



**HAL**  
open science

# 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 :**

<b>Monsieur le Professeur LANÇON Christophe</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur BLIN Olivier</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Professeur PELISSIER-ALICOT Anne-Laure</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur FAGET-AGIUS Catherine</b>	<b>Directeur</b>
<b>Madame le Docteur QUARANTA Sylvie</b>	<b>Co-Directeur</b>



# 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

**Asseseurs :**

- \* 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<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- \* 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- \* 3<sup>ème</sup> 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		JOUBE 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.)

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

<i>ACHARD Vincent (disponibilité)</i>	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
<i>ATLAN Catherine (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
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	<i>LAGIER Aude (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	
<i>DEVEZE Arnaud 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/BENHAIM 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 MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE 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)  
FROMNOT 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)  
CUISSSET 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)  
TROPANO 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)  
HOUVENAEGHÉ 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**

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERROT Thierry (PU-PH)  
VIEHWEGER 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 ; BRÛOLOGIE 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)  
PELLISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

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

BERLAND/BENHAIM 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)  
BARLESI 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 parue 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 efficace 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  $\geq 3$  dans une des quatre sous catégories générales de l'UKU et évaluation globale du médecin  $\geq 2$
- Ou score total  $\geq 1$  dans une des quatre sous catégories générales de l'UKU et évaluation globale du patient  $\geq 2$

*Tableau 1. Effets secondaires notables*

<b>Patient</b>	<b>Polymorphisme</b>	<b>Traitement</b>	<b>Dose équivalent Chlorpromazine</b>	<b>Effets secondaires notables</b>
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 QIASymphony (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 XI 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 XI 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<sub>PARA</sub> = 3,8 min** , **Tr<sub>CAF</sub> = 5 min** et **Tr<sub>DIAZEPAM</sub> = 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*

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

	<b>ME</b>	<b>MUR</b>	<b>MI</b>	<b>ML</b>
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, Thaubly S, et al. [Clozapine-resistant schizophrenia related to an increased metabolism and benefit of fluvoxamine: four case reports]. *L'Encephale*. oct 2007;33(5):811-8.
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*

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

Annexe 2. Tableau des résultats

	Profil	Traitement actuel	Equivalent dose Chlorpromazine	PANSS	Effets secondaires notables
<b>Patient 1</b>	<b>CYP2D6 - MUR</b>	<b>Halopéridol Aripiprazole Olanzapine</b>	<b>1834</b>	<b>102</b>	<b>Oui</b>
Patient 2*	Extensif	Halopéridol Amisulpride	3500	99	Oui
<b>Patient 3</b>	<b>CYP1A2 – ML CYP2D6 – MI CYP2C19 - MUR</b>	<b>Aripiprazole Clozapine</b>	<b>1300</b>	<b>95</b>	<b>Oui</b>
<b>Patient 4</b>	<b>CYP1A2 – ML</b>	<b>Olanzapine</b>	<b>800</b>	<b>71</b>	<b>Non</b>
<b>Patient 5</b>	<b>CYP1A2 – MUR</b>	<b>Olanzapine</b>	<b>800</b>	<b>71</b>	<b>Oui</b>
<b>Patient 6</b>	<b>CYP2D6 - MUR</b>	<b>Halopéridol Flupenthixol</b>	<b>1725</b>	<b>103</b>	<b>Oui</b>
Patient 7	CYP2D6 – ML	Olanzapine	800	123	Oui
<b>Patient 8</b>	<b>CYP1A2 – ML</b>	<b>Halopéridol Clozapine</b>	<b>2400</b>	<b>104</b>	<b>Oui</b>
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
<b>Patient 13</b>	<b>CYP1A2 – MUR</b>	<b>Halopéridol Clozapine</b>	<b>2100</b>	<b>83</b>	<b>Oui</b>
<b>Patient 14</b>	<b>1A2 – ML</b>	<b>Clozapine Quétiapine</b>	<b>1933</b>	<b>95</b>	<b>Oui</b>

**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.