N-déalkylation oxydative.

Sa demi-vie d'élimination est d'environ 53 heures et les métabolites formés sont éliminés essentiellement par voie urinaire, la molécule inchangée composant moins de 1 % de l'excrétion urinaire et 95 % de l'excrétion fécale ; en sachant que ses propriétés pharmacologiques sont liées à la molécule inchangée.

La posologie moyenne du pimozide dans son indication de traitement des états psychotiques chroniques chez l'adulte est comprise entre 6 et 10 mg/jour.

### b-Penfluridol (Semap®)

Ses effets à la fois anti-autistique, anti délirant, et déshinhibiteur (dans les états d'apragmatisme et d'athymormie) sont prolongés durant 7 jours après une prise orale unique, ce qui fait du penfluridol le seul neuroleptique d'action prolongée prescriptible per os.

Après administration orale, le penfluridol est pratiquement complètement absorbé avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes en 4 à 8 heures.

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 98 %.

Le penfluridol est fortement métabolisé, principalement par N-déalkylation oxydative, ses métabolites étant dépourvus d'activité neuroleptique.

Environ 30 % de la dose hebdomadaire est excrétée sous forme inchangée dans les fèces et moins de 0,25 % dans les urines.

La demi-vie d'élimination est de 4 à 10 jours, justifiant l'administration hebdomadaire avec une posologie moyenne d'entretien comprise entre 20 et 60 mg/semaine dans le traitement des psychoses chroniques.

## **B) Les Antipsychotiques atypiques [1, 27]**

### **1) Les dibenzodiazépines**

#### **a-Olanzapine (Zyprexa®)**

L'olanzapine bénéficie d'une bonne résorption par le tractus gastro-intestinal, conduisant à un pic plasmatique 6 heures environ après une prise orale.

L'olanzapine est métabolisée principalement par le CYP 1A2 pour produire des métabolites inactifs (7-hydroxyméthyl et 4 N-desméthyl). D'autre part la molécule est métabolisée par le CYP 2D6 (pour produire le 2-OH methyl) et la FMO (flavin mono-oxygénase pour produire le 4 N-oxyde).

L'implication du CYP 1A2 comme principal responsable de son métabolisme a été mise en évidence par l'étude des taux plasmatiques d'olanzapine chez des fumeurs et lors de la co-prescription de Tegretol® et Indinavir® d'une part, avec constatation d'une augmentation des taux d'Olanzapine ; tandis que la co-prescription de Fluvoxamine, inhibiteur du CYP 1A2, permettait de réduire les posologies d'Olanzapine de 25% pour obtenir les taux plasmatiques identiques. Ce qui renforce l'intérêt des dosages de taux plasmatiques d'Olanzapine lors des poly médications.

Sa demi-vie plasmatique est d'environ 30 heures, variant dans les différentes études de 21 à 54h. Le tabagisme (inducteur CYP1A2), le sexe (hormones sexuelles féminines inhibitrices enzymatiques) et l'âge influent sur la clairance et la demi-vie de l'olanzapine, mais d'une manière négligeable par rapport à la variabilité globale entre les sujets.

La gamme posologique de l'olanzapine est de 5 à 20 mg/jour.

#### **b-Clozapine (Leponex®)**

La Clozapine est l'antipsychotique de choix des formes résistantes de psychose, prescrit après l'échec d'au moins deux autres antipsychotiques à doses efficaces pendant une durée suffisante (six semaines).

Molécule appartenant à la famille des di benzodiazépines, la Clozapine se différencie des autres antipsychotiques par son affinité supérieure pour les récepteurs dopaminergiques D1 que D2, son affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2a et sa forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques D4.

Elle provoque nettement moins d'effets secondaires neurologiques que les neuroleptiques conventionnels (du type syndrome extra-pyramidal ou dyskinésie tardive, cf Casey, 1989), ainsi que de syndrome malin des neuroleptiques (cf Fitton et Heel, 1990).

Cependant la Clozapine possède d'autres effets secondaires indésirables, tels que l'agranulocytose, la sédation, la prise de poids, l'hypertriglycéridémie et le diabète (Poply et al., 1997).

Son absorption satisfaisante par voie digestive conduit à un pic plasmatique 1 à 4 heures après administration orale.

Métabolisme assuré essentiellement par les CYP1A2 (Jerling et al., 1994), 3A4 et la flavin mono-oxygénase 3 avec formation de N-oxyclozapine et de N-méthylclozapine.

Demi-vie d'élimination d'environ 16 heures.

Élimination par :

\*Voie rénale à 50%

\*Voie fécale à 40%

Les facteurs influençant la biotransformation de la Clozapine d'ores et déjà identifiés sont : âge, régime, co-morbidités somatiques, exposition à des inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques exogènes et les spécificités pharmacogénétiques du CYP 450, en particulier le CYP 1A2.

La clozapine présente une toxicité hématologique imposant la surveillance de la NFS de façon hebdomadaire au cours des 18 premières semaines du traitement, puis mensuellement pendant toute la durée du traitement. Il s'agit d'une agranulocytose qui serait due à la production de métabolites de la ciclosporine dont la cytotoxicité vis-à-vis des neutrophiles pourrait être liée à une production de TNF (Ann Pharmacother 1993;27:1190-1192).

La concentration plasmatique thérapeutique cible a été évaluée à plus de 1071 nmol/L, associée, dans la plupart des travaux sur le traitement de la schizophrénie, à un taux de réponse compris entre 52 et 64%, contre seulement 22% lorsque la concentration était inférieure à 1071 nmol/L (= 350 µg/l). Au-delà de cette valeur l'évaluation du rapport bénéfice risque apparaît au premier plan, avec un taux de réponse antipsychotique de 80% pour une concentration plasmatique supérieure à 1542.2 nmol/L (= 504 µg/l), mais associé à une fréquence accrue des effets secondaires gênants (sédation, constipation, sialorrhée...). Enfin il semble qu'une concentration plasmatique supérieure à 2248 nmol/L (=735 µg/l) favorise l'émergence d'effets secondaires graves (delirium, iléus paralytique, convulsions...).

Cependant il convient de préciser que le métabolisme de la Clozapine est soumis à une grande variabilité inter-individuelle. De précédents travaux ont ainsi recensé des concentrations plasmatiques variant de 122 à 5847 nmol/l chez des patients traités à la posologie identique de 400 mg/jour. On retient malgré tout, au travers des nombreuses études sur le métabolisme de la clozapine, les corrélations suivantes entre sa posologie et son taux plasmatique :

Etudes	Durée du traitement (semaines)	Posologie Clozapine (mg/j)	Clozapinémie (ng/ml)
Hasegawa et al. (1993)	24	460	440
		429	300
Perry et al. (1991)	4	384	374
Potkin et al. (1994)		400	419
Kronig et al. (1995)	6	484	370
		623	572
Spina et al. (2000)	12	309	385
Vander Zwaag et al. (1996)	12	165	91
		373	251
		511	396
Pickar et al. (1992)	14	540	439
Centorrino et al. (1994)	4	294	239
Olesen (1995)	52-884	350	334
Llorca et al. (2002)	18	486.5	544

### c-Quétiapine (Xeroquel®)

Après administration orale, la quétiapine est bien absorbée autorisant des pics plasmatiques de la quétiapine et de la norquétiapine après environ 6 h (T<sub>max</sub>). Les concentrations molaires maximums à l'équilibre de son métabolite actif, la norquétiapine, s'élèvent à 35% de celles observées pour la quétiapine.

La pharmacocinétique de la quétiapine et de la norquétiapine sont linéaires et proportionnelles à la dose jusqu'à une dose de 800 mg en une prise quotidienne.

Dans une étude portant sur les effets de la consommation d'aliments sur la biodisponibilité de la quétiapine, on a constaté qu'un repas riche en graisses induit une augmentation statistiquement significative d'environ 50% du C<sub>max</sub> et d'environ 20% de l'ASC de la quétiapine. Comparativement, un repas léger n'a aucun effet significatif sur le C<sub>max</sub> ou sur l'ASC de la quétiapine. Il est donc recommandé de prendre le traitement une fois par jour, en dehors des repas.

Des études *in vitro* ont établi que le CYP3A4 est l'enzyme principalement responsable du métabolisme de la quétiapine.

Les temps de demi-vie d'élimination de la quétiapine et de son métabolite norquétiapine sont respectivement d'environ 7 et 12 heures. Environ 73% d'un médicament radiomarqué est excrété dans les urines et 21 % dans les fèces, dont moins de 5% de la radioactivité totale provient du médicament sous forme inchangée. La fraction de la dose molaire moyenne de la quétiapine libre et du



métabolite plasmatique actif chez l'homme, la norquétiapine, excrété dans les urines est inférieure à 5%.

Posologie moyenne recommandée : 150-750 mg/jour pour la schizophrénie

400-800 mg/jour pour un état maniaque aigu.

## **2) Les benzisoxazoles**

### Risperidone (Risperdal) :

Absorption satisfaisante par voie digestive permettant d'atteindre le pic plasmatique moins d'une heure après une prise orale de risperidone.

La demi-vie de la rispéridone est en moyenne de 3 heures chez les métaboliseurs rapides et de 20 heures chez les métaboliseurs lents ; tandis que celle de son dérivé hydroxyle actif est d'environ 22 heures quel que soit le phénotype métaboliseur. Cet antipsychotique est métabolisé par le CYP 2D6, dont l'activité enzymatique est étudiée par le MR (metabolism ratio) de la Debrisoquine.

Son métabolisme conduit à la formation d'un métabolite actif : la 9-hydroxy-rispéridone, avec des propriétés pharmacodynamiques identiques à celles de la risperidone.

Son élimination est assurée par :

\*Voie rénale à 70%.

\*Voie fécale à 30%.

## **3) Aripiprazole (Abilify®) :**

L'aripiprazole est bien absorbé par voie orale, avec un pic plasmatique atteint dans les 3-5 heures après administration.

L'aripiprazole est largement métabolisé par le foie, principalement par trois voies de biotransformation: la déhydrogénation, l'hydroxylation et la N-déalkylation. D'après les études in vitro, les enzymes CYP3A4 et CYP2D6 sont responsables de la déhydrogénation et de l'hydroxylation de l'aripiprazole, la N-déalkylation étant catalysée par le CYP3A4.

La demi-vie moyenne d'élimination de l'aripiprazole est d'environ 75 heures chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 et d'environ 146 heures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6.

Après administration orale unique de <sup>14</sup>C-aripiprazole, environ 27% de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les urines et environ 60% dans les

selles. Moins de 1% d'aripiprazole inchangé a été éliminé dans les urines et approximativement 18% a été retrouvé inchangé dans les selles.

### Caractéristiques pharmacocinétiques des antipsychotiques : (J.L Senon et D.Richard)

DCI	Délai d'obtention concentration plasmatique max PO = Tmax(heures)	Posologies quotidiennes moyennes PO (mg)	Demi-vie PO = T <sub>1/2</sub> (heures)	Biodisponibilité PO(%)	Volume de distribution (l/Kg)
Amisulpride	1-4	400-800	12	48	5.8
Halopéridol	2-6	1-9	24	60	20
Cyamémazine	1	200-300	10	10-70	
Chlopromazine	2-4	200-800	23-37	30-70	8
Loxapine	1-4	75-200	40	Faible	?
Levomepromazine	2-6	25-200	15-80	40-60	30
Zuclopendixol	4	20-60	15-25	45	12-24
Thioridazine	4	30-400	30	80	4
Pimozide	6-10	6-10	17-55	90	5-15
Olanzapine	5-8	5-20	20-70	60	10-18
Clozapine	1-6	125-600	9-17	55	2-7
Quetiapine	6	150-750 (schizophrénie) 400-800 (accès maniaque)	7(quetiapine)- 12h(norquetiapine)	9	6-14
Risperidone	1-3	2-8	15-23	66-80	0.7-0.8
Aripiprazole	3-5	15-30	75-146	87	4.9

### Paramètres pharmacocinétiques des neuroleptiques d'action prolongée (J.L Senon et D.Richard) :

DCI (spécialité)	Voie d'administration	T <sub>max</sub> (j)	T <sub>1/2</sub> (j) administration aiguë	T <sub>1/2</sub> (j) administration quotidienne	Intervalle d'administration	Fluctuation C <sub>max</sub> /C <sub>min</sub>
Palmitate de pipothiazine (Piportil L4®)	IM	5-11	3-4	7-8	1-3 semaines	5-10
Zuclopendixol decanoate (Clopixol AP)	IM	7-10		19	2-4 semaines	2.8-3
Zuclopendixol acétate (Clopixol SP)	IM	1-2	3-5	20h	2-3 jours	
Halopéridol décanoate	IM	1-2 (aigu)	3-9	18-30	3-4 semaines	2-3
Penfluridol (Semap®)	PO	1	5	5-8	1 semaine	

### La classification en fonction de la puissance peut aider à la comparaison de plusieurs traitements neuroleptiques :

Médicaments	Rapport/chlorpromazine (x mg équivaut à 100 mg de chlorpromazine)
Chlorpromazine	100
Risperidone	2
Halopéridol	2
Loxapine	10
Clozapine	100
Amisulpride	100

## C) Les thymorégulateurs

### a-Carbamazépine (Tegretol®)

La carbamazépine est un dérivé imino-stilbène, à structure dibenzodiazépine (5-carbamyl-5H-dibenzoazépine), apparenté chimiquement aux antidépresseurs tricycliques.

Ses effets anticonvulsivants correspondent à une augmentation de l'activité GABAergique et à un effet stabilisateur de membrane impliquant les échanges sodium, potassium et calcium (Leboyer 1987, Emrich 1993). Selon l'hypothèse de Post, son action thymorégulatrice pourrait être liée à ces effets, évitant un embrasement du système limbique (effet antikindling dans les noyaux amygdaliens).

La carbamazépine, en raison de son action normothymique est utilisée dans la prévention des rechutes de dépression psychique chez les patients bipolaires, en particulier dans les formes résistant au lithium ou présentant des contre-indications au lithium. Elle est indiquée dans le traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.

Le délai d'obtention de son pic plasmatique varie en fonction des formes galéniques et des individus, il est obtenu en moyenne : en 2 heures (suspension), 12 heures (comprimé), 24 heures (comprimé à libération prolongée) .

Cette molécule est comme les autres antiépileptiques majeurs fortement métabolisée au niveau du foie (98 % de transformation hépatique), sous l'effet des CYP2C8 et 3A4. Le métabolite principal obtenu par oxydation est le 10,11 époxyde pharmacologiquement actif. L'époxyde serait responsable des effets secondaires (action anti-diurétique, thromboembolies, troubles de conduction, syndrome cholinergique). Sa concentration est variable en fonction des traitements associés et de la durée du traitement. L'auto-induction du métabolisme de la carbamazépine explique que la proportion d'époxyde augmente en cas d'administration répétée. L'époxyde est ensuite transformé en 10,11 dihydroxyle inactif qui est éliminé dans les urines. Par un autre mécanisme mal élucidé, la carbamazépine est aussi métabolisée en 9-hydroxyméthyl-1-1 -carbamoyl-acridan qui semblerait actif et qui est éliminé dans les urines.

En outre, la carbamazépine est un puissant inducteur enzymatique (CYP3A4) au niveau du foie : par stimulation des microsomes hépatiques, elle accélère le catabolisme de tous les médicaments dégradés par un mécanisme oxydatif y compris le sien. C'est pourquoi de très nombreuses interactions médicamenteuses sont décrites. Cet effet se manifeste biologiquement par une augmentation des transaminases et surtout de la gamma-GT.

Élimination : la carbamazépine est éliminée à 70 % par le rein, essentiellement sous forme de métabolites, en particulier le 10,11-dihydroxyle. On retrouve dans les

urines moins de 1 % de carbamazépine inchangée ; par ailleurs il existe une élimination biliaire (30 %).

Demi-vie : elle est très variable d'un individu à l'autre. En monothérapie, elle est d'environ 24 à 26 heures. Elle peut être abaissée en cas d'association avec d'autres antiépileptiques inducteurs enzymatiques. La demi-vie diminue au cours du temps : plus le traitement est prolongé, plus la demi-vie diminue. Cette variabilité peut nécessiter l'adaptation du nombre de prises quotidiennes, en fonction de la durée du traitement.

Intérêt du dosage sanguin :

Le dosage de la carbamazépine est nécessaire car le rapport posologie/concentration plasmatique à l'équilibre varie selon la dose et l'individu (résorption aléatoire, induction enzymatique, métabolisme hépatique important et variable).

Posologies habituelles en psychiatrie :

- ➔ prévention des rechutes maniaco-dépressives : 400 à 800 mg/24 heures ;
- ➔ traitement des états d'excitation maniaque : 600 à 1 200 mg/24 heures.

Zone thérapeutique à l'état d'équilibre : 4-12 mg/l. Zone toxique : > 15 mg/l.

Le dosage est indiqué :

-En cas de non efficacité du traitement.

-En cas d'association de plusieurs antiépileptiques : l'effet inducteur de la carbamazépine, du phénobarbital, de la phénytoïne entraîne une diminution de la concentration sérique de carbamazépine. L'association avec l'acide valproïque conduit à une diminution de la concentration sérique d'acide valproïque par effet inducteur de la carbamazépine et à une augmentation de la concentration en 10,11 époxyde de carbamazépine par effet inhibiteur d'enzyme de l'acide valproïque.

-En cas d'association avec des médicaments non antiépileptiques, pouvant modifier le métabolisme de la carbamazépine (les mentions du Vidal concernant ces interactions médicamenteuses sont abondantes).

-En cas d'insuffisance hépatique car la carbamazépine est fortement métabolisée par le foie.

-En cas d'apparition de signes de surdosage (sommolence, vertiges, ataxie, troubles visuels, sécheresse de la bouche).

Les dosages plasmatiques permettent une meilleure adaptation de la posologie et sont nécessaires compte tenu de la complexité et de la variabilité inter et intra-individuelle de la pharmacologie de la carbamazépine.

## b-Le Lithium

Le lithium demeure la molécule de choix dans le traitement du trouble bipolaire.

Sa résorption est rapide et presque complète par voie digestive avec une concentration maximale obtenue en 1 à 3 h avec la forme à libération immédiate (Teralithe 250mg) et en 4 h pour la forme retard (Teralithe LP 400mg, qui permet ainsi d'éviter les pics plasmatiques itératifs après chaque prise).

Le lithium n'est pas lié aux protéines plasmatiques et diffuse dans les tissus, ceci en maintenant un équilibre entre les domaines intra et extra-cellulaire : la pénétration cellulaire s'accompagnant d'une sortie simultanée de sodium et de potassium. L'ion franchit mal la barrière hémato-encéphalique et pénètre lentement dans le système nerveux central, si bien qu'il faut 24 à 48h pour atteindre la concentration cérébrale maximale, contre une à deux heures dans le plasma. Sa demi-vie moyenne est d'environ 24 h, avec un équilibre plasmatique atteint en 5 à 8 jours selon les individus.

Le lithium possède le double avantage de ne pas être métabolisé et d'être facilement dosable. En effet les sels de lithium n'entraînent pas la production de métabolites et leur élimination correspond à une excrétion ionique, assurée à plus de 95% par la voie urinaire, justifiant l'importance de la fonction rénale dans le métabolisme du médicament. La prévention des surdosages, aux conséquences sévères pour le patient, impose la pratique de lithiémies régulières au cours du traitement.

### Résumé du suivi thérapeutique pharmacologique du lithium :

Forme	Teralithe 250 mg en 2 prise quotidiennes	Teralithe LP 400 mg en une prise vespérale unique
Equivalences des posologies quotidiennes	500 mg/jour (2 cp)	600 mg (1.5 cp)
	875 mg/jour (3.5 cp)	1000 mg (2.5 cp)
	1000 mg/jour (4 cp)	1200 mg (3 cp)
Concentration plasmatique cible le matin 12h après la dernière prise	0.5-0.8 meq/l (ou mmol/l)	0.8-1.2 meq/l (ou mmol/l)
Concentration plasmatique cible le soir, 24h après la dernière prise		0.5-0.8 meq/l (ou mmol/l)

*Téralithe 250* = 6,8 mEq et *LP 400* = 10 mEq (soit 1 mEq de lithium contenu dans 37 mg de carbonate de lithium).

## c-Valpromide (Depamide)

Le valpromide est une pro-drogue, il est rapidement et presque intégralement (80 à 90%) transformé en acide valproïque (Vanelle 1987).

Molécule lipophile et neutre le valpromide est moins lié aux protéines que l'acide valproïque, sa clairance rénale est élevée, son volume de distribution important et sa demi-vie courte. Moins de 1% est excrété dans l'urine, le ratio d'extraction par le

foie étant très élevé. Le rapport plasmatique Valproate/Valpromide est compris entre 50 et 100, contre seulement 5 à 10 dans le LCR, traduisant le meilleur franchissement de la barrière hémato-encéphalique du Valpromide. Son mode d'action est proche de celui de la carbamazépine avec un effet stabilisateur de membrane, une potentialisation de l'activité GABAergique, un effet antikingling... (Emrich 1993). Il est indiqué dans le traitement adjuvant des épilepsies avec manifestations psychiatriques et proposé dans la prévention des rechutes thymiques chez les patients bipolaires.

#### d-Divalproate de Sodium (Depakote)

Agent anti comitial dont l'action psychotrope a été démontrée notamment par Lambert et Carraz en 1964. Il agit indirectement, probablement par le biais de ses métabolites persistants dans le cerveau ou par modification des neurotransmetteurs et effets membranaires directs. L'une des hypothèses les plus répandues concerne l'acide gamma amino butyrique (GABA) dont le taux est augmenté après administration de Divalproate. Il permettrait également une facilitation du sommeil et une éventuelle action chronobiotique sur les rythmes biologiques.

Il trouve son intérêt dans le traitement du trouble bipolaire au long cours, en particulier en cas de contre-indication ou de résistance au lithium, dans les formes à cycles rapides, les troubles dysphoriques, les états mixtes ou les troubles de l'humeur associés à des pathologies organiques cérébrales.

#### Propriétés pharmacocinétiques des thymorégulateurs :

	Lithium	Carbamazépine	Divalproate de sodium	Valpromide
Spécialités	Téralithe, Neurolithium, Téralithe LP 400	Tégrétol	Dépakote	Depamide
Résorption orale (%)	100	75 à 85	90 à 100	90
Pic sérique (h)	1 à 3 (forme standard) 4 (forme retard)	0.5 à 3 (gouttes) 4 à 24 (cp)	1 à 2	4
Volume de distribution moyen (L/Kg)	0.5 à 0.9	0.6 à 1.8	0.1 à 0.4	0.1 à 0.4
Liaison protéique (%)	0	70 à 80	85 à 95 (saturable)	85 à 95 (saturable)
Demi-vie d'élimination moyenne (h)	24 (adulte fonction rénale normale)	10 à 25	15-17	1
Etat d'équilibre (j)	5 à 8	6 à 8	3 à 4	2 à 3
Métabolisme	Aucun	98 % de la dose époxyde-10-11 actif	Près de la totalité de la dose (oxydation)	Acide valproïque actif
Élimination	Urinaire (90%) Fèces, sueurs, salive	Urinaire (80%) Fécale (20%)	Urinaire après conjugaison	Urinaire
Doses quotidiennes selon le CPS/ Joffe et al. (2002) (pour les adultes)	15-60 mg/kg/j	800 à 1200 mg/j (100 à 800 mg lorsqu'en association avec lithium ou neuroleptiques)	1000-2000 mg/jour Max = 60 mg/kg/j	1000-2000 j

## **D) Les anxiolytiques et hypnotiques**

### **a-Les Antihistaminiques**

#### - L'hydroxyzine (Atarax®)

L'hydroxyzine est un dérivé de la pipérazine non apparenté chimiquement aux phénothiazines et aux benzodiazépines.

C'est un antihistaminique antagoniste des récepteurs H1 centraux et périphériques présentant des propriétés anticholinergiques.

Il est indiqué dans le traitement des symptômes mineurs à modérés d'anxiété.

L'hydroxyzine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Le pic plasmatique est obtenu environ 2 heures après la prise d'une forme orale (sirop, comprimé). Après administration orale de 25 et 50 mg, la concentration maximale plasmatique (Cmax) est de 30 et 70 ng/ml respectivement. Les concentrations sont augmentées d'environ 30% après administration répétée.

L'hydroxyzine subit un important effet de premier passage hépatique, puis est fortement métabolisée, principalement par le CYP2D6, par oxydation, en différents métabolites (dont la cétirizine, métabolite actif).

Selon les études, la demi-vie d'élimination de l'hydroxyzine est d'environ 13 à 20 heures chez l'adulte, et de 29 heures chez le sujet âgé, expliquant la nécessité d'une adaptation posologique chez ce dernier. Élimination se déroulant par voie rénale.

### **b-Les benzodiazépines et apparentés**

L'intensité, voire la nature de l'effet pharmacologique obtenu avec les benzodiazépines, est proportionnelle au taux d'occupation des récepteurs et donc à la concentration plasmatique de l'agent. Néanmoins, si cette proportionnalité est vraie pour chaque patient, la concentration qui correspond à tel ou tel effet peut être très variable d'un patient à l'autre (notamment en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance), renforçant la nécessité d'adapter la posologie quotidienne individuellement et en fonction de l'évolution clinique.

#### - Le diazepam (Valium®)

Le diazépam est un anxiolytique-sédatif.

Il est rapidement et complètement absorbé dans le système digestif, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes 30 à 90 minutes après l'administration orale.

Le diazépam est N-déméthylé par le CYP3A4 et le 2C19 en N-déméthyl diazépam et est hydroxylé par le CYP3A4 en témazépam. Le N-déméthyl diazépam et le témazépam, métabolites actifs, sont ensuite tous deux métabolisés en oxazépam. Par la suite, l'oxazépam et le témazépam sont conjugués à l'acide glucuronique.

La demi-vie aigue du diazepam est comprise entre 6 et 8 heures; sa concentration diminuant plus lentement par la suite (demi-vie jusqu'à 48 heures). La demi-vie d'élimination terminale du N-déméthyl diazépam, métabolite actif, peut atteindre 100 heures. Le diazépam et ses métabolites sont éliminés principalement dans l'urine, surtout sous forme de conjugués. La clairance du diazepam est de 20 à 30 mL/min.

La posologie quotidienne moyenne dans le traitement de l'anxiété chez l'adulte est comprise entre 2 et 10 mg renouvelable 2 à 4 fois/jour.

- Clonazépam (Rivotril®)

Le clonazépam possède les propriétés pharmacologiques caractéristiques des benzodiazépines, à savoir des propriétés sédative, hypnotique et anticonvulsivante.

Le clonazépam est absorbé rapidement et presque entièrement après l'administration orale de comprimés, les concentrations plasmatiques maximales de clonazépam étant atteintes en 1 à 4 heures.

Les concentrations plasmatiques de clonazépam à l'état d'équilibre pour un schéma posologique uni quotidien sont 3 fois plus élevées que celles obtenues après l'ingestion d'une dose unique; les coefficients d'accumulation prévus pour des schémas biquotidien et triquotidien sont de 5 et 7, respectivement. Après l'ingestion de multiples doses de 2 mg trois fois par jour, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre avant l'administration du produit étaient de 55 ng/mL en moyenne.

Le clonazépam se distribue très rapidement dans divers organes et tissus de l'organisme, avec une distribution préférentielle dans les structures cérébrales.

Le clonazépam est métabolisé dans une large mesure par la réduction en 7-amino-clonazépam et par N-acétylation en 7-acétamino-clonazépam. On note également une hydroxylation au niveau de C-3. L'isoenzyme 3A4 du système du cytochrome P450 dans le foie participe à la nitroréduction du clonazépam en ses métabolites inactifs sur le plan pharmacologique.

La demi-vie d'élimination moyenne est de 30 à 40 heures. La clairance est de 55 mL/min.

De 50 à 70 % de la dose est excrétée dans l'urine et de 10 à 30 %, dans les fèces sous forme de métabolites. La quantité de clonazépam intact excrétée dans l'urine correspond habituellement à moins de 2 % de la dose administrée.

Le lien entre la dose et la concentration plasmatique du clonazépam est linéaire, cependant les études entreprises ont montré une absence de corrélation rigoureuse,



non seulement interindividuelle, mais également chez le même sujet, entre les taux plasmatiques de clonazépam et les doses efficaces thérapeutiques.

Les posologies moyennes chez l'adulte se situent entre 1 et 10 mg/j en psychiatrie.

Depuis janvier 2012 la prescription initiale du Rivotril® est réservée aux neurologues et aux pédiatres, le renouvellement de leurs ordonnances pouvant être effectué par tout autre médecin. Décision de l'AFSSAPS consécutive à la multiplication des prescriptions hors AMM du clonazépam (pour ses propriétés antalgiques ou sédatives notamment alors que sa seule indication reconnue est celle du traitement de l'épilepsie) et afin de limiter les risques iatrogéniques considérés comme supérieurs aux bénéfiques de ce traitement chez les patients non épileptiques (pharmacodépendance physique et psychique, altération de certaines fonctions cognitives, risque de chute...).

- Oxazepam (Seresta®)

La résorption de l'oxazépam est rapide: le  $t_{max}$  est voisin de 2 heures. La biodisponibilité absolue est de 90-95%; elle n'est pas modifiée par l'alimentation.

La demi-vie de l'oxazépam est en moyenne de 8 heures.

La plus grande partie du principe actif est directement conjuguée sous forme de glucuronide et finalement excrétée par voie urinaire. La liaison glucuronide de l'oxazépam n'a aucun effet détectable sur le système nerveux central. L'oxazépam n'est hydroxylé que dans une moindre mesure; et ne subit pas de N-désalkylation par le système enzymatique du cytochrome P450.

L'oxazépam est éliminé à 90 % par voie rénale sous forme d'un dérivé glycuconjugué (métabolite dénué d'activité).

Les posologies moyennes recommandées chez l'adulte varient en fonction de l'indication et des caractéristiques interindividuelles :

- \* de 30 à 60 mg/jour en plusieurs prises dans la prise en charge des états anxieux légers à moyens,
- \* de 45 à 120 mg/jour pour les états anxieux sévères,
- \* de 15 à 30 mg au coucher pour le traitement des troubles du sommeil,
- \* de 15 à 30 mg, 3 à 4 fois par jour dans le sevrage alcoolique.

- Zolpidem (Stilnox®)

Le zolpidem est une imidazopyridine hypnotique apparentée aux benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe (hypnotique, myorelaxante, anticonvulsivante, amnésiante, anxiolytique, sédative). Il est indiqué dans le traitement de courte durée des troubles du sommeil de l'adulte.

Après administration orale, le zolpidem présente une biodisponibilité d'environ 70% avec une concentration plasmatique maximale atteinte en 0,5 à 3 heures. Aux doses thérapeutiques, sa pharmacocinétique est linéaire.

Le zolpidem est éliminé sous forme de métabolites inactifs (métabolisme hépatique), principalement dans les urines (environ 60 %) et les fèces (environ 40 %). Il ne possède pas d'effet inducteur sur les enzymes hépatiques.

La demi-vie d'élimination plasmatique est en moyenne de 2,4 heures (0,7 - 3,5 heures).

- Zopiclone (Imovane®)

Le zopiclone est un hypnotique à courte durée d'action, dérivé de la cyclopyrrolone. Il appartient à une famille chimique non reliée par sa structure aux autres hypnotiques existants, dont le profil pharmacologique est semblable à celui des benzodiazépines.

Sur le plan pharmacologique il présente des propriétés hypnotiques, sédatives, anxiolytiques, anticonvulsivantes et myorelaxantes. Ces effets sont liés à une activité agoniste spécifique qu'exerce le médicament sur les récepteurs centraux GABA<sub>A</sub> du complexe macromoléculaire, lesquels modulent l'ouverture des canaux d'ions chlorure.

La zopiclone est absorbée rapidement et efficacement. Sa biodisponibilité est supérieure à 75 %, ce qui traduit l'absence d'un effet de premier passage significatif. Le délai d'obtention de pics plasmatiques de 30 et de 60 ng/mL, respectivement consécutifs à l'administration de doses de 3,75 et de 7,5 mg, est inférieur à 2 heures.

La zopiclone est rapidement distribuée à partir du compartiment vasculaire et la demi-vie d'élimination est d'environ 5 heures (entre 3,8 et 6,5 heures).

La zopiclone est largement métabolisée par 3 voies principales; seulement 4 à 5 % du médicament est excrété sous forme inchangée dans l'urine.

Les résultats d'une étude réalisée *in vitro* indiquent que le CYP3A4 du cytochrome 450 constitue l'isoenzyme essentiellement responsable du métabolisme de la zopiclone en ses 2 principaux métabolites. L'isoenzyme CYP2C8 participe également à la formation du dérivé N-déméthyl.

Les principaux métabolites de la zopiclone sont un dérivé N-oxyde (~ 12 %), qui est doté d'une faible activité pharmacologique chez l'animal, et un métabolite N-déméthyl (~ 16 %), pharmacologiquement inactif.

Des études sur l'excrétion, utilisant de la zopiclone marquée au C14, ont démontré que plus de 90 % de la dose administrée était excrétée dans un délai de 5 jours, 75 % de la dose étant éliminée dans l'urine et 16 %, dans les fèces.

La zopiclone est principalement éliminée par voie métabolique, comme en témoigne la comparaison entre la faible clairance rénale de la zopiclone sous forme inchangée (moyenne de 8,4 mL/min) et sa clairance plasmatique (232 mL/min).

Propriétés pharmacocinétiques de anxiolytiques :

DCI (spécialité)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	Biodisponibilité (%)	V <sub>d</sub> (l/kg)	Posologie moyenne (mg/j)
Clonazepam (rivotril®)	3-12	32-38	90	3	1-10
Diazepam (valium®)	0.5-1.5	20-100	80-100	0,8-1	20-40 (en psychiatrie)
Oxazepam (seresta®)	2-4	4-15	90-95	1-1.5	30-60
Zolpidem (stilnox®)	0.5-3.5	2-10	70	0.5	10-20
Zopiclone (imovane®)	1-3.5	5-8	> 75	92-105	7.5
Hydroxyzine (atarax®)	2-2.5	13-20	80	7-16	50-100

### Annexe 3 : Substrats du CYP450 (par Jessica Oesterheld, M.D.)

CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6
<u>Psychotropes:</u> amitriptyline chlorpromazine clomipramine clozapine duloxetine fluphenazine fluvoxamine imipramine melatonin { mirtazapine } { olanzapine } perphenazine propafenone { propranolol } ramelteon thioridazine thiothixene trifluoperazine <u>Autres :</u> anagrelide caféine cinacalcet cyclobenzaprine Flexeril dacarbazine erlotinib flutamide frovatriptan lidocaïne mexilétine naproxène ondansétron { phenacétin } R-warfarine propranolol R-warfarin riluzole Rilutek ropinirole ropivacaine Naropin tacrine Cognex theophylline tizanidine Zanaflex zileutin Zylfo zolmitriptan Zomig	bupropion cyclophosphamide efavirine ketamine meperidine méthadone { nicotine } propofol sertraline selegiline { tamoxifène } testostérone	{ amiodarone } { carbamazépine } replaglidine rosiglitazone taxols torsemide { verapamil } { zopiclone }	<u>Psychotropes:</u> amitriptyline citalopram clomipramine diazepam escitalopram flunitrazepam { fluoxétine } imipramine moclobémide sertraline trimipramine  <u>Anticonvulsants:</u> mephénytoïn phénytoïn  <u>Inhibiteurs de la pompe à protons:</u> { esomeprazole } lansoprazole omeprazole { pantoprazole }  <u>Autres:</u> carisoprodol Soma cilostazol clopidogrel (p) Plavix cyclophosphamide (p) ifosfophamide (p) nelfinavir proguanil (p) Malarone propranolol R-warfarin tolbutamide voriconazole	<u>Psychotropes:</u> fluoxétine { sertraline } Acide valproïque  <u>AINS:</u> aceclofenac celecoxib diclofenac flurbiprofène ibuprofène indométhacine lornoxicam meloxicam { naproxène } piroxicam suprofène tenoxicam <u>Hypoglycémiantes:</u> chlorpropamide glipizide Glucotrol Glimepiride Amaryl glyburide DiaBeta nateglinide Starlix { rosiglitazone } { Avandia } tolbutamide Orinase <u>Autres:</u> bosentan candésartan Atacand fluvastatine Lescol irbesartan losartan Cozaar (p) phénobarbital phénytoïn sulfa drugs { tamoxifène } S-warfarin tétrahydrocannabinol (marijuana) torsemide Tomide	<u>Psychotropes:</u> amphétamines amitriptyline aripiprazole atomoxétine benztrépine chlorpromazine { citalopram } clomipramine desipramine doxépin duloxétine fluoxétine fluvoxamine halopéridol imipramine mirtazapine nortriptyline paroxétine perphenazine rispéridone { sertraline } thioridazine venlafaxine <u>Antihistaminiques:</u> chlorphéniramine diphenhydramine hydroxyzine  <u>Beta Bloquants:</u> carvedilol métoprolol propranolol timolol  <u>Antitussifs :</u> codéine(p) hydrocodone (p) { oxycodone } tramadol <u>Autres:</u> dolesétron(p) doxorubicin encainide MDMA (ecstasy) métoprolopramide exilétine phénacétin propafenone { ranitidine }  tamoxifène(p) tolterodine tropisetron

(p) : pro-drogue    {} : substrat mineur

## CYP 3A4, 5, 7

### Psychotropes:

alprazolam  
amitriptyline  
aripiprazole  
buspirone  
carbamazepine  
citalopram  
{clomipramine}  
{clozapine}  
{diazepam}  
estazolam  
eszopiclone

fluoxetine  
(p)  
haloperidol  
estradiol  
midazolam  
nefazodone  
pimozide  
quetiapine  
risperidone  
sertraline  
trazodone  
triazolam  
zaleplon

{ziprasidone}  
zolpidem

### Toxiques :

buprenorphine  
cocaine  
fentanyl  
ketamine  
methadone  
oxycodone  
phencyclidine

### Antibiotiques/

Antifongiques :  
macrolides (or azithromycine)  
itraconazole  
ketoconazole  
telithromycin

### Anticonvulsants:

carbamazepine  
ethosuximide  
felbamate  
tiagabine  
zonizamide

Anti-asthmatiques : fluticasone  
salmeterol  
zileuton

### Bloqueurs des canaux calciques

Hormones/chimiothérapie : cortisol

desogestrel

ethinyl

progestérone  
vincristine

Autres: cinacalcet

aprepitant  
esomeprazole  
granisetron  
nateglinide  
omeprazole  
pioglitazone  
quinidine  
sildenafil  
statines  
tolterodine

Antihistaminiques: Desloratadine

fexofenadine  
loratadine

#### **Annexe 4 : inhibiteurs du CYP 450 (Jessica Oesterheld)**

CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4, 5,7
Aciclovir Amiodarone Caffeine Cimetidine Ciprofloxacine Enoxacine Echinacée Famotidine Flutamide Fluvoxamine Jus de pamaplemousse Lidocaïne Lomefloxacine Mexiletine Moclobemide Norfloxacine Ofloxacine Contraception orale Perphenazine Phenacetine Propafenone Ropinirole Tacrine Ticlopidine Tocainide Verapamil Zileuton	Clopidogrel Efavirenz Fluoxamine Ketoconazole Memantine Nelfinavir Contraception orale Ritonavir Thiotepa Ticlopidine	Gemfibrozil Glitazones Trimethoprime	Artemisimine Chloremphenicol Delavirdine Efavirenz Esomeprazole Felbamate Fluvoxamine Indomethacine Modafinil Omeprazole Contraception orale Oxcarbazepine Ticlopidine Topiramate Voriconazole	Amiodarone Anastrozole Cimetidine Delavirdine Efavirenz Fenofibrate Fluconazole Fluvoxamine Fluvastatine Isoniazide Ketoconazole Leflunomide Modafinil Phenylbutazone Sulfamethoxazo le Sulfaphenazole Tamoxifene Teniposide Acide valproïque Voriconazole 5-fluorouracile	Amiodarone Bupropion Celecoxib Chlorpheniramine Chlorpromazine Cimetidine Cinacalcet Clomipramine Diphenhydramine Doxepine Duloxetine Fluoxetine Goldenseal Halofantrine Haloperidol (Hydroxysine) Imipramine Methadone Metoclopramide Moclobemide Paroxetine Pimozide Propafenone Quinine Ritonavir Terbinafine Thioridazine Ticlopidine	Amiodarone Amprenavir Atazanavir Ciprofloxacine Clarithromycine Delavirdine Diltiazem Doxycycline Echinacée Enoxacine Erythromycine Fluconazole Fluvoxamine Jus de pamaplemousse Indinavir Itraconazole Ketoconazole Miconazole Nefazodone Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Telithromycine Verapamil Voriconazole

**Annexe 5 : les inducteurs du CYP 450 (par Jessica Oesterheld, M.D.)**

CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4,5,7
carbamazepine viande grillée fume de cigarette legumes crucifères esomeprazole griseofulvine insuline lansprazole fumée de marijuana moricizine omeprazole rifampicine ritonavir	Lopinavir ritonavir phenobarbital phenytoine rifampicine	rifampicine	gingko biloba (plante) rifampicine St John's Wort Wort (plante)	aprepitant barbituriques bosentan carbamazepine rifampicine ritonavir St John's Wort	Rifampicine?	aprepitant barbituriques bosanten carbamazepine efavirenz felbamate glucocorticoides modafinil nafcillin nevirapine {oxcarbazepine} phenytoine primidone rifampicine St John's Wort pioglitazone Topiramate(>200 mg/j)

## Annexe 6 : Traitement de Mme O.

	1ère hospitalisation en France mai-décembre 1990	janv-91	févr-91	mars-91	mai-91	juil-91	août-91	oct-91	avr-92	sept-92	oct-92	nov-92	07.12.1992	12.12.1992	19.12.92
Halopéridol (Haldol®) decanoas	150 mg/mois	0	0	0	0	0	0	0							
Maprotiline (Ludiomil®) (mg/j)	0-0-75	0-0-75	0-0-75												
Méprobamate (Equanil®)	750 mg/jour	0	0	0	0	0	0	0							
Lévomépromazine(mg/j)	25 mg/jour	12,5*3	0	100-100-100	0	0	0	0	0-0-50	50-50-100	25-25-100	50-50-150	stop		
bate dipotassique (Noctran®) (mg/j)	10 mg au coucher		0	0	0	0	0	0							
Artane (mg/j)		0-5-0	0	0	0	0	0	0							
Stediril contraceptif		1 pilule	1 pilule	1 pilule	1 pilule	1 pilule	1 pilule	1 pilule							
Flunitrazépam (Rohypnol®) (mg/j)		0-0-2	0-0-2	0-0-2	0-0-2	0-0-2	0-0-2	0-0-2	0-0-2						
Amisulpride (Solian®) (mg/j)		400-200-400	400-400-400		0	0	0	0							
Pipampérone (Dipipéron®) (mg/j)			20-0-20		0	0	0	0							
Bipéridène (Akineton®) LP (mg/j)			4-0-4		0	0	0	0	4-0-0						
Heptamyl (gttes)					50-50-50	50-50-50	0-0-50	50-50-50	1cp*3	1cp*3	1cp*3	1cp*3			
Clorazépatate (Tranxène®)(mg/j)					25-25-50	25-25-50	0-0-50	25-25-50	0						
Placebo somnifère					1 au coucher	1 au coucher	1 au coucher	2 au coucher	1 au coucher						
Amoxapine (Defanyl®) (mg/j)						0-0-100	0-0-100	0-0-100	0-0-100						
Thioridazine (Melleril®) (mg/j)							0-0-50	0-0-100							
Tropatépine (Lepticur®) (mg/j)									0-0-10						
xyphénidyle (Parkinane®) LP (mg/j)										5 5 0	5 5 0	5 5 0	5-0-0	5-0-0	5-0-0
Halopéridol (mg/j)										10 10 10	5 5 10	10 10 10	stop		
Lithium (Teralithe®) (mg/j)													250-250-250	250-250-500	500-250-500
Zopiclone (Imovane®) 7,5 mg (cp)													(1)au coucher	(1)au coucher	(1)au coucher
Pipotiazine(Piportil L4,mg/mois)															75mg/21j
Depoprodazone (mg/3 mois)													250	250	250

	26.02.1993	15.03.1993	mai-93	août 1993	oct-93	août-94	avr-97	mai-97	nov-00	août 2002	oct-02	nov-02	juin-03	juil-03	août 2003	oct-03	avr-06	fev-08
Pipampérone (Dipipéron®) (mg/j)			20-0-20	20-0-20	20-0-20	20-0-20	20-0-20	0										
Bipéridène (Akineton®) LP (mg/j)																		
Heptamyl (gttes)					1cp*3	1cp*3	1cp*3	0										
Clorazépatate (Tranxène®)(mg/j)																		
Placebo somnifère																		
Amoxapine (Defanyl®) (mg/j)																		
Thioridazine (Melleril®) (mg/j)																		
Tropatépine (Lepticur®) (mg/j)																		10-0-0
Trihexyphénidyle (Parkinane®) LP (mg/j)	5-0-0	5-0-0	5-0-0	5-0-0	5-0-0	5-0-0	5-0-0	5-0-0	5-0-0	5-0-0	0-0-5	0-0-5	0-0-5					
Halopéridol (mg/j)					0													
Lithium (Teralithe®) (mg/j)	500-250-500	500-250-500	500-250-500	500-250-500	500-375-500	500-375-500	500-500-500	500-250-500	LP400*3	LP400*3	0-0-1200	0-0-1200	0-0-1000	0				
Zopiclone (Imovane®) 7,5 mg (cp)	(1)au coucher	(1)au coucher	(1)au coucher	(1)au coucher	1 au coucher	1 au coucher	2 au coucher	2 au coucher	0									
Pipotiazine(Piportil L4,mg/mois)	100mg/28j	200mg/28j	200mg/28j	200mg/28j	200	175	200	250	250	200	250	250	250					
Depoprodazone (mg/3 mois)	250	250	250	250	250	250	250	0										
Cyamemazine (Tercian®) (mg/j)									0-0-25	0		50-50-50	25-25-75	SB	25-0-50	25-0-50	0-0-25	0-0-25
Acide Valproïque (Depakote®)(mg/j)											0-0-1000	500-0-1000	1000-0-1000	500-0-500	1000-0-1000	500-0-500	500-0-500	500-0-500
Clonazepam (mg/j)														1 1 2	SB	SB		
Duphalac (sachets/j)														2	2	2	2 SB	2
Suppositoires glycérolés (j)														1	1	1		
Clozapine (Leponex®) (mg/j)														100-0-100	100-0-150	100-0-100	100-0-100	150-0-300



	déc-09	janv-11	mars-11	avr-11	juin-11	juil-11	août 2011	sept-11	déc-11	mars-12	avr-12	11/05/2012	01/08/2012
Halopéridol (Haldol®) decanoas						300 mg/21 jrs	300 mg/21 jrs	300 mg/21 jrs	300 mg/14 jrs	600 mg/21 jrs	600 mg/21 jrs	300 mg/14j	300 mg/28j
Maprotiline (Ludiomil®) (mg/j)													
Méprobamate (Equanil®)													
Lévomépromazine(mg/j)					100-100-100	100-100-100	100-100-100						
Clorazépate dipotassique (Noctran®) (mg/j)													
Artane (mg/j)													
Stediril contraceptif													
Flunitrazépam (Rohypnol®) (mg/j)													
Amisulpride (Solian®) (mg/j)					400								
Pipampérone (Dipipéron®) (mg/j)													
Bipéridène (Akineton®) LP (mg/j)													
Heptamyl (gttes)		1cp*3							2cp*3				
Clorazépate (Tranxene®)(mg/j)													
Placebo somnifère													
Amoxapine (Defanyl®) (mg/j)													
Thioridazine (Melleril®) (mg/j)													
Tropatépine (Lepticur®) (mg/j)													
Trihexyphénydyle (Parkinane®) LP (mg/j)													
Halopéridol (mg/j)					15-0-15						10 10 10		
Lithium (Teralithe®) (mg/j)													
Zopiclone (Imovane®) 7,5 mg (cp)					1 au coucher		1 au coucher						
Pipotiazine(Piportil L4,mg/mois)													
Depoprodazone (mg/3 mois)													
Cyamemazine (Tercian®) (mg/j)	25-25-25	50-50-100	100-100-100	100-100-100				100*4	450	450	450	450	450
Acide Valproïque (Depakote®)(mg/j)	500-0-1000	1000-0-1000	0										
Clonazepam (mg/j)					0-0-1-1	7	7	7					
Duphalac (sachets/j)	2												
Suppositoires glycérolés (/j)													
Clozapine (Leponex®) (mg/j)	200-0-300	400-0-300											
Olanzapine (Zyprexa®) (mg/j)		0-0-10		0-0-20	0-0-30	0-0-30	0-0-30	0-0-30	0-0-30	0-0-30	0-0-20-10	0-0-20-10	0-0-20-10
Escitalopram (Seroplex®)(mg/j)		10-0-0											
Scopoderm patch		1/72h											
Oxazepam (Seresta®) (mg/j)									50-50-50	50-50-50	50-50-50	50-50-50	50-50-50
Mirtazapine (Norset®) mg/j)									30-0-0	15-0-0	15	15	15
Forlax (sachets/j)									2	2	2	2	2
Loxapine (Loxapac®)(mg/j)							50						
Zolpidem (Stilnox®)10 mg (cp)									1 au coucher	1 au coucher	1 au coucher	1 au coucher	1 au coucher

## Annexe 7 : Traitement de Mlle B. (posologies quotidiennes)

	11/07/2001	12/07/2001	16/07/2001	20/07/2001	26/07/2001	13/08/2001	14/08/2001	16/08/2001	22/08/2001	27/08/2001	30/08/2001	05/09/2001	10/09/2001	11/09/2001	24/09/2001	01/10/2001
Lithium (Teralithe®) (mg)	0-0-800	0-0-800	0-0-800	0-0-800	0-0-1000	500-0-250(*)	500-0-250(*)	800-0-400	400-0-400	400-0-400	0-0-400	arrêt				
Valpromide (Depamide®) (mg)	300-300-300	300-300-300	300-300-300	300-300-300	300-300-300	arrêt										
Clonazepam (Rivotril®) (gttes)	20-0-20	20-20-30	15 10 20	10-0-20	10-0-0	20-20-20-20	5-5-5-10	10-10-5-20	10-0-20	0-0-10	0-0-10	10 10 20	10-0-10	10-0-10	arrêt	
Loxapine (Loxapac®) (mg)		50-50-50	25-25-50	0-0-50	arrêt											
Heptamyl (gttes)	30-30-30	30-30-30	30-30-30	30-30-30	30-30-30	30-30-30	30-30-30	30-30-30	30-30-30	30-30-30	30-30-30	30-30-30	30-30-30	30-30-30	30-30-30	30-30-30
Lepticur 10 mg (cp)		1	1	1	1	1	arrêt									
Zuclopenthixol (Clopixol®) (mg)						25-25-25-25	20-20-20-15	25-25-25-25	25-15-15-25	20-0-20	20-0-20	25-25-15-25	25-15-30	20-0-20	20-20-20	20-20-20
Acide Valproïque (Depakote®) (mg)									250-0-500	500-0-1000	500-0-1000	500-500-1000	500-500-1000	500-500-1000	500-500-1000	500-500-1000
Akineton LP 4mg (cp)						1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Hydroxyzine (Atarax®) (mg)													100-100-100	100-100-100	50-50-100	100-100-100
Olanzapine (Zyprexa®) (mg)														0-0-5	0-0-10	10-0-10
Sulfarlem S25 (cp)															2 2 2	2 2 2
Zolpidem (Stilnox®) 10 mg (cp)																1
Clopixol ASP (mg)																
Adepal pilule contraceptive																
Taux plasmatiques de :																
LITHIUM en meq/L (normes = 0,8-1,2)			1,05		0,9	0,79	0,5									
ACIDE VALPROIQUE en mg/L (normes = 50-100)													74			
(*) Teralithe 250 mg : forme à libération immédiate																

	08/10/2001	05/11/2001	09/11/2001	16/11/2001	05/12/2001	14/12/2001	20/12/2001	18/01/2002	11/04/2002	22/06/2002	sortie d'hospitalisation au CHS et reprise du suivi ambulatoire					
Lithium (Teralithe®) (mg)					0-0-400	0-0-800	0-0-1000	0-0-1000	0-0-800	0-0-800						
Valpromide (Depamide®) (mg)																
Clonazepam (Rivotril®) (gttes)																
Loxapine (Loxapac®) (mg)			30-30-30-30		100*2 SB											
Heptamyl (gttes)	30-30-30	30-30-30	30-30-30	30-30-30	30-30-30	30-30-30	30-30-30	30-30-30	30-30-30	30-30-30	30-30-30					
Lepticur 10 mg (cp)							1	1	1	1						1
Zuclopenthixol (Clopixol®) (mg)	30-30-40	30-30-40	30-30-40	40-40-40	40-40-40	25-25-25	30-30-40	40-40-30-40	30-30-10-30	30-20-10-30						
Acide Valproïque (Depakote®) (mg)	500-500-1000	500-0-500	250-0-500	arrêt												
Akineton LP 4mg (cp)	1	1	1	1	1											
Hydroxyzine (Atarax®) (mg)	100-100-100	100-100-100	100-100-100	100-100-100	100-100-100	100-100-100	100-100-100	100-100-100	100-100-100	100-100-100	100-100-100					
Olanzapine (Zyprexa®) (mg)	0-0-10	arrêt														
Sulfarlem S25 (cp)	2 2 2	2 2 2	2 2 2	2 2 2	2 2 2	2 2 2	2 2 2	2 2 2	2 2 2	2 2 2	2 2 2					
Zolpidem (Stilnox®) 10 mg (cp)	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1					1
Clopixol ASP (mg)			100 mg/Imp													
Adepal pilule contraceptive						1	1	1	1	1	1					
Taux plasmatiques de :																
LITHIUM en meq/L (normes = 0,8-1,2)							0,69	0,72	0,95		1,02	0,82	0,8		0,97	0,9
ACIDE VALPROIQUE en mg/L (normes = 50-100)			125									48	29			
(*) Teralithe 250 mg : forme à libération immédiate																
												urée = 2,4 mmol/L				
												créatininémie = 60 umol/L				

	Hospitalisation à temps complet de février à aout 2006				suivi ambulatoire aout 06-juillet 07							Hospitalisation à temps complet de juillet 2007 à aout 2008										Ambulatoire		
	03/02/2006	10/02/2006	14/02/2006	mars-06	avr-06	mai-06	juin-06	aout 2006	mai-07	juil-07	09/07/2007	11/07/2007	23/07/2007	30/07/2007	22/10/2007	23/01/2008	11/02/2008	03/03/2008	17/07/2008	23/07/2008	08/08/2008	déc-10	31/01/2011	
Lithium (Teralithe®) LP (mg)	0-0-800	0-0-800	0-0-1000	0-0-1000	0-0-1000	0-0-1000	0-0-1000	0-0-1000	0-0-1000	0-0-1000	0-0-1000	0-0-1000	0-0-1000	0-0-1200	0-0-1200	0-0-1200	0-0-1200	0-0-1200	0-0-1200	0-0-1200	0-0-1200	0-0-1200	0-0-1200	0-0-1200
Acide Valproïque (Depakote®) (mg)			500*2	750	750	750	1000	1000	1000	1000	1000	1500	1000	1000	750	500	0							
Clonazepam (Rivotril®) (mg)	1,5-1,5-1,5-1,5	1-1-1-1	1-1-0-1	1-1-0-1	1-1-0-1	1-1-0-1	1*3 SB	0				8	1-0-1-2	1-0-1-1	1 SB	0								2-2-0-2
Cyamemazine (Tercian®) (mg)	100-100-100	100-50-100	50-50-100	150 -> 75	25 -> 110	80 -> 65	50	0		200	400	25-25-25-50	25-25-25-25	100 + 50 SB	100 + 50 SB	75 + 50 SB	25 au coucher	12,5 au coucher	25-25-25-50	25 + 25 SB	25 + 25 SB	25 + 25 SB	50-50-50	
Olanzapine (Zyprexa®) (mg)	10-0-10	10-0-10	10-0-10	10-0-10	10-0-10	10-0-10	10-0-10	10-0-0		0														
Halopéridol (Haldol®)(mg)				5																				
Lepticur 10 mg (cp)												1 SB	1 SB	1 SB		1	1	1 au coucher						
Forlax													2 sachets	2 sachets		0								

	A domicile en décembre 2010	31/01/2011	08/02/2011	11/02/2011	15/03/2011	18/03/2011	08/04/2011	22/04/2011	27/04/2011	02/05/2011	12/05/2011	17/05/2011	05/07/2011	11/08/2011
Lithium (Teralithe®) LP (mg)	0-0-1200	0-0-1200	0-0-1200	0-0-1200	0-0-1200	0-0-1200	0-0-1200	0-0-1200	0-0-1200	0-0-1200	0-0-1200	0-0-1200	0-0-1200	0-0-1000
Aripiprazole (Abilify®) (mg)														
Acide Valproïque (Depakote®) (mg)										500-0-0	500-0-0	500-0-0	500-0-0	500-0-0
Quetiapine (Xeroquel®) LP (mg)														
Levomepromazine (Nozinan®) (mg)														
Clonazepam (Rivotril®) (mg)		2-2-0-2	2-2-0-2	1-1-0-1	1-1-0-2	1-1-0-2	0-0-2	0	1-1-0-1	1-1-0-1	1-1-0-1	1-1-0-1	0,5-0,5-1	0,5-0-0-1
Cyamemazine (Tercian®) (mg)	25 le soir + 25 SB	50-50-50	50-50-50	50-50-50	25-0-25	25-25-25	25-25-25	25-25-25	50-50-50-50	50-50-50-50	50-50-50	50-50-50	25-25-50	(25)-(25)-50
Zopiclone (Imovane®) 7,5 mg (cp)														
Anétholtrithione (Sulfarlem®) S25 (cp)		1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1		
Heptaminol (Heptamyl®)														
Tropatépine (Lepticur®) 10 mg (cp)													2 cp SB	
Hydroxyzine (Atarax®) 100 mg (cp)														
Diazepam (Valium®) (mg)														
Zolpidem (Stilnox®) 10 mg (cp)														
duphalac														
Cétirizine (Zyrtec®)														
<b>lithiémie (normes : 0,8-1,2 meq/l)</b>					1						1,4		le 27/07/11 :	1,37
<b>poids (kg)</b>					57						55			56
<b>créatininémie (µmol/l)</b>					85						81			96

	17/08/2011	22/08/2011	26/08/2011	12/09/2011	19/09/2011	21/09/2011	04/11/2011	28/11/2011	09/12/2011	14/12/2011	19/12/2011	28/12/2011	14/02/2012	06/03/2012	05/04/2012	04/06/2012	08/08/2012
Lithium (Teralithe®) LP (mg)	0-0-800	0-0-600	0-0-400	0													
Aripiprazole (Abilify®) (mg)	15-0-0	15-0-0	20-0-0	30-0-0	30-0-0	30-0-0	30-0-0	20-0-0	30-0-0	30-0-0	30-0-0	30-0-0	30-0-0	30-0-0	30-0-0	30-0-0	30-0-0
Acide Valproïque (Depakote®) (mg)	500-0-0	500-0-0	500-0-0	500-0-250	500-0-500	500-0-500	500-0-500	0									
Quetiapine (Xeroquel®) LP (mg)								0-0-300	0-0-300	0-0-600	0-0-800	0-0-800	0-0-1100	0-0-1100	0-0-1100	0-0-1100	0-0-1100
Levomepromazine (Nozinan®) (mg)					50-50-50-100	75-75-75-100	75-75-75-100	75-75-75-100	100-100-100	100-100-100	100-100-100	100-100-100	100-100-100	100-100-100	50-50-100	50-0-100	0-0-100
Clonazepam (Rivotril®) (mg)	0,5-0-0-1	0,5-0-0-1	0,5-0-0-1	0-0-1-1	0-0-1-1	1-1-1-1	1-1-1-1	1-0-0-1	0								
Cyamemazine (Tercian®) (mg)	(25)-(25)-50	(25)-(25)-50	(25)-(25)-50	50-50-50-50													
Zopiclone (Imovane®) 7,5 mg (cp)					1 au coucher	1 au coucher	1 au coucher	1 au coucher	1 au coucher	0							
Anétholtrithione (Sulfarlem®) S25 (cp)			(2)-(2)-(2) SB	(2)-(2)-(2) SB													
Heptaminol (Heptamy®)														30-30-30(gtt)	1 1 1	1 1 1	1 1 1
Tropatépine (Lepticur®) 10 mg (cp)	2 cp SB	2 cp SB	1 cp SB				(1)-0-(1) SB	(1)-0-(1) SB	(1)-0-(1) SB	(1)-0-(1) SB	(1)-0-(1) SB	(1)-0-(1) SB	(1)-0-(1) SB	(1)-0-(1) SB			
Hydroxyzine (Atarax®) 100 mg (cp)									1 au coucher	1 au coucher	1 au coucher						
Diazepam (Valium®) (mg)											5	3,33	0-0-5	0-0-5	0-0-5	0-0-5	0-0-5
Zolpidem (Stilnox®) 10 mg (cp)													1 au coucher	1 au coucher	1 au coucher	1 au coucher	1 SB
duphalac														2 SB	2 SB		
Cétirizine (Zyrtec®)																1	
Depakinémie (normes : 50-100 mg/l)						72,5		80,6			71,9						

### Annexe 8 : Traitement de Mlle L.(posologies quotidiennes)

	30/06/2010	05/07/2010	07/07/2010	12/07/2010	13/07/2010	15/07/2010	23/07/2010	26/07/2010	20/08/2010	10/09/2010	14/09/2010	17/09/2010	23/09/2010
Olanzapine (Zyprexa®) VT	20 MG	20MG	20MG	20MG	20MG	20MG	20MG	20MG	20 MG	20MG	20MG	20MG	20MG
Clonazepam (Rivotril®)	1,5 MG	3MG	6MG	6MG	6MG	6MG	6MG	6MG	6MG	6MG	4,5MG	4MG	2MG
Zopiclone (Imovane®)	7,5 MG	7,5MG	7,5MG	7,5MG	7,5MG	7,5MG	7,5MG		7,5MG	7,5MG			
Cyamemazine (Tercian®)			40MG										
Levomepromazine (Nozinan®)				150 MG	350MG	300MG	350MG	350MG	300MG	350MG	350MG	350MG	300MG
Lithium (Teralithe® LP 400 MG)						400MG	600MG	800MG	800MG	800MG	800MG	800MG	800MG
HEPTAMYL			30 GTTES										
LOVENOX					0,4ML								
DAILY (contraception orale)									1 pille	1 pille	1 pille	1 pille	1 pille
POIDS						45 KGS	46 KGS		48 KGS	52 KGS			53 KGS
LITHIEMIE**							0,40 meq/L	0,65 meq/L	0,85 meq/L				
**12h après la prise unique													

### Annexe 9 : Traitement de Mr N. (posologies quotidiennes en mg/jour)

	27/05/2010	28/05/2010	31/05/2010	01/06/2010	14/06/2010	16/06/2010	17/06/2010	21/06/2010	24/06/2010	25/06/2010	28/06/2010	02/07/2010	09/07/2010	19/07/2010	20/07/2010	03/08/2010	13/08/2010	19/08/2010
Cyamemazine (Tercian®)	150 MG	300 MG	300 MG	300 MG	300 MG	300 MG	200 MG	200 MG	200 MG	100 MG	75 MG	50 MG	ARRET					
LOXAPAC	75 MG	75 MG	75 MG	75 MG	75 MG	75 MG	75 MG	75 MG	ARRET									
Olanzapine (Zyprexa®)	20 MG	20 MG	20 MG	20 MG	ARRET													
Clonazepam (Rivotril®)			6 MG	6 MG	6 MG	6 MG	4,5 MG	4,5 MG	3 MG	3 MG	2 MG	1 MG	ARRET					
Clozapine (Leponex®)					25 MG	50 MG	100 MG	200 MG	200 MG	200 MG	250 MG	300 MG	200 MG	100 MG	100 MG	100 MG	150 MG	150 MG
Levomepromazine (Nozinan®)																	75 MG	25 MG
Zopiclone (Imovane®)																	7,5 MG	7,5 MG
FORLAX							2 SACHETS	2 SACHETS	2 SACHETS	2 SACHETS	2 SACHETS	2 SACHETS	2 SACHETS	2 SACHETS	2 SACHETS	2 SACHETS	2 SACHETS	2 SACHETS
SULFARLEM S25				6 CP	6 CP	6 CP	6 CP	6 CP	6 CP	6 CP	6 CP	6 CP	6 CP	6 CP	6 CP	6 CP	6 CP	6 CP
NORMACOL					1 LAVEMENT													
Tetrazepam (Myolastan®)	100 MG	100 MG	100 MG	100 MG	100 MG	100 MG	50 MG	50 MG	50 MG	50 MG	50 MG	50 MG	25 MG					
CLOZAPINEMIE														> 1000ug/l				

## Annexe 10 : Traitement de Mr H.

	09/09/2005	19/09/2005	20/09/2005	28/09/2005	26/12/2005	27/01/2006	21/02/2006	03/04/2006	27/06/2007	04/06/2008	21/11/2008	25/11/2008	26/11/2008	29/11/2008	01/12/2008	03/12/2008	15/12/2008	22/12/2008	
Halopéridol (mg/j)	5 5 5	5 10 10																	
Halopéridol décanoas (mg)			200mg/21j	300mg/21j	300mg/21j	300mg/21j	300mg/21j	200mg/21j	300mg/21j	300mg/21j	300mg/21j	0							
Levomépromazine (mg/j)	50-50-50	100-100-100	75-75-100	100-100-100	50-50-100	40-40-100	25-25-25	0-0-20	0-0-25	0									
Aripiprazole (mg/j)							10-0-0	15-0-0	15-0-0	15-0-0	5-0-0	0							
Clozapine (mg/j)												50-0-50	100-0-100	100-100-100	100-100-200	200-100-200	200-200-200	200-200-200	
Clobazam (mg/j)																			10 10 10
Zuclophenthixol (mg)																			
Depakine chrono (mg/j)																			
Lepticur (mg/j)		10-0-10	10-0-10	10-0-10	10-0-10														
Parkinane LP (mg/j)						5 5 0	5 5 0	5 5 0	5-0-5	5-0-0	5-0-0	5-0-0	5-0-0	5-0-0	5-0-0	5-0-0	5-0-0	5-0-0	5-0-0
Lansoyl (dose/j)			1	1	1	1	1	1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1
Forlax (sachets/j)			2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Scopoderm (patch/72h)																			
Normacol				1 lavement												1 lavement			1 lavement

	23/12/2008	31/12/2008	02/01/2009	12/01/2009	14/01/2009	19/01/2009	28/01/2009	16/02/2009	02/03/2009	06/04/2009	29/09/2009	31/12/2009	30/03/2010	06/04/2010	19/04/2010	01/05/2010	20/05/2010	03/06/2010	
Halopéridol (mg/j)																			
Halopéridol décanoas (mg)																			
Levomépromazine (mg/j)																			
Aripiprazole (mg/j)																			
Clozapine (mg/j)	200-200-200	200-0-200	200-0-200	200-0-100	200-0-100	200-0-100	100-0-100	100-100-100	100-100-100	100-100-100	100-100-100	100-100-100	100-0-100	0-0-50	0-0-50		0		
Clobazam (mg/j)	10-0-10	10	5	0															
Zuclophenthixol (mg)					30 mg/j	60 mg/j	400mg/28j	400mg/28j	600mg/28j	300mg/14j	300mg/14j	300mg/14j	200mg/14j	100mg/14j	100mg/14j	100mg/14j	20mg/j		fenêtre thérapeutique
Depakine chrono (mg/j)					0-0-500	500-0-500	500-0-500	500-0-500	500-0-500	500-0-500	500-0-500	500-0-500	500-0-500	500-0-500	500-0-500	500-0-500	500-0-500	500-0-500	
Lepticur (mg/j)																			
Parkinane LP (mg/j)	5-0-0	5-0-0	5-0-0	5-0-0	5 0 0	5 0 0	5 0 0	5 0 0	5 0 0	10 0 0	5 0 0	5 0 0	5 0 0	5 0 0	5 0 0	5 0 0	5 0 0	5 0 0	
Lansoyl (dose/j)	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	
Forlax (sachets/j)		2	2	2	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
Scopoderm (patch/72h)																			
Normacol											1	1	1						
Atropine (mg/j)													0-0-0,25	0-0-0,25	0				
Diazepam (mg/j)															10 10 10	0-5-5	0-0-5		
Zolpidem 10 mg																			1 cp SB

	07/01/2011	10/01/2011	17/01/2011	25/02/2011	04/03/2011	18/03/2011
Halopéridol (mg/j)	10	20	15-0-15	15-0-15	15-0-15	15-0-15
Lepticur (mg/j)				10-0-0	10-0-0	10-0-0
Cyamémazine (mg/j)	125	125	125	25-0-75	25-0-75	25-0-75
Acétate de cyprotérone (Androcur®) (mg/j)					50	100-0-0

## **Annexe 11 :**

### **1) Formule prédictive de la dose de lithium selon Zetin et al. : [189]**

$$\text{Dose (mg/jour)} = 486.8 + (746.83 \times \text{lithiémie souhaitée}) - (10.08 \times \text{âge}) + (5.95 \times \text{poids}) + (92.01 \times \text{statut}) + (147.8 \times \text{sexe}) - (74.73 \times \text{TCA})$$

Avec :

Lithiémie en meq/L

Age en années

Poids en kg

Statut = 0 si suivi ambulatoire et 1 si hospitalisation à temps complet

Sexe = 1 pour les hommes et 0 pour les femmes

TCA = 1 si prescription concomittante d'antidépresseur tricyclique et 0 si non.

1 meq lithium = 36.95 mg carbonate de lithium.

### **2) Formule prédictive de la dose de lithium selon Yukawa et al. : [186]**

$$\text{Dose (meq/jour)} = \text{lithiémie souhaitée (meq/L)} \times \text{clairance du lithium (L/jour)}$$

$$\begin{aligned} \text{Avec : Clairance du lithium} &= 31.6 + ((0.225 \times \text{poids}) - 7.79) / \text{Créatininémie (mg/dl)} \\ \text{ou} &= 0.25 \times \text{clairance de la créatinine} \end{aligned}$$

### **3) Formules prédictives de la dose de lithium selon Abou-Auda et al.: [2]**

- pour les patients hospitalisés

$$\text{Dose (mg/jour)} = 350.15 + 289.92 \times \text{Lithiémie} + 0.84 \times \text{poids} - 1.76 \times \text{âge} + 34.43 \times \text{TCA} + 62.1 \times \text{Clairance (créat)} + 13.1 \times \text{BUN} + 40.9 \times \text{sexe}.$$

Avec :

Cl (créat) en l/h calculée à partir de la formule de Cockcroft et Gault (en ml/min)

Lithiémie en mmol/l

Poids en kg

Sexe = 1 pour les hommes et 0 pour les femmes

TCA = 1 si prescription concomittante d'antidépresseur tricyclique et 0 si non

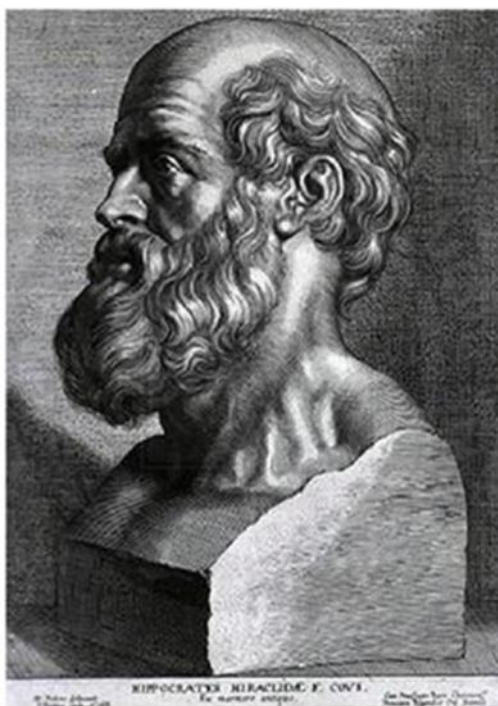
BUN : urée plasmatique en mmol/l

- pour les patients ambulatoires

$$\text{Dose lithium} = 784.92 + 530.22 \times \text{lithiémie} + 8.61 \times \text{poids} - 12.09 \times \text{âge} - 11.14 \times \text{TCA} - 7.63 \times \text{Cl (créat)} - 42.62 \times \text{BUN} - 23.43 \times \text{sexe}.$$

### **4) Formule prédictive de la dose de lithium selon Terao et al. : [163]**

$$\text{Dose de lithium (mg/jour)} = 100.5 + 752.7 \times \text{Lithiémie (mg/l)} - 3.6 \times \text{âge} + 7.2 \times \text{poids} - 13.7 \times \text{BUN (mg/dl)}$$



### **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*



