



L'impact des polymorphismes du cytochrome P450 sur les résistances dans la schizophrénie

Faustine Roussel

► To cite this version:

Faustine Roussel. L'impact des polymorphismes du cytochrome P450 sur les résistances dans la schizophrénie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02049150

HAL Id: dumas-02049150

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02049150>

Submitted on 26 Feb 2019

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.

**L'impact des polymorphismes du cytochrome P450
sur les résistances dans la schizophrénie**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 17 Octobre 2018

Par Madame Faustine ROUSSEL

Née le 24 mars 1989 à Montpellier (34)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LANÇON Christophe

Président

Monsieur le Professeur BLIN Olivier

Assesseur

Madame le Professeur PELISSIER-ALICOT Anne-Laure

Assesseur

Madame le Docteur FAGET-AGIUS Catherine

Directeur

Madame le Docteur QUARANTA Sylvie

Co-Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René	FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre	FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard	FUENTES Pierre
	AQUARON Robert	GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime	GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert	GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre	GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola	GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel	GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves	GAUTHIER André
	BARDOT Jacques	GERARD Raymond
	BARDOT André	GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre	GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice	GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique	GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis	GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie	GRISOLI François
	BERTRAND Edmond	GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre	HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard	HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis	HEIM Marc
	BOLLINI Gérard	HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre	HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri	JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean	JAMMES Yves
	BORY Michel	JOUE Paulette
	BOTTA Alain	JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin	JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles	KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie	KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges	KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René	LACHARD Jean
	BRUNET Christian	LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri	LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean	LEVY Samuel
	CANNONI Maurice	LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy	LOUIS René
		LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert	MAGALON Guy
	CHARREL Michel	MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick	MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice	MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François	MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert	MERCIER Claude
	COMBALBERT André	METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard	MICHOTÉY Georges
	CORRIOL Jacques	MILLET Yves
	COULANGE Christian	MIRANDA François
	DALMAS Henri	MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe	MONGES André
	DELARQUE Alain	MONGIN Maurice
	DEVIN Robert	MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe	NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre	NICOLI René
	DONNET Vincent	NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques	OLMER Michel
	DUFOUR Michel	OREHEK Jean
	DUMON Henri	PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges	PAULIN Raymond
	FAVRE Roger	PELOUX Yves
	FIECHI Marius	PENAUD Antony

MM PENE Pierre PIANA
Lucien PICAUD
Robert PIGNOL
Fernand POGGI
Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean PRIVAT
Yvan QUILICHINI
Francis RANQUE
Jacques RANQUE
Philippe RICHAUD
Christian ROCHAT
Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel RUFO
Marcel SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain SCOTTO
Jean-Claude SEBAHOUN
Gérard SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André TAMALET
Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)
1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)

MM. les Professeurs	1990	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
	1991	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
MM. les Professeurs	1992	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
	1994	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
MM. les Professeurs	1995	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
	1997	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
MM. les Professeurs	1998	O. JARDETSKY (U.S.A.)
	1999	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
MM. les Professeurs	2000	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
	2001	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
MM. les Professeurs	2002	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
	2003	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDA (Grande Bretagne)
M. le Professeur Sir	2004	M. DAKE (U.S.A.)
	2005	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
M. le Professeur	2006	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
	2007	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOIR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE AMI-TEMPS

ADNOT Sébastien FILIPPI
Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPSPARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAÏM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre JANCZEWSKI
Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
 LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
 PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
 DANIEL Laurent (PU-PH)
 FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
 GARCIA Stéphane (PU-PH)
 XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
 GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
 LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
 MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
 SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE
URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
 BRUDER Nicolas (PU-PH)
 KERBAUL François (PU-PH)
 LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
 MICHEL Fabrice (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)
 VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVÉRIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
 GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
 VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
 DRANCOURT Michel (PU-PH)
 FENOLLAR Florence (PU-PH)
 FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
 NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
 LA SCOLA Bernard (PU-PH)
 RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
 DUBOURG Grégory (MCU-PH)
 GOURIET Frédérique (MCU-PH)
 NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
 NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
 LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
 DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
 MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
 GABERT Jean (PU-PH)
 GUIEU Régis (PU-PH)
 OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
 FROMONOT Julien (MCU-PH)
 MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
 SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
 KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
 LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHES Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ;
MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAÏM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) *Surnombre*

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLES Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Christophe Lancon,
Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Merci pour le temps que vous passez au service des étudiants, pour nous apporter une formation de qualité. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Olivier Blin,
Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

À Madame le Professeur Anne Laure Pélissier Alicot,
Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

À Madame le Docteur Catherine Faget Agius et à Madame le Docteur Sylvie Quaranta,
Vous avez accepté de me soutenir et de m'accompagner tout au long de ce travail. Je vous remercie pour votre gentillesse, votre patience et vos conseils. Cela a été un plaisir de travailler avec vous. Recevez ma sincère gratitude.

À Monsieur le Docteur Julien Dupouey et à Monsieur le Docteur Romain Guilhaumou,
Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour votre disponibilité et vos éclairages sur cette discipline parfois obscure qu'est la pharmacogénétique.

Aux Docteurs Julien Starkman, Rémi Picard, Carl Dahl, et Julie Ariagno,
Je vous remercie pour votre soutien (moral, logistique, ...) tout au long de ce travail de thèse, mais aussi pour la qualité de la formation que vous m'avez apportée et la confiance que vous m'accordez.

Aux cadres et aux équipes soignantes de l'UMD de Montfavet,
Pour avoir fait que ce travail voit le jour. Je vous remercie pour votre bienveillance et votre adaptabilité.

À Madame Caroline Allano,
Je te remercie pour ton soutien, ton écoute et ta bienveillance au cours de ces derniers 18 mois, et pour les autres à venir !

À Madame Véronique Benichou,
Pour avoir fait germer ce sujet de thèse, pour nos discussions et nos partages d'expériences. C'est un plaisir de travailler avec toi.

DÉDICACES

À Axel,

Pour toutes ces années passées à rire ensemble, ton soutien sans faille (pour le meilleur et pour le pire), ton amour, ton écoute et surtout ta patience. Tu es un mari et un père formidable. Merci pour tout ! Je t'aime.

À Lou et Gaspard,

Les plus belles choses qui me soient arrivées. Vous êtes mes petites tornades et faites de moi une maman (fatiguée) comblée. Je vous aime.

À ma mère,

Pour les sacrifices et ton soutien inconditionnel tout au long du chemin parcouru, pour être toujours là dans les moments qui comptent pour moi. C'est grâce à toi si j'en suis là aujourd'hui. Merci pour tout. Je t'aime.

À Éric, Timothée et Eliott,

Pour avoir fait de nous une famille recomposée et pour m'avoir accompagné tout au long de ces années. Vous savez comme vous comptez pour moi.

À mes grands parents,

Pour avoir été mon repère. À Papi qui me manque dans cette étape importante, qui depuis petite, a fait germer en moi l'amour de mon métier malgré ses anecdotes peu glorieuses sur la psychiatrie. À Mamie, ta gentillesse, ta bienveillance et ta justesse sont pour moi des sources d'inspiration.

À mes oncles, tantes, et cousins,

Pour m'avoir suivi et accompagné dans mes choix. Pour votre affection et tous ces merveilleux souvenirs que j'ai auprès de vous.

À ma belle famille,

Vous m'avez accueillie, soutenue et choyée comme votre fille. Je vous en remercie. J'ai trouvé en vous une deuxième famille. Vous avez une grande place dans mon cœur.

À Chloé,

Pour ton amitié sans faille depuis tant d'années. Merci d'être là (anion pour toujours) et d'être une marraine exceptionnelle.

À Gwendoline, Marie, les Marion(s), Nahina, Quentin et Camille rencontrées sur les bancs de la fac notre amitié est restée intacte malgré la distance, l'internat, les enfants...

Merci pour nos francs moments de rigolade (parfois studieux...), nos innombrables soirées, votre soutien. Toutes ces années m'auraient paru bien longues sans vous !

À mes amis nîmois, merci de me faire croire que la psychiatrie et la pharmacogénétique vous intéresse. À votre fidélité malgré les années qui passent...

À Samy, mon seul et unique co-interne... , merci pour nos soirées thèse, Junk Food, et karaoké, les Esquirols se souviendront de notre passage !

À mes co-internes de passage sur Montfavet, merci d'avoir contribué à ce que mon internat soit plus agréable. Un remerciement tout particulier à Anna, mon anxiolytique des dernières semaines !

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION.....	2
2. MATERIEL ET METHODE	4
2.1. Participants.....	4
2.2. Recueil des caractéristiques de la population	4
2.3. Effets secondaires	5
2.4. Génotypage CYP2D6 et 2C19	6
2.4.1. CYP2D6	6
2.4.2. CYP2C19	6
2.5. Phénotypage CYP1A2	8
3. RÉSULTATS	9
3.1. Population	9
3.2. Génotypage et phénotypage des cytochromes	10
3.2.1. Cytochrome 2D6	10
3.2.2. Cytochrome 2C19	11
3.2.3. Cytochrome 1A2	11
4. DISCUSSION	13
5. CONCLUSION	17
6. ABREVIATIONS	18
7. BIBLIOGRAPHIE	19
8. ANNEXES	22
9. ABSTRACT	25

1. INTRODUCTION

La schizophrénie est une maladie mentale sévère et classée par l'Organisation Mondiale de la Santé parmi les dix maladies les plus invalidantes (1). Sa prévalence dans le monde est estimée de 0,3 à 0,66% (2). Les symptômes de la schizophrénie correspondent à un ensemble d'anomalies cognitives, comportementales et émotionnelles (3). 30 % des patients atteints de schizophrénie ne répondront pas à deux lignes de traitement antipsychotique prescrit à dose efficace et pendant une durée suffisante (4). Un certain nombre de patients vont présenter des effets indésirables et d'autres ne vont pas répondre au traitement. La réponse à un traitement médicamenteux est affectée par de nombreux facteurs environnementaux, tels que les interactions médicamenteuses, les comorbidités, l'âge, l'alimentation et le tabagisme, ainsi que par des facteurs génétiques.

La pharmacogénétique s'intéresse à l'influence du profil génétique sur la variabilité de la réponse à un traitement médicamenteux afin de contribuer à l'individualisation et l'optimisation du traitement. Une part importante de la variabilité d'origine génétique est associée à la superfamille des cytochromes P450 (CYP) qui sont responsables, au niveau du foie, du métabolisme de nombreuses substances endogènes et exogènes. Les principaux isoformes de la famille des CYPs impliqués dans le métabolisme des médicaments antipsychotiques sont les CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4. Les gènes codant pour ces enzymes CYP sont polymorphes et leur variation entraîne des différences d'activité qui influencent le métabolisme des médicaments antipsychotiques (5). Pour chaque CYP et selon les polymorphismes génétiques, quatre profils de métabolisation sont établis : métaboliseurs ultrarapides (MUR), intermédiaires (MI), extensifs (ME) et lents (ML).

Les Unités pour Malades Difficiles (UMD) sont des services de psychiatrie spécialisés admettant des personnes « présentant pour autrui un danger tel que les soins, la surveillance et les mesures de sûreté nécessaires ne peuvent être mis en œuvre que dans une unité spécifique » (6). Un des motifs principaux d'admission est une résistance thérapeutique souvent accompagnée d'une dangerosité. Un des enjeux de la prise en charge de ces patients est donc d'élaborer une stratégie thérapeutique efficiente permettant leur retour sur un service de psychiatrie conventionnel. L'utilisation de la pharmacogénétique pourrait être une piste dans l'optimisation thérapeutique sur la base d'une médecine personnalisée (7).

L'objectif de cette étude est de déterminer les profils de métabolisation des patients schizophrènes résistants adressés aux UMD. L'hypothèse principale est qu'il existe des polymorphismes des cytochromes à l'origine des non-réponses et/ou des non-adhésions aux traitements chez ces patients. Pour cela, nous avons réalisé un génotypage des CYP2D6, CYP2C19 et un phénotypage du CYP1A2 afin de mettre en évidence des polymorphismes présentant un impact sur le métabolisme des médicaments psychotropes substrats de ces cytochromes. Secondairement, nous rechercherons une association entre les profils de métabolisation des CYP450 et les effets indésirables liés au traitement ainsi que la symptomatologie psychotique. Notre hypothèse secondaire repose sur une moindre efficacité chez les patients ayant un profil MUR et inversement une majoration des effets secondaires chez les ML. La réponse au traitement et la toxicité ont été évaluées par l'échelle Positive And Negative Symptom Scale (PANSS) (8) et l'échelle « UKU Side Effect Rating Scale » (9).

2. MATERIEL ET METHODE

2.1. Participants

Les critères d'inclusion étaient :

- Age compris entre 18 et 60 ans
- Diagnostic de schizophrénie d'après les critères du DSM-5 (10), confirmé avec la SCID
- Critères cliniques de schizophrénie résistante (11)
 - o Absence d'efficacité à deux lignes bien conduites d'antipsychotiques différents
 - o Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) > 45
 - o Clinical Global Impression (CGI) > 4

Les critères d'exclusion étaient :

- Statut SPDRE-D398

Le consentement libre et éclairé en vue d'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne a été obtenu de tous les patients, ou de leur tuteur légal, au moment de l'inclusion dans l'étude. Cette étude a été menée conformément aux principes de la déclaration d'Helsinki.

2.2. Recueil des caractéristiques de la population

Le diagnostic de schizophrénie a été confirmé à partir du dossier médical et au cours d'un entretien. Les symptômes cliniques ont été évalués avec la PANSS (8), et le BPRS (12). Nous avons également utilisé le score d'impression clinique (CGI, Clinical Global Impression). Pour mesurer les effets indésirables liés aux traitements, nous avons utilisé l'échelle UKU (9). Les autres données extraites étaient l'âge, le sexe, le statut tabagique et les antécédents des traitements de chaque patient. Les doses de traitements ont été converties en dose équivalent Chlorpromazine (13,14).

2.3. Effets secondaires

L'identification des effets secondaires notables (Tableau 1) a été établie à partir de l'échelle UKU et avec les critères des recommandations de pratique clinique dans la schizophrénie : de la théorie à la mise en application (15) à savoir :

- Score total ≥ 3 dans une des quatre sous catégories générales de l'UKU et évaluation globale du médecin ≥ 2
- Ou score total ≥ 1 dans une des quatre sous catégories générales de l'UKU et évaluation globale du patient ≥ 2

Tableau 1. Effets secondaires notables

Patient	Polymorphisme	Traitement	Dose équivalent Chlorpromazine	Effets secondaires notables
1	MUR CYP2D6	Aripiprazole Halopéridol Olanzapine	1834	Oui
6	MUR CYP2D6	Halopéridol Flupenthixol	1725	Oui
11	MUR CYP2D6	Clozapine	1000	Non
7	ML CYP2D6	Olanzapine	800	Oui
3	MI CYP2D6 MUR CYP2C19 ML CYP1A2	Aripiprazole Clozapine	1300	Oui
9	MUR CYP2C19	Olanzapine	400	Non
5	MR CYP1A2	Olanzapine	800	Oui
13	MR CYP1A2	Clozapine Halopéridol	2100	Oui
4	ML CYP1A2	Olanzapine	800	Non
8	ML CYP1A2	Clozapine Halopéridol	2400	Oui
14	ML CYP1A2	Clozapine Quétiapine	1933	Oui
2	ME	Amisulpride Halopéridol	3500	Oui
10	ME	Olanzapine	685	Oui
12	ME	Amisulpride Olanzapine	1400	Non

2.4. Génotypage CYP2D6 et 2C19

Le génotypage des *CYP2D6* et *CYP2C19* a été réalisé au sein du Laboratoire de Biologie Moléculaire de l'Hôpital Universitaire de la Conception (Pr Enjalbert, Pr Barlier, Marseille, France). L'ADN génomique a été extrait à partir d'un échantillon de sang périphérique, prélevé sur tube EDTA à l'aide d'un dispositif QIAasympyphony (Qiagen).

2.4.1. CYP2D6

L'analyse génétique du *CYP2D6* a porté sur les principaux variants alléliques responsables d'une diminution de l'activité ainsi que la duplication du gène entraînant l'augmentation de l'activité enzymatique. Une combinaison de SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) exoniques et introniques du gène *CYP2D6* (Tableau 2) a été génotypée par une technique de séquençage « sanger » par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) sur un appareil 3500 XL Dx Genetic (16,17) (Applied Biosystems, Foster City, Californie) à partir des exons 1 à 6 et des séquences introniques 6-7 décrit par Ann K. Daly (1995). L'allèle *CYP2D6**5 (délétion du gène *CYP2D6*) et les duplications du gène *CYP2D6* ont été analysées à l'aide des tests TaqMan® Copy Number (Applied Biosystems, Foster City, Californie).

Tableau 2. Mutations et variants alléliques du *CYP2D6*

Variant	ID SNP	Alleles
100C>T (exon 1)	rs1065852	*10 / *4
31G>A (exon 1)	rs769258	*35
1023C>T (exon 1)	rs28371706	*17
Del 1707 (exon 3)	rs5030655	*6
1758 G>T (exon 4)	rs5030865	*8
1846G>A (exon 4)	rs3892097	*4
Del 2549 (exon 5)	rs35742686	*3
Del 2613-15 (exon 5)	rs5030656	*9
2850C>T (exon 6)	rs16947	*2 / *8, *17, *35, *41
2935 A>C (exon 6)	rs5030867	*7
2988G>A (intron 6-7)	rs28371725	*41

2.4.2. CYP2C19

L'analyse génétique du *CYP2C19* a porté sur les variants *2 et *17 (NCBI SNP ID: rs4244285 (681G> A) et rs12248560 (-806C> T)), responsables d'une diminution ou d'une augmentation de l'activité enzymatique, respectivement. Ces deux SNPs ont été génotypés par séquençage « sanger » à l'aide d'une PCR de l'exon 5 et de la région 5'-UTR, à l'aide

d'un appareil 3500 XL Dx Genetic (Applied Biosystems, Foster City, Californie). Les amorces nécessaires à la PCR et au séquençage étaient basées sur celles utilisées dans des études antérieures (18,19). La désignation des allèles est définie par le Comité de la Nomenclature des Cytochrome P450 humains (20). Le phénotype prédit a été extrapolé sur la base du génotype obtenu (tableau 3) :

- Métaboliseur ultra-rapide (MUR)
- Métaboliseur extensif (ME)
- Métaboliseur intermédiaire (MI)
- Métaboliseur lent (ML)

Les patients classés métaboliseurs intermédiaires ont un seul allèle actif. Bien que les relations génotype / phénotype des *CYP2D6* et *CYP2C19* soient relativement bien comprises, de nouveaux allèles rares sont encore explorés (21).

Tableau 3. Distribution des génotypes CYP2D6 et de leurs phénotypes prédits (22)

#	Génotype <i>CYP2D6</i>	Phénotype prédit	N	%	No d'allèles actifs	#	Génotype <i>CYP2D6</i>	Phénotype prédit	N	%	No d'allèles actifs
1	*1/*1(wild type)	ME Homozygote	31	20.5	2	23	*1/*17	ME Hétérozygote	1	0.7	2
2	*1/*1xn	MUR Homozygote	1	0.7	3	24	*1/*27	ME Hétérozygote	1	0.7	2
3	*1/*2	ME Hétérozygote	17	11.3	2	25	*1xn/*27	MUR Hétérozygote	1	0.7	3
4	*1/*2xn	MUR Hétérozygote	5	3.3	3	26	*1/*29	ME Hétérozygote	1	0.7	2
5	*2/*2	ME Homozygote	3	2	2	27	*1xn/*39	MUR Hétérozygote	1	0.7	4
6	*2xn/*2	MUR Homozygote	1	0.7	3	28	*1/*46	ME Hétérozygote	1	0.7	2
7	*2/*4	ME Hétérozygote	3	2	1	29	*4/*4	ML Homozygote	3	2	0
8	*2xn/*4	ME Hétérozygote	2	1.3	2	30	*4/*41	MI Hétérozygote	6	4	1
9	*2/*41	ME Hétérozygote	2	1.3	2	31	*4/*29	MI Hétérozygote	1	0.7	1
10	*2xn/*41	MUR Hétérozygote	1	0.7	3	32	*4/*43	ME Hétérozygote	1	0.7	1
11	*2/*39	ME Hétérozygote	4	2.6	2	33	*41/*41	MI Homozygote	8	5.3	2
12	*2xn/*39	MUR Hétérozygote	2	1.3	3	34	*35/*35	ME Homozygote	1	0.7	2
13	*2xn/*10	MUR Hétérozygote	1	0.7	3	35	*10/*10	MI Homozygote	1	0.7	2
14	*2xn/*17	MUR Hétérozygote	1	0.7	3	36	*29/*29	MI Homozygote	1	0.7	2
15	*2/*29	ME Hétérozygote	1	0.7	2	37	*17/*17	MI Homozygote	1	0.7	2
16	*1/*41	ME Hétérozygote	14	9.3	2	38	*17/*41	MI Hétérozygote	1	0.7	2
17	*1xn/*41	MUR Hétérozygote	1	0.7	3	39	*17/*39	ME Hétérozygote	1	0.7	2
18	*1/*4	ME Hétérozygote	8	5.3	1	40	*10/*41	MI Hétérozygote	1	0.7	2
19	*1/*35	ME Hétérozygote	1	0.7	2	41	*10xn/*41	MUR Hétérozygote	1	0.7	3
20	*1/10	ME Hétérozygote	2	1.3	2	42	*10/*35	ME Hétérozygote	1	0.7	2
21	*1xn/10	MUR Hétérozygote	1	0.7	3	43	*35/*39	ME Hétérozygote	2	1.3	2
22	*1/*34	ME Hétérozygote	3	2	2	44	*39/*41	ME Hétérozygote	2	1.3	2

ME métaboliseur extensif, ML métaboliseur lent, MUR métaboliseur ultrarapide et MI métaboliseur intermédiaire.

2.5. Phénotypage CYP1A2

Le phénotypage est une mesure de l'activité enzymatique spécifique d'un substrat test en dosant son rapport métabolique dans le sang ou les urines suite à son ingestion (22). L'analyse phénotypique du *CYP1A2* est un test à la caféine réalisé selon un protocole, à savoir : un premier prélèvement sur tube héparinate de lithium est réalisé, suivi de l'administration orale de 4 ampoules de Caféine Cooper® 25mg/mL. Un second prélèvement de sang est effectué 4h après l'administration. Le patient ne devait recevoir aucun substrat du *CYP1A2* et ne devait pas consommer de café, de thé, de chocolat et de tabac dans les 48h précédant le bilan. Le dosage de la caféine et de son métabolite, la paraxanthine est réalisé par chromatographie liquide haute performance (CLHP) couplée à un détecteur ultraviolet. La CLHP a été réalisée en utilisant une colonne Lichrospher RP-18, 5 µm, 125x4 mm (ref:4LSP5RP18125). Les conditions de réalisation de la CLHP étaient pour la phase mobile un mélange tampon acétate d'ammonium / acétonitrile (88/12, v/v), le mode d'élution était isocratique. Le débit était de 1,0 ml/mn, la pression entre 95-120 bars, la température de colonne était comprise entre 27°C +/- 1°C, la longueur d'onde utilisée était de 274 nm. Le temps d'analyse était de 10 minutes pour un volume d'échantillon injecté de 80 µL. Dans ces conditions d'analyse, les temps de rétention des molécules de paraxanthine, caféine et de diazepam sont respectivement **Tr_{PARA} = 3,8 min** , **Tr_{CAF} = 5 min** et **Tr_{DIAZEPAM} = 8 min**. Un Rapport Paraxanthine / Caféine = 0,4-0,5 correspond à un profil de métaboliseur « normal », un rapport Paraxanthine / Caféine > 0,5 à un profil métaboliseur plutôt rapide et un rapport Paraxanthine / Caféine < 0,4 à un profil de métaboliseur lent. Le phénotypage rend compte du polymorphisme des gènes des enzymes du métabolisme médicamenteux, ainsi que des facteurs qui modulent l'expression de ces gènes. Il comporte une dimension fonctionnelle absente du génotypage (23).

3. RESULTATS

3.1. Population

Quatorze patients schizophrènes ont été inclus sur l'UMD de Montfavet entre novembre 2017 et mai 2018. L'ensemble des patients a bénéficié d'un génotypage des *CYP2D6* et *CYP2C19*. Onze patients ont bénéficié d'un phénotypage du *CYP1A2*, trois patients n'ont pas réalisé ce phénotypage du fait d'un refus de se soumettre aux consignes du test (arrêt du tabac, du café, du thé et du chocolat pendant 48h). Les caractéristiques du groupe sont répertoriées dans le Tableau 4 et l'historique des traitements antipsychotiques des patients en Annexe 1.

Tableau 4. Caractéristiques de la population

Patients N=14	Moyenne $\pm$ ET
Age (années)	38,3 $\pm$ 10,6
Sexe H/F (% Homme)	9/5 (64,3 %)
Tabac (%)	9 (64,3%)
PANSS totale	93,8 $\pm$ 15,6
PANSS positive	29,3 $\pm$ 6,6
PANSS négative	18,9 $\pm$ 7,5
PANSS psychopathologie générale	44,4 $\pm$ 12,1
BPRS	69,8 $\pm$ 15,5
CGI	6,1 $\pm$ 0,6
Traitement (dose équivalent Chlorpromazine (mg))	1559,8 $\pm$ 811,8

3.2. Génotypage et phénotypage des cytochromes

Nous avons retrouvé un polymorphisme des CYP450, que ce soit le CYP2D6, le CYP2C19 et le CYP1A2, chez 11 des 14 patients inclus. Un patient a présenté un polymorphisme pour trois cytochromes (ultra-rapide CYP2C19 ; lent CYP1A2 ; intermédiaire CYP2D6). Le tableau des résultats et les principaux cytochromes impliqués dans le métabolisme des antipsychotiques sont consignés en Annexe 2 et 3.

3.2.1. Cytochrome 2D6

Le génotypage du CYP2D6 a été réalisé chez 14 patients. Trois patients présentent un profil métaboliseur ultra-rapide et un patient un profil métaboliseur lent. Un profil métaboliseur intermédiaire est retrouvé chez un patient, qui présente également un polymorphisme sur les autres CYP étudiés.

La moyenne des scores totaux de PANSS des patients métaboliseurs ultra-rapides est supérieure à celle des patients métaboliseurs extensifs. Deux de ces patients avaient un traitement substrat du CYP2D6 et présentaient des effets secondaires notables.

Les patients présentant un profil métaboliseur intermédiaire et lent présentent un score PANSS total supérieur à la moyenne des scores totaux de PANSS des patients métaboliseurs extensifs. Malgré des effets secondaires notables, les traitements reçus par ces patients n'étaient pas principalement métabolisés par le CYP2D6. Les résultats sont reportés dans le tableau 5.

Tableau 5. Polymorphismes du CYP2D6

	ME	MUR	MI	ML
Nombre de patients (n=14)	9	3	1	1
Score total PANSS (Moyenne ± écart-type)	88,9±15,5	98,3± 7,2	95	123
Dose équivalent Chlorpromazine (mg)	1557,6±1011,9	1519,7±453,3	1300	800

3.2.2. Cytochrome 2C19

Parmi les 14 patients génotypés pour le CYP2C19, deux patients présentent un profil métaboliseur ultra-rapide. Aucun des deux allèles *CYP2C19*2* et *CYP2C19*17* n'est retrouvé chez les autres patients (Tableau 6).

La moyenne du score total de PANSS de ces deux patients est supérieure à celle des patients métaboliseurs extensifs. Un de ces patients présentait des effets secondaires notables et recevait un traitement métabolisé de façon mineure par le CYP2C19.

Tableau 6. Polymorphismes du CYP2C19

	ME	MUR
Nombre de patients	12	2
Score PANSS totale (moyenne $\pm$ écart-type)	91,8 $\pm$ 15,5	105,5 $\pm$ 14,8
Dose équivalent Chlorpromazine (mg)	1581,4 $\pm$ 843,9	850 $\pm$ 636,4

3.2.3. Cytochrome 1A2

Parmi les 11 patients chez qui le phénotypage du CYP1A2 a pu être réalisé, quatre présentent un profil ML, deux présentent un profil MUR et cinq ont un profil ME. Les deux patients MR sont tabagiques.

Chez les patients présentant un profil ML, la moyenne des scores PANSS totaux est inférieure à celle des patients ME. Trois patients présentent des effets secondaires notables. Tous recevaient un traitement substrat du CYP1A2.

Les patients présentant un profil rapide, ne présentent pas de score PANSS supérieurs aux autres profils de métabolisation. Ces deux patients présentaient des effets indésirables notables et avaient un traitement substrat du CYP1A2. Les résultats sont reportés dans le tableau 7.

Tableau 7. Polymorphismes du CYP1A2

	ME	MR	ML
Nombre de patients	5	2	4
Score PANSS totale (moyenne $\pm$ écart-type)	99,2 $\pm$ 16,7	77 $\pm$ 8,5	91,3 $\pm$ 14,1
Dose équivalent Chlorpromazine (mg)	1351,8 $\pm$ 447,9	1450 $\pm$ 919,2	1616,1 $\pm$ 702,5

4. DISCUSSION

L'objectif de notre étude était d'évaluer les profils de métabolisation des patients schizophrènes hospitalisés en UMD. A l'exception de deux patients, l'ensemble de la cohorte a présenté un profil de métabolisation extrême pour au moins l'un des trois CYP testés (CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19). Un patient a présenté un profil de métabolisation altéré pour chacun des cytochromes testés.

- *CYP2D6*

Un profil MUR a été retrouvé chez 21,4% de la cohorte. Dans la littérature ce profil est estimé à 1-10% chez les caucasiens. Les fréquences des ML et MI retrouvées dans le reste de la cohorte sont similaires à celles décrites dans la littérature. Nous avons retrouvé des scores totaux de PANSS et des doses équivalent Chlorpromazine supérieures à la moyenne des ME uniquement chez les patients métaboliseurs ultra-rapides recevant un traitement substrat du CYP2D6. Ceci pourrait laisser présager une inefficacité du traitement prescrit. Une étude a mis en évidence que les patients ML et les patients MUR pour le *CYP2D6* recevaient des doses de traitement antipsychotiques supérieures aux patients ME. Toutefois, lorsqu'ils se sont intéressés aux antipsychotiques substrats du *CYP2D6*, aucune différence significative n'a été retrouvée (24). L'unique ML de notre cohorte présentait des valeurs hautes extrêmes pour le score total de la PANSS et des effets secondaires notables très importants. Il recevait un traitement qui n'était pas principalement métabolisé par le *CYP2D6*. Même s'il semble logique que les patients MUR reçoivent des doses de traitement supérieures, en ce qui concerne les ML cela ne peut s'appliquer que s'ils sont traités par des substrats du CYP2D6 dont c'est le métabolite qui est actif. Une explication possible est que les effets indésirables des antipsychotiques ressemblant aux symptômes psychotiques poussent à une augmentation des doses chez ces patients (9).

De nombreuses études ont trouvé des résultats contradictoires concernant l'efficacité et la tolérance des traitements substrats du *CYP2D6* en fonction des profils de métabolisation de ce CYP (25, 26). Toutefois, une incidence plus élevée d'effets indésirables était retrouvée chez les ML, en particulier un allongement du QTc, un syndrome parkinsonien et une rupture thérapeutique (27). L'équipe de Brockmöller et al 2002 (28) a retrouvé que des ML traités par

Halopéridol avaient plus de risque de présenter un syndrome extra pyramidal. Aucun lien n'a été retrouvé entre génotype du *CYP2D6* et dyskinésie tardive (29).

- *CYP2C19*

Un profil MUR a été retrouvé chez 14,3% de la cohorte. Dans la littérature ce profil est estimé à 5% (30). Nous avons retrouvé des scores totaux de PANSS supérieurs à la moyenne des ME chez ces patients MUR. Un de ces deux patients était traité par clozapine et présentait des effets secondaires notables. La clozapine n'étant que secondairement métabolisée par le *CYP2C19* et ce patient présentant également un ML pour le *CYP1A2* nous ne pouvons conclure sur l'impact du *CYP2C19* dans ce cas. Nous n'avons pas retrouvé de patient ML pour le *CYP2C19* dans notre cohorte. Ce type de profil de métabolisation pourrait augmenter de 2,3 fois les concentrations sériques de clozapine (31). Cela pourrait partiellement expliquer les difficultés de métabolisme de la clozapine chez les patients asiatiques, parmi lesquels le profil de ML du *CYP2C19* est fréquent (15 à 30%) (32,33).

- *CYP1A2*

Aucune donnée de la littérature n'a été retrouvée concernant la fréquence des phénotypes du *CYP1A2* dans la population générale. Ceci est dû à la difficulté à établir des fréquences en raison de la plus grande variabilité du phénotypage par rapport au génotypage. Il est ainsi peu aisé de discerner les effets des variants génomiques des effets inducteurs potentiels (tabac, café, régime alimentaire...) (34). Si le phénotype des *CYP2D6* et *CYP2C19* peut être déterminé par le génotypage, seul le phénotypage du *CYP1A2* permet actuellement d'avoir une mesure fiable de l'activité enzymatique de cet isoforme (5).

Dans notre étude, 36,4% de la cohorte présentait un profil de ML. Ces derniers sont plus symptomatiques que les MR. Le *CYP1A2* est impliqué dans le métabolisme de plusieurs antipsychotiques, en particulier celui de la clozapine dont c'est le principal isoforme (31). Certains auteurs ont retrouvé qu'un profil de ML du *CYP1A2* augmentait les concentrations sériques de clozapine et de son métabolite, la N-déméthylclozapine (35). Ainsi, il est possible que les ML présentent des effets secondaires plus importants que les MUR et qu'à l'évaluation ils paraissent plus symptomatiques. Trois des quatre patients présentant ce profil

présentaient des effets secondaires notables au traitement, laissant supposer un impact négatif de ce polymorphisme sur la tolérance.

Un profil de MR a été retrouvé chez 18,2% de la cohorte. Ces patients étaient traités par un substrat du *CYP1A2* et ne présentaient pas un score total de PANSS supérieur à la moyenne des ME. Néanmoins, ces patients présentaient des effets secondaires notables. Ces résultats n'ont pas permis d'établir un lien entre le profil de MR et une diminution d'efficacité des traitements antipsychotiques. Toutefois, certaines études ont montré une résistance à la clozapine chez les patients MR (36). Le tabac, qui est un inducteur du CYP1A2, pourrait également avoir un impact sur la réponse aux traitements en provoquant des variations importantes des concentrations sériques de la clozapine (36). Ainsi, un arrêt du tabac nécessiterait une surveillance et un réajustement des posologies en raison d'un risque augmenté d'effets indésirables graves (41).

Une stratégie d'optimisation serait la co-prescription de fluvoxamine à la clozapine (37). En effet, la fluvoxamine est un inhibiteur du *CYP1A2* et permettrait d'obtenir des taux normaux de clozapine chez les patients MR (38). Cependant, d'autres études n'ont pas observé d'effet des polymorphismes du *CYP1A2* sur les concentrations plasmatiques de clozapine (39), bien que des retards dans la réponse thérapeutique aient été observés chez les individus MR du *CYP1A2* (36). Concernant l'olanzapine, les patients schizophrènes MR présenteraient des concentrations sériques diminuées de 22% pouvant expliquer un manque d'efficacité de cette molécule (40).

- *Forces et limites de l'étude*

A notre connaissance il s'agit de la première étude de pharmacogénétique réalisée au sein d'une UMD. Ces conditions d'hospitalisation représentent une force. En particulier en raison de la durée de séjour (durée moyenne de séjour : 9 mois) ce qui permet d'avoir une observation et un suivi au long court des patients. Par ailleurs, les moyens spécifiques de l'UMD permettent une meilleure surveillance de l'observance et une diminution de la présence de toxique, permettant ainsi d'écarter certains facteurs de confusion.

Notre étude comporte toutefois plusieurs limites. La principale étant la taille de notre cohorte. Ceci peut créer un biais d'échantillonnage. Nous n'avons également pas pu faire d'analyse statistique ce qui diminue la validité de nos résultats. Par ailleurs tous les patients n'ont pas bénéficié d'un phénotypage du *CYP1A2* ce qui peut sur ou sous-estimer les résultats obtenus. La grande hétérogénéité des traitements prescrits avec des doses très variables peut créer un biais de confusion, notamment pour l'interprétation des effets secondaires. Enfin, nous n'avons pas pris en compte les facteurs ethniques. En effet, les fréquences des polymorphismes des CYP450 présentent de grandes variations selon les ethnies (25).

Il serait intéressant de reproduire cette étude avec une cohorte de patients plus importante et éventuellement multicentrique avec d'autres UMD. Une comparaison avec des patients de service de psychiatrie conventionnel permettrait de déterminer si les patients hospitalisés en UMD ont des profils de métabolisation spécifiques. Actuellement, cinq patients de notre étude ont bénéficié d'une adaptation de traitement en lien avec leur profil de métabolisation. Nous n'avons pas encore pu évaluer l'impact de ces changements sur l'efficacité et la tolérance. Ceci pourrait faire l'objet d'une étude complémentaire.

5. CONCLUSION

Cette étude préliminaire a retrouvé un nombre élevé de polymorphismes extrêmes parmi un groupe de patients schizophrènes hospitalisés en UMD. Certains de ces polymorphismes pourraient avoir un impact sur l'efficacité et la tolérance des traitements, notamment pour le CYP2D6 et CYP1A2.

L'optimisation thérapeutique est l'un des points clés de la prise en charge des patients hospitalisés en UMD, à la fois pour stabiliser la symptomatologie psychotique mais également pour diminuer la dangerosité. Ainsi, il est nécessaire de poursuivre les études sur l'implication des polymorphismes du CYP450. Une meilleure connaissance des profils de métabolisation pourra permettre l'améliorer des soins et la qualité de vie de ces patients.

6. ABREVIATIONS

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale

CGI : Clinical Global Impression

CLHP : Chromatographie liquide haute performance

MR : Métaboliseur rapide

ME : Métaboliseur extensif

MI : Métaboliseur intermédiaire

ML : Métaboliseur lent

MUR : Métaboliseur ultrarapide

PANSS : Positive And Negative Symptom Scale

PCR : Polymerase Chain Reaction / réaction de polymérisation en chaîne

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

SPDRE : Soins Psychiatriques à la Demande du Représentant de l'État

UMD : Unité pour Malades Difficiles

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Llorca P-M. Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes. *Psychiatry Res.* 30 nov 2008;161(2):235-47.
2. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet Lond Engl.* 22 août 2009;374(9690):635-45.
3. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. [Internet]. 2013 [cité 12 sept 2015]. Disponible sur: <http://dsm.psychiatryonline.org/book.aspx?bookid=556>
4. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry.* févr 2013;14(1):2-44.
5. Crettol S, Eap CB. Cytochromes P450: génotypage et/ou phénotypage pour l'individualisation du traitement médicamenteux. *Rev Mediacle Suisse.* févr 2013;
6. Code de la santé publique - Article L3222-3. Code de la santé publique sept 24, 2018.
7. Spina E, de Leon J. Clinical applications of CYP genotyping in psychiatry. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. janv 2015;122(1):5-28.
8. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76.
9. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1987;334:1-100.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013 [cité 24 sept 2018]. Disponible sur: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
11. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* sept 1988;45(9):789-96.
12. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep.* 1 juin 1962;10(3):799-812.
13. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry.* juin 2010;167(6):686-93.
14. Danivas V, Venkatasubramanian G. Current perspectives on chlorpromazine equivalents: Comparing apples and oranges! *Indian J Psychiatry.* 2013;55(2):207-8.
15. Delessert D, Pomini V, Grasset F, Baumann P. [Clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia: from theory to practice]. *L'Encephale.* déc 2007;33(6):902-10.
16. Blaisdell J, Mohrenweiser H, Jackson J, Ferguson S, Coulter S, Chanas B, et al. Identification and functional characterization of new potentially defective alleles of human CYP2C19. *Pharmacogenetics.* déc 2002;12(9):703-11.
17. Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Maekawa K, Ozawa S, Hasegawa R, Kajio H, et al. Genetic variations and haplotypes of CYP2C19 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet.* août 2005;20(4):300-7.
18. Qumsieh RY, Ali BR, Abdulrazzaq YM, Osman O, Akawi NA, Bastaki SMA. Identification of New Alleles and the Determination of Alleles and Genotypes Frequencies at the CYP2D6 Gene in Emiratis. *PLOS ONE.* 22 déc 2011;6(12):e28943.
19. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, et

- al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* mai 2011;89(5):662-73.
20. Gaedigk A, Ingelman-Sundberg M, Miller NA, Leeder JS, Whirl-Carrillo M, Klein TE, et al. The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium: Incorporation of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. *Clin Pharmacol Ther.* mars 2018;103(3):399-401.
21. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol Ther.* déc 2007;116(3):496-526.
22. Qumsieh RY, Ali BR, Abdulrazzaq YM, Osman O, Akawi NA, Bastaki SMA. Identification of new alleles and the determination of alleles and genotypes frequencies at the CYP2D6 gene in Emiratis. *PloS One.* 2011;6(12):e28943.
23. Kivistö KT, Kroemer HK. Use of probe drugs as predictors of drug metabolism in humans. *J Clin Pharmacol.* 1997;37(S1):40S-48S.
24. Berney P, Casagrande R. La mesure de la concentration des médicaments psychotropes à l'ère de la pharmacogénétique. 2004;
25. Jürgens G, B Rasmussen H, Werge T, Dalhoff K, Nordentoft M, Andersen S. Does the Medication Pattern Reflect the CYP2D6 Genotype in Patients With Diagnoses Within the Schizophrenic Spectrum? *J Clin Psychopharmacol.* 22 déc 2011;32:100-5.
26. Ravyn D, Ravyn V, Lowney R, Nasrallah HA. CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence. *Schizophr Res.* sept 2013;149(1-3):1-14.
27. Kohlrausch FB, Gama CS, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Callegari-Jacques SM, Gesteira A, et al. Naturalistic pharmacogenetic study of treatment resistance to typical neuroleptics in European-Brazilian schizophrenics. *Pharmacogenet Genomics.* juill 2008;18(7):599-609.
28. de Leon J, Susce MT, Pan R-M, Fairchild M, Koch WH, Wedlund PJ. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry.* janv 2005;66(1):15-27.
29. Brockmüller J, Kirchheiner J, Schmider J, Walter S, Sachse C, Müller-Oerlinghausen B, et al. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther.* oct 2002;72(4):438-52.
30. Fleeman N, Dundar Y, Dickson R, Jorgensen A, Pushpakom S, McLeod C, et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. *Pharmacogenomics J.* févr 2011;11(1):1-14.
31. Hashemizadeh Z, Malek-Hosseini SA, Badiie P. Prevalence of CYP2C19 Genetic Polymorphism among Normal People and Patients with Hepatic Diseases. *Int J Organ Transplant Med.* 2018;9(1):27-33.
32. Jaquenoud Sirot E, Knezevic B, Morena GP, Harenberg S, Oneda B, Crettol S, et al. ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine. *J Clin Psychopharmacol.* août 2009;29(4):319-26.
33. Chang WH, Lin SK, Lane HY, Hu WH, Jann MW, Lin HN. Clozapine dosages and plasma drug concentrations. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* août 1997;96(8):599-605.
34. Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, Stein CM, Hulot J-S, Johnson JA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther.* août 2011;90(2):328-32.
35. Thorn CF, Aklillu E, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP1A2. *Pharmacogenet Genomics.* janv 2012;22(1):73-7.
36. Melkersson KI, Scordo MG, Gunes A, Dahl M-L. Impact of CYP1A2 and CYP2D6

polymorphisms on drug metabolism and on insulin and lipid elevations and insulin resistance in clozapine-treated patients. *J Clin Psychiatry*. mai 2007;68(5):697-704.

37. Ozdemir V, Kalow W, Okey AB, Lam MS, Albers LJ, Reist C, et al. Treatment-resistance to clozapine in association with ultrarapid CYP1A2 activity and the C-->A polymorphism in intron 1 of the CYP1A2 gene: effect of grapefruit juice and low-dose fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol*. déc 2001;21(6):603-7.

38. Eap CB, Bender S, Jaquenoud Sirot E, Cucchia G, Jonzier-Perey M, Baumann P, et al. Nonresponse to clozapine and ultrarapid CYP1A2 activity: clinical data and analysis of CYP1A2 gene. *J Clin Psychopharmacol*. avr 2004;24(2):214-9.

39. Papetti F, Morel-Pingault V, Buisse V, Maziere L, Banayan M, Thauby S, et al. [Clozapine-resistant schizophrenia related to an increased metabolism and benefit of fluvoxamine: four case reports]. *L'Encephale*. oct 2007;33(5):811-8.

40. The cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphisms *1F and *1D do not affect clozapine clearance in a group of schizophrenic patients. *Ann Clin Biochem*. 1 mai 2005;42(3):216-9.

41. Laika B, Leucht S, Heres S, Schneider H, Steimer W. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome. *Pharmacogenomics J*. févr 2010;10(1):20-9.

42. Skogh E, Bengtsson F, Nordin C. Could Discontinuing Smoking Be Hazardous for Patients Administered Clozapine Medication? A Case Report. *Ther Drug Monit*. 1 nov 1999;21:580-2.

8. ANNEXES

Annexe 1. Historique des traitements antipsychotiques des patients

Patient	Antipsychotique typique	Antipsychotique atypique	Patient	Antipsychotique typique	Antipsychotique atypique
Patient 1	Halopéridol Péliciazine	Aripiprazole Olanzapine	Patient 8	Halopéridol	Clozapine
Patient 2	Halopéridol	Amisulpride Aripiprazole Clozapine Olanzapine	Patient 9	Haloperidol Dropéridol Zuclopenthixol Fluphénazine	Rispéridone Amisulpride Olanzapine Aripiprazole Clozapine
Patient 3		Aripiprazole Clozapine	Patient 10	Zuclopenthixol Pipotiazine Fluphénazine Halopéridol	Rispéridone Olanzapine
Patient 4	Fluphénazine	Amisulpride Clozapine Olanzapine	Patient 11	Halopéridol	Clozapine
Patient 5	Halopéridol	Olanzapine Rispéridone Clozapine Aripiprazole	Patient 12	Halopéridol Chlorpromazine Pipotiazine	Amisulpride Rispéridone Olanzapine Aripiprazole
Patient 6	Halopéridol Flupenthixol	Clozapine	Patient 13	Halopéridol	Clozapine Rispéridone Olanzapine Amisulpride Aripiprazole
Patient 7	Halopéridol	Clozapine Rispéridone Olanzapine Palipéridone	Patient 14	Halopéridol	Clozapine Quétiapine

Annexe 2. Tableau des résultats

	Profil	Traitement actuel	Equivalent dose Chlorpromazine	PANSS	Effets secondaires notables
Patient 1	CYP2D6 - MUR	Halopéridol Aripiprazole Olanzapine	1834	102	Oui
Patient 2*	Extensif	Halopéridol Amisulpride	3500	99	Oui
Patient 3	CYP1A2 – ML CYP2D6 – MI CYP2C19 - MUR	Aripiprazole Clozapine	1300	95	Oui
Patient 4	CYP1A2 – ML	Olanzapine	800	71	Non
Patient 5	CYP1A2 – MUR	Olanzapine	800	71	Oui
Patient 6	CYP2D6 - MUR	Halopéridol Flupenthixol	1725	103	Oui
Patient 7	CYP2D6 – ML	Olanzapine	800	123	Oui
Patient 8	CYP1A2 – ML	Halopéridol Clozapine	2400	104	Oui
Patient 9*	CYP2C19 - MUR	Olanzapine	400	116	Non
Patient 10*	Extensif	Olanzapine	685	83	Oui
Patient 11	CYP2D6 - MUR	Clozapine	1000	90	Non
Patient 12	Extensif	Amisulpride Olanzapine	1400	78	Non
Patient 13	CYP1A2 – MUR	Halopéridol Clozapine	2100	83	Oui
Patient 14	1A2 – ML	Clozapine Quétiapine	1933	95	Oui

Substrat prescrit en lien avec profil de métabolisation altéré

* patient n'ayant pas eu de phénotypage du CYP1A2

*Annexe 3. Principaux cytochromes impliqués dans le métabolisme des antipsychotiques.
L'Amisulpride n'est métabolisé par aucun de ces cytochromes (●=voie de métabolisation principale ; ○ =voie de métabolisation secondaire ; ! = métabolite actif)(30)*

	Antipsychotique	CYP2D6	CYP3A4	CYP1A2	CYP2C19
SECONDE GENERATION	Aripiprazole	●	○		
	Clozapine	○	○	●	○
	Olanzapine	○		●	
	Palipéridone	●	○		
	Quétiapine	○			
	Rispéridone !	●	○		
PREMIERE GENERATION	Chlorpromazine	●		●	
	Fluphénazine	●			
	Halopéridol	●	●		
	Loxapine	●	●	●	
	Perphénazine	●		●	
	Thioridazine	●		●	
	Zuclopenthixol	●			

9. ABSTRACT

Impact of cytochrome P450 polymorphisms on treatment resistant schizophrenia

Keywords : schizophrenia, pharmacogenetic, CYP450

INTRODUCTION: CYP2D6, CYP2C19 and CYP1A2 are enzymes involved in the metabolism of psychotropic drugs. Their polymorphisms could have an impact on the efficacy of treatment. The goal of this study is to assess the prevalence of CYP2D6, CYP2C19 and CYP1A2 polymorphisms in patients with treatment resistant schizophrenia hospitalized in a high secure psychiatric hospital. We also aim to assess the impact of polymorphisms on the efficacy and the tolerability of antipsychotic drugs in those patients.

MATERIAL AND METHODS: CYP2D6 and CYP2C19 variants were detected by DNA sequencing. CYP1A2 polymorphisms were evaluated by phenotyping. Psychotic symptoms were assessed with the Positive and Negative Symptom Scale and treatment doses were converted to chlorpromazine equivalents.

RESULTS: Fourteen schizophrenic patients were included. CYP2D6 genotype-predicted phenotypes identified 7,1% poor metabolizers (PM), 7,1% intermediate metabolizers (IM), 64,8% extensive metabolizers (EM) and 21,4% ultra-rapid metabolizers (UM). PANSS scores and treatment doses for UM were above average of EM in patients receiving CYP2D6 substrate.

CYP2C19 genotyped-predicted phenotypes identified, 85,7% EM and 14,3% UM. PANSS score for UM patients were above average EM patients. CYP1A2 phenotypes identified, 45,5% EM, 18,2% UM and 36,3% PM.

CONCLUSION: High number of extreme polymorphisms was found among a group of schizophrenic patients in a high secure psychiatric hospital. This could be an explanation of treatment resistant found in those patients.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



Impact des polymorphismes du cytochrome P450 sur les résistances dans la schizophrénie

Mots-clés : schizophrénie, pharmacogénétique, CYP450

INTRODUCTION : CYP2D6, CYP2C19 et CYP1A2 sont des enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments psychotropes. Leurs polymorphismes pourraient avoir un impact sur l'efficacité du traitement. L'objectif de cette étude est d'évaluer la prévalence des polymorphismes du CYP2D6, du CYP2C19 et du CYP1A2 chez les patients atteints de schizophrénie résistante au traitement hospitalisés dans une unité pour malade difficile (UMD). Nous visons également à évaluer l'impact des polymorphismes sur l'efficacité et la tolérance des médicaments antipsychotiques chez ces patients.

MATÉRIEL ET MÉTHODE : Les variants CYP2D6 et CYP2C19 ont été détectés par séquençage de l'ADN. Les polymorphismes du CYP1A2 ont été évalués par phénotypage. Les symptômes psychotiques ont été évalués à l'aide de l'échelle PANSS et les doses de traitement ont été converties en équivalents de chlorpromazine.

RÉSULTATS : Quatorze patients schizophrènes ont été inclus. Les phénotypes prédits par le génotype CYP2D6 ont identifié 7,1% de métaboliseurs lents (ML), 7,1% de métaboliseurs intermédiaires (MI), 64,8% de métaboliseurs extensifs (ME) et 21,4% de métaboliseurs ultra-rapides (MUR). Les scores PANSS et les doses de traitement pour les MUR étaient supérieurs à la moyenne des ME chez les patients recevant un substrat du CYP2D6. Les phénotypes prédits par le génotype CYP2C19 ont identifiés 85,7% de ME et 14,3% de MUR. Les scores PANSS pour les patients MUR étaient supérieurs à la moyenne des patients ME. L'identification des phénotypes du CYP1A2 a identifié 45,5% de ME, 18,2% de MR et 36,3% de ML.

CONCLUSION : Un nombre élevé de polymorphismes extrêmes a été trouvé parmi un groupe de patients schizophrènes hospitalisés en UMD. Cela pourrait être une explication de la résistance au traitement trouvée chez ces patients.