



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Description du polymorphisme génétique des cytochromes P450 *2C19*
et *2D6* (*CYP2C19* et *CYP2D6*) d'une large cohorte française de patients
suivis en psychiatrie**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 31 Janvier 2019

Par Madame Florence GAILLARD-BIGOT

Née le 7 mars 1984 à La Tronche (38)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BLIN Olivier

Président

Madame le Professeur MICALLEF-ROLL Joëlle

Assesseur

Monsieur le Professeur LANÇON Christophe

Assesseur

Monsieur le Professeur BOUGEROL Thierry

Assesseur

Madame le Docteur FAGET Catherine

Assesseur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Description du polymorphisme génétique des cytochromes P450 2C19
et 2D6 (*CYP2C19* et *CYP2D6*) d'une large cohorte française de patients
suivis en psychiatrie**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 31 Janvier 2019

Par Madame Florence GAILLARD-BIGOT

Née le 7 mars 1984 à La Tronche (38)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BLIN Olivier

Président

Madame le Professeur MICALLEF-ROLL Joëlle

Assesseur

Monsieur le Professeur LANÇON Christophe

Assesseur

Monsieur le Professeur BOUGEROL Thierry

Assesseur

Madame le Docteur FAGET Catherine

Assesseur

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
	ALDIGHIERI 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		JOUVE 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.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
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
 ALBANESE Jacques
 ALIMI Yves
 AMABILE Philippe
 AMBROSI Pierre
 ANDRE Nicolas
 ARGENSON Jean-Noël
 ASTOUL Philippe
 ATTARIAN Shahram
 AUDOUIN Bertrand
 AUQUIER Pascal
 AVIERINOS Jean-François
 AZULAY Jean-Philippe
 BAILLY Daniel
 BARLESI Fabrice
 BARLIER-SETTI Anne
 BARTHET Marc
 BARTOLI Jean-Michel
 BARTOLI Michel
BARTOLIN Robert Surnombre
 BARTOLOMEI Fabrice
 BASTIDE Cyrille
 BENSOUSSAN Laurent
 BERBIS Philippe
 BERDAH Stéphane
BERLAND Yvon Surnombre
 BERNARD Jean-Paul
 BEROUD Christophe
 BERTUCCI François
 BLAISE Didier
 BLIN Olivier
 BLONDEL Benjamin
 BONIN/GUILLAUME Sylvie
 BONELLO Laurent
 BONNET Jean-Louis
 BOTTA/FRIDLUND Danielle
 BOUBLI Léon
 BOYER Laurent
 BREGEON Fabienne
 BRETELLE Florence
 BROUQUI Philippe
 BRUDER Nicolas
 BRUE Thierry
 BRUNET Philippe
 BURTEY Stéphane
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier
 CASANOVA Dominique
 CASTINETTI Frédéric
 CECCALDI Mathieu
 CHABOT Jean-Michel
 CHAGNAUD Christophe
 CHAMBOST Hervé
 CHAMPSAUR Pierre
 CHANEZ Pascal
 CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
 CHARREL Rémi
CHARPIN Denis Surnombre
 CHAUMOITRE Kathia
 CHIARONI Jacques
 CHINOT Olivier
 CHOSSEGROS Cyrille
CLAVERIE Jean-Michel Surnombre
 COLLART Frédéric
 COSTELLO Régis
 COURBIERE Blandine
 COWEN Didier
 CRAVELLO Ludovic
 CUISSET Thomas
 CURVALE Georges
 DA FONSECA David
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia
 DANIEL Laurent
 DARMON Patrice
 D'ERCOLE Claude
 D'JOURNO Xavier
 DEHARO Jean-Claude
 DELPERO Jean-Robert
 DENIS Danièle
DESSEIN Alain Surnombre
 DESSI Patrick
 DISDIER Patrick
 DODDOLI Christophe
 DRANCOURT Michel
 DUBUS Jean-Christophe
 DUFFAUD Florence
 DUFOUR Henry
 DURAND Jean-Marc
 DUSSOL Bertrand
ENJALBERT Alain Surnombre
 EUSEBIO Alexandre
 FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
 FELICIAN Olivier
 FENOLLAR Florence
 FIGARELLA/BRANGER Dominique
 FLECHER Xavier
 FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCES Yves Surnombre
 FUENTES Stéphane
 GABERT Jean
 GAINNIER Marc
 GARCIA Stéphane
 GARIBOLDI Vlad
 GAUDART Jean
 GAUDY-MARQUESTE Caroline
 GENTILE Stéphanie
 GERBEAUX Patrick
 GEROLAMI/SANTANDREA René
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine
 GIORGI Roch
 GIOVANNI Antoine
 GIRARD Nadine
 GIRAUD/CHABROL Brigitte
 GONCALVES Anthony
 GORINCOUR Guillaume
 GRANEL/REY Brigitte
 GRANVAL Philippe
 GREILLIER Laurent
GRILLO Jean-Marie Surnombre
 GRIMAUD Jean-Charles
 GROB Jean-Jacques
 GUEDJ Eric
 GUIEU Régis
 GUIIS Sandrine
 GUYE Maxime
 GUYOT Laurent
 GUYIS Jean-Michel
 HABIB Gilbert
 HARDWIGSEN Jean
 HARLE Jean-Robert
 HOFFART Louis
 HOUVENAEGHEL Gilles
 JACQUIER Alexis
 JOURDE-CHICHE Noémie
 JOUVE Jean-Luc
 KAPLANSKI Gilles
 KARSENTY Gilles
 KERBAUL François
 KRAHN Martin
 LAFFORGUE Pierre
 LAGIER Jean-Christophe
 LAMBAUDIE Eric
 LANCON Christophe
 LA SCOLA Bernard
 LAUNAY Franck
 LAVIEILLE Jean-Pierre
 LE CORROLLER Thomas
LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
 LECHEVALLIER Eric
 LEGRE Régis
 LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
 LEONE Marc
 LEONETTI Georges
 LEPIDI Hubert
 LEVY Nicolas
 MACE Loïc
 MAGNAN Pierre-Edouard
MARANINCHI Dominique Surnombre
MARTIN Claude Surnombre
 MATONTI Frédéric
 MEGE Jean-Louis
 MERROT Thierry
 METZLER/GUILLEMAIN Catherine
 MEYER/DUTOUR Anne
 MICCALEF/ROLL Joëlle
 MICHEL Fabrice
 MICHEL Gérard
 MICHELET Pierre
 MILH Mathieu
 MOAL Valérie
 MONCLA Anne
 MORANGE Pierre-Emmanuel
 MOULIN Guy
 MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
 NAUDIN Jean
 NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
 NICOLLAS Richard
 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 A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

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 ZINEH 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 Frédéric (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)
HOUVENAEGHEL 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)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

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)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGRÉS 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 Héléne (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)
CRANELLO 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)

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

BOUCAULT/GARROUSTE Française (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/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, PSYCHOLOGIE 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)
 PAPAIZIAN 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)

Je tiens avant tout à remercier très chaleureusement mon Directeur de Thèse, Monsieur BLIN, ainsi que Madame MICALLEF-ROLL pour l'inspiration qu'ils savent insuffler, leur optimisme à toute épreuve – incluant le concept « *to fail successfully* » – alternant avec l'art de la pression positive discontinue, leur vision et leurs enseignements précieux, qui n'ont d'égal que leur gentillesse, leur patience et leur humour. Merci pour votre vision transversale de la recherche, qui dépasse l'échelle de la discipline, comme celle du continent.

Je souhaite également témoigner de ma reconnaissance envers Monsieur BOUGEROL, qui m'a fait ce grand honneur d'accepter de venir de Grenoble pour siéger à ce Jury, qui m'a passionnée pour la psychiatrie, qui m'a accompagnée durant ma pénible 6^{ème} année et, qui me sachant passionnée de psychopharmacologie, m'a si sagement conseillée de partir sur Marseille pour l'étudier, alors même que d'autres projets étaient imaginés. La suite vous a largement donné raison et je vous en suis profondément reconnaissante.

Mes remerciements vont également vers Madame FAGET et Monsieur LANÇON, qui m'ont accueillie avec un dynamisme entraînant, qui partagent une vision contemporaine et stimulante d'une psychiatrie « *up to date* » au sein des neurosciences, où l'on apprend beaucoup. Alors que vous ne me connaissiez qu'à peine, vous m'avez permis l'accès à des données cliniques et paracliniques – notamment pharmacogénétiques – d'une valeur inestimable, fruits d'un long labeur. Je ne saurais vous remercier pour votre confiance.

Un grand merci à toute l'équipe du CPCET pour son énergie débordante et sa prosodie prenant parfois un accent chantant. Cette équipe a surmonté bien des défis et son accueil a été un peu celui d'une seconde famille. Travailler avec vous est un vrai plaisir.

Une pensée spéciale va à Madame CASSE-PERROT pour son accueil réconfortant à mon arrivée où j'étais un peu perdue, sa bienveillance permanente, sa bonne humeur communicative. Quelques minutes en sa présence suffisent à ce que nos biais cognitifs négatifs s'évaporent.

Je tiens à remercier également toute l'équipe du Laboratoire de Pharmacologie Clinique, représentés par Madame QUARANTA, Monsieur GUILHAUMOU et Monsieur DUPOUEY. Vous apportez à Marseille – et notamment à l'AP-HM – une expertise d'une importance majeure dans le domaine de la pharmacogénétique...qui risque d'engendrer – une fois cette importance perçue plus largement – une inflation certaine des demandes dans les mois et années à venir...

Une pensée émue va à Mesdames BORGES DA SILVA et SIRIGNANO, qui ont accueilli leur première interne du Secteur 15 avec un plaisir non dissimulé, qui m'ont transmis une partie de leur savoir et savoir-faire face à des pathologies souvent bruyantes, des malades fréquemment en situation de précarité et où les comorbidités omniprésentes – avec notamment les aspects toxicologiques – rendent le diagnostic, comme la prise en charge, bien plus difficiles. Je n'ai pu que réitérer ce choix, avec un immense plaisir. J'ai appris tellement au niveau clinique et thérapeutique grâce à vous.

Je tiens à remercier également Monsieur KARA, qui dirige ce beau service avec une fermeté enveloppante, une disponibilité à tout moment en cas de besoin et dont l'expérience est si riche.

Que soit aussi remerciée toute l'équipe du Secteur 15, auprès de qui il est épanouissant de travailler, qui m'a fait passer des moments inoubliables dans le service (et en dehors...) et qui m'a beaucoup émue lors de mon départ.

Je souhaite aussi remercier chaleureusement Madame BASSON, qui m'a confié une partie de son service alors que je n'étais pas encore tout à fait interne, et qui m'a tant appris concernant une base curieusement parfois méconnue : l'entretien psychiatrique. Je ne suis pas près d'oublier ce que vous m'avez enseigné, et pour cause, je m'en sers au quotidien.

Une pensée va à mes co-internes, notamment Florentin, qui a su animer fructueusement le CPCET pendant plus d'un an. Une pensée va également pour mes co-internes Eugénie et Zachary, qui ont supporté mes nombreux changements d'emploi du temps...sans oublier évidemment les actuel et futur assistants du service d'HDJ d'addictologie.

Je remercie bien sûr mes beaux-parents et ma belle-sœur pour leur gentillesse, leurs encouragements permanents et leur aide dans ces moments surchargés où l'on a l'impression que toutes les difficultés arrivent en même temps alors même que la thèse est en cours. Je remercie ma mère et mon beau-père pour ce qu'ils furent et ce qu'ils m'ont permis de devenir.

Enfin, je remercie mon conjoint, Boris, qui m'inspire. Nous avons la chance de partager des passions connexes au sein desquelles l'on peut échanger et agir de façon complémentaire. Merci pour ton aide au quotidien et ton soutien dans l'interminable rédaction de cet article, comme dans les multiples projets en cours.

Que tous ceux qui comptent pour moi et que j'ai inexorablement oubliés, mais qui se reconnaîtront, me pardonnent.

TABLE DES MATIÈRES

TITRE & AUTEURS	3
RÉSUMÉ	4
INTRODUCTION	6
MATÉRIEL ET MÉTHODES	8
<i>Patients</i>	8
<i>Génotypage des CYP2D6 et CYP2C19</i>	8
<i>Nomenclature, attribution des allèles et score d'activité</i>	9
<i>Analyse statistique</i>	10
RÉSULTATS	11
DISCUSSION	13
RÉFÉRENCES	17
ANNEXES	20
Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques de la cohorte française de 524 patients psychiatriques.	21
Tableau 2. Répartition des métaboliseurs extrêmes (UM et PM) des <i>CYP2D6</i> (n=349) et <i>CYP2C19</i> (n=512) dans une population française de 524 patients psychiatriques.	22
Tableau 3. Fréquence des variants alléliques des <i>CYP2D6</i> et <i>CYP2C19</i> dans une population française de 524 patients psychiatriques.	23
Tableau 4. Génotypage et phénotype prédit du <i>CYP2D6</i> dans une population française de schizophrènes (n=194) et d'autres troubles psychiatriques (n=155).	24
Tableau 5. Génotypage et phénotype prédit du <i>CYP2C19</i> dans une population française de schizophrènes (n=269) et d'autres troubles psychiatriques (n=243).	25
ABRÉVIATIONS	26

Description du polymorphisme génétique des cytochromes P450 2C19 et 2D6 (*CYP2C19* et *CYP2D6*) d'une large cohorte française de patients suivis en Psychiatrie.

F. Gaillard-Bigot^{1,2*}, J. Dupouey^{1,2}, S. Quaranta³, C. Faget-Agius⁴, R. Richieri⁴, C. Etruejol¹, N. Saut⁵, JL Bergé-Lefranc⁶, T. Korchia⁴, R. Guilhaumou^{1,2}, J Micallef^{1,2}, O. Blin^{1,2}, C. Lançon⁴.

Titre court : polymorphisme génétique des *CYP2D6* et *CYP2C19* en psychiatrie.

¹ Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance, AP-HM, Marseille – France.

² Aix Marseille Univ, AP-HM, INSERM, Inst Neurosci Syst, Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance, Marseille – France.

³ Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie, AP-HM, Marseille – France.

⁴ Pôle de Psychiatrie, Addictologie et Pédopsychiatrie, AP-HM, Marseille – France.

⁵ Laboratoire d'Hématologie, Hôpital de la Timone, AP-HM, Marseille – France.

⁶ Laboratoire de Biologie moléculaire, AP-HM, Marseille – France.

*Auteur correspondant : Florence Gaillard-Bigot, PhD et MD St. Service de Pharmacologie clinique et Pharmacovigilance, Hôpital de la Timone, 264 rue Saint Pierre, 13385 Marseille Cedex 5, France.

Tel: +33.491.38.75.63

Fax: +33.491.47.21.40

E-mail: florence.gaillard-bigot@ap-hm.fr

F. Gaillard-Bigot et J. Dupouey ont apporté une contribution équivalente.

Résumé

Les cytochromes P450 (CYP) 2D6 et 2C19 sont impliqués dans le métabolisme de nombreux psychotropes. L'on décrit une grande variabilité du phénotype prédit par le polymorphisme génétique et l'activité enzymatique qui en découle varie entre un métabolisme lent, intermédiaire, normal ou ultra-rapide (PM, IM, EM et UM, respectivement).

L'objectif de ce travail était de décrire le polymorphisme des *CYP2D6* et *CYP2C19* en termes de fréquence allélique, de génotype et de phénotype prédit, dans une importante cohorte française de patients psychiatriques, en particulier chez les patients schizophrènes.

Un total de 524 patients suivis en psychiatrie ambulatoire ont été génotypés pour les allèles *CYP2D6* (*2, *3, *4, *6, *9, *10, *41 et les duplications) et/ou *CYP2C19* (*2, *17). Le pourcentage de patients atteints de schizophrénie présentant une activité du *CYP2D6* supérieure à 2, comprise entre 2 et 1, de 0,5 ou de 0 était respectivement de 8,2%, 82,5%, 5,7% et 3,6%. Chez les patients avec un autre diagnostic psychiatrique, ces pourcentages étaient respectivement de 2,5%, 85,3%, 5,7% et 6,5%. Le pourcentage de patients schizophrènes présentant un phénotype du *CYP2C19* UM, EM, IM ou PM était respectivement de 25,0%, 45,7%, 28,2% et 1,1%. Chez les patients avec un autre diagnostic psychiatrique, ces pourcentages étaient 31,3%, 43,2%, 23,4% et 2,1%. La fréquence des métaboliseurs extrêmes (UM et PM) dans l'ensemble de la cohorte était de 34,5%.

La présente étude montre pour la première fois une fréquence significativement plus haute de *CYP2D6* UM chez les patients atteints de schizophrénie et une proportion plus élevée de

métaboliseurs extrêmes chez les patients psychiatriques en général, soulignant le bénéfice potentiel des tests de pharmacogénétique dans l'optique d'un traitement personnalisé.

Mots-clés : *CYP2D6* ; *CYP2C19* ; patients psychiatriques ; schizophrénie ; métaboliseurs extrêmes ; polymorphisme pharmacogénétique.

Introduction

La pharmacogénétique (PG) est l'étude de l'influence de la variabilité du génome sur la réponse thérapeutique (1). La variabilité de cette réponse est multifactorielle. Des aspects non pharmacologiques, tels que les implications psychologiques et sociales, influencent la réponse aux médicaments. Au niveau pharmacologique, la réponse aux médicaments résulte de l'interaction de facteurs génétiques (comme les enzymes qui métabolisent les médicaments, les transporteurs des médicaments, les cibles thérapeutiques), individuels (comme l'âge, le sexe, les comorbidités) et environnementaux (comme le tabagisme, le régime alimentaire, la consommation d'alcool), aboutissant à des différences interindividuelles en termes de pharmacocinétique et de pharmacodynamique (2). Par exemple, les facteurs génétiques pharmacodynamiques affectant les voies de la sérotonine, de la dopamine ou du glutamate, sont certainement impliqués dans une part importante de cette variabilité (3–6). En thérapeutique, la PG peut aider à réduire l'incertitude liée à cette variabilité, en détectant les facteurs génétiques prédictifs de la réponse clinique et des effets secondaires, tels que les variations génétiques affectant les enzymes métabolisant les médicaments, les transporteurs des médicaments ou les cibles des médicaments (7,8).

Les cytochromes P450 (CYP) *2D6* et *2C19* sont des enzymes hépatiques impliquées dans le métabolisme d'un grand nombre de médicaments antipsychotiques et antidépresseurs (2,9). L'importance clinique des facteurs pharmacogénétiques impliqués dans

la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments à usage psychiatrique est de plus en plus reconnue et l'étude des *CYP2D6* et *CYP2C19* fait désormais partie des recommandations internationales (10,11). Les *CYP2D6* et *CYP2C19* sont tous deux des génotypes hautement polymorphes et une part importante de cette variabilité est liée aux origines ethniques (2,9,12). L'interprétation des génotypes en termes d'activité enzymatique se répartit en quatre statuts de métaboliseurs : ultrarapide (UM), normal (EM), intermédiaire (IM) et lent (PM).

En pratique clinique, l'une des perspectives de recherche sur la PG serait de pouvoir établir un lien entre le génotype d'un individu et le risque de développer une maladie (13). Concernant la schizophrénie, Llerena *et al.* ont montré que le statut métaboliseur lent du *CYP2D6* (*CYP2D6* PM) était moins fréquent chez les patients schizophrènes par rapport à des volontaires sains (2,3% vs 8,5% respectivement) (14). Dans leur étude, les allèles du *CYP2D6* *3, *4, *5, *6, *10 et les allèles dupliqués ont été analysés chez 128 patients schizophrènes hospitalisés et chez 142 volontaires sains européens espagnols. Ils suggèrent l'hypothèse d'un rôle potentiel du *CYP2D6* dans la pathogénie de la schizophrénie. D'autres études ont également retrouvé une sous-représentation du *CYP2D6* PM dans de grands échantillons de patients atteints de schizophrénie (15,16).

L'objectif principal de cette étude était de comparer les différents phénotypes prédits des *CYP2D6* et *CYP2C19* chez des patients atteints de schizophrénie en comparaison à des patients avec un autre diagnostic psychiatrique. L'objectif secondaire était de décrire les fréquences alléliques, le génotypage et les phénotypes prédits des polymorphismes des *CYP2C19* et *CYP2D6* de la cohorte entière de patients psychiatriques.

Matériel et méthodes

Patients

De mai 2011 à mai 2015, tous les patients consécutifs suivis en hôpital de jour dans le service de psychiatrie du Pr Lançon du CHU Sainte Marguerite (AP-HM, Marseille – France) ont été inclus de manière prospective. Le diagnostic psychiatrique était posé selon les critères de la 4^{ème} édition du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-IV, APA, 2000). Tous les patients inclus ont signé un formulaire d'information et de consentement. L'étude a été réalisée conformément à la déclaration d'Helsinki et a été approuvée par le Comité d'Éthique de l'Université Aix Marseille – France.

Génotypage des CYP2D6 et CYP2C19

Un prélèvement sanguin périphérique était recueilli pour chaque patient dans un tube EDTA et envoyé au laboratoire de biologie moléculaire du CHU La Conception (AP-HM, Marseille – France) pour effectuer le génotypage et l'analyse des *CYP2D6* et *CYP2C19*. Le formulaire d'information et de consentement était recueilli avant l'analyse du prélèvement, chez tous les patients participant à l'étude ou auprès de leur représentant légal. L'ADN génomique était isolé à partir du prélèvement à l'aide du dispositif QIASymphony (Qiagen).

Une combinaison de SNP exoniques et introniques communs du gène *CYP2D6* était génotypée par séquençage des produits de PCR par l'appareil 3500 XI Dx (Applied Biosystems, Foster City, California), à partir des exons 1 à 6 et des séquences flanquantes introniques 6-7, comme décrit par Ann K. Daly (17). Les délétions du gène *CYP2D6* (*CYP2D6*5*) et les

duplications du gène *CYP2D6* étaient détectées par l'analyseur du nombre de copies TaqMan® (Applied Biosystems, Foster City, California).

Deux SNP communs du gène du *CYP2C19*, correspondant aux allèles *CYP2C19*2* et *CYP2C19*17* (NCBI SNP ID: rs4244285 (681G>A) et rs12248560 (-806C>T)) étaient génotypés par séquençage des produits de PCR issus de l'exon 5 et des séquences 5'-UTR. Le séquençage direct était réalisé par l'appareil 3500 XI Dx (Applied Biosystems, Foster City, California). Les amorces nécessaires à l'amplification et au séquençage des PCR étaient celles utilisées dans les travaux de Blaisdell et Fukushima-Uesaka (18,19).

Nomenclature, attribution des allèles et score d'activité

Une nomenclature allélique a été attribuée aux haplotypes *CYP2D6* et *CYP2C19* afin d'assurer une standardisation dans l'écriture des différents polymorphismes génétiques (20). Le diplotype, qui est l'association des allèles hérités de la mère et du père, permet de catégoriser les *CYP2D6* et *CYP2C19* en groupes fonctionnels, en fonction de l'activité prédite de l'enzyme codée (par exemple : fonction normale, fonction diminuée ou absence de fonction) (21). Le phénotype prédit est influencé par la fonction attendue de chaque allèle du diplotype.

Concernant le *CYP2D6*, Gaedigk *et al.* ont mis au point un système de scores offrant une approche cohérente dans l'attribution du phénotype prédit (22), qui est reconnu et recommandé par des sociétés savantes telles que le *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) et le *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) (21,23).

Le score d'activité du *CYP2D6* est obtenu en additionnant la valeur d'activité de chaque allèle. Le phénotype prédit, basé sur ce score d'activité, a été attribué comme suit : métaboliseur ultra-rapide (UM) pour un score supérieur à 2,0 ; métaboliseur normal (EM) pour un score compris entre 1,0 et 2,0 ; métaboliseur intermédiaire (IM) pour un score égal à 0,5 et métaboliseur lent (PM) pour un score égal à 0 (22).

Concernant le *CYP2C19*, les phénotypes prédits sont définis comme suit : EM pour un patient porteur de deux allèles fonctionnels ; IM pour un patient porteur d'un allèle fonctionnel associé à l'allèle *CYP2C19*2* ou porteur de l'allèle *CYP2C19*17* associé à l'allèle *CYP2C19*2* ; PM pour un patient porteur du diplotype *CYP2C19*2* et UM pour un patient porteur d'un diplotype *CYP2C19*17* ou d'un allèle fonctionnel associé à l'allèle *CYP2C19*17* (21).

Les métaboliseurs extrêmes étaient définis par un phénotype prédit UM ou PM, pour le *CYP2D6*, le *CYP2C19* ou les deux (Tableau 2).

Analyse statistique

Les fréquences des génotypes chez les patients schizophrènes et chez les patients présentant un autre diagnostic psychiatrique ont été comparées au moyen du test exact de Fisher à l'aide de GraphPad Prism (logiciel GraphPad, Inc.). Les valeurs de $p < 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives.

Résultats

Au total, 524 patients français caucasiens et non apparentés ont été inclus (43,5% de femmes, âge moyen de $41,2 \pm 12,7$ ans). Les caractéristiques des patients sont résumées dans le Tableau 1. Le génotypage des *CYP2D6* et *CYP2C19* a été réalisé respectivement chez 349 et 512 patients de la cohorte. Les fréquences alléliques des *CYP2D6* et *CYP2C19* sont présentés dans le Tableau 3.

Le génotypage et le phénotype prédit du *CYP2D6* sont présentés dans le Tableau 4. Au sein de la cohorte, la fréquence de patients avec une activité du gène du *CYP2D6* supérieure à 2,0 (UM), comprise entre 2,0 et 1,0 (EM), égale à 0,5 (IM) ou égale à 0 (PM) était respectivement de 5,6%, 83,7%, 5,8% et 4,9%. Chez les patients schizophrènes, ces fréquences étaient respectivement de 8,2%, 82,5%, 5,7% et 3,6%. Chez les patients avec un autre diagnostic psychiatrique, ces fréquences étaient respectivement 2,5%, 85,3%, 5,7% et 6,5% (Tableau 4). La fréquence des métaboliseurs ultra-rapides du *CYP2D6* (*CYP2D6* UM) était significativement supérieure dans le groupe des patients schizophrènes par rapport au groupe des patients avec un autre diagnostic psychiatrique (8,2% et 2,5%, respectivement ; $p=0,02$; cf. Tableau 4). La fréquence des métaboliseurs lents du *CYP2D6* (*CYP2D6* PM) était inférieure dans le groupe des patients schizophrènes par rapport au groupe des patients avec un autre diagnostic psychiatrique, mais cette différence n'était pas statistiquement significative (3,6% et 6,5%, respectivement ; $p=0,22$; cf. Tableau 4).

Le génotypage et le phénotype prédit du *CYP2C19* sont présentés dans le Tableau 4. Au sein de la cohorte entière, la fréquence des patients avec un phénotype prédit du *CYP2C19* UM, EM, IM ou PM était respectivement de 27,9%, 44,5%, 26% et 1,6%. Chez les patients schizophrènes, ces fréquences étaient respectivement de 25%, 45,7%, 28,2% et 1,1%. Chez les patients avec un autre diagnostic psychiatrique, ces fréquences étaient respectivement 31,3%, 43,2%, 23,4% et 2,1% (Tableau 5). La fréquence des UM et PM du *CYP2C19* dans le groupe des patients schizophrènes n'était pas significativement différente par rapport au groupe des patients avec un autre diagnostic psychiatrique.

Enfin, la fréquence des métaboliseurs extrêmes (UM et PM) des *CYP2D6* et *CYP2C19* au sein de la cohorte était de 34,5%. Trois patients étaient UM des deux allèles *CYP2D6* et *CYP2C19* alors que 4 patients étaient PM du *CYP2D6* et UM du *CYP2C19* (Tableau 2). Aucun patient n'était UM du *CYP2D6* et PM du *CYP2C19*.

Discussion

À notre connaissance, cette étude est la première à évaluer en psychiatrie une large cohorte de 524 patients en termes de fréquence allélique, de génotypage et de phénotypes prédits des *CYP2D6* et *CYP2C19*. Nous avons identifié une fréquence plus élevée de métaboliseurs ultra-rapides du *CYP2D6* (*CYP2D6* UM) chez les patients schizophrènes en comparaison aux patients ayant un autre diagnostic psychiatrique. Cette étude montre également une fréquence élevée de 34,5% de métaboliseurs extrêmes (UM et PM) des *CYP2D6* et *CYP2C19* (UM et PM) au sein de la cohorte entière, toute pathologie psychiatrique confondue.

Cette étude montre pour la première fois une fréquence plus élevée de *CYP2D6* UM chez les patients schizophrènes. Cette différence ne peut pas s'expliquer par les origines ethniques, les 2 groupes venant de la même région de France. Cette différence ne peut pas s'expliquer non plus par la méthode de génotypage utilisée, cette étude étant monocentrique et avec une méthode identique pour les deux groupes. En revanche, un métabolisme ultra-rapide du *CYP2D6* a pour conséquence de réduire les concentrations des substrats métabolisés par ce cytochrome. Par conséquent, une explication possible pourrait être que le *CYP2D6* soit directement impliqué dans la dégradation de certains neurotransmetteurs impliqués dans la pathogenèse et la physiopathologie de la schizophrénie. (14,24). Dans leur étude, Llerena *et al.* ont montré qu'il y avait une fréquence moins élevée de *CYP2D6* PM dans leur groupe de patients schizophrènes par rapport à un groupe de volontaires sains (2,3% versus 8,5%, respectivement). Dans notre étude, nous avons également retrouvé une

fréquence apparemment moins élevée de *CYP2D6* PM dans le groupe de patients schizophrènes par rapport à l'autre groupe (3,6% versus 6,5%, respectivement), mais cette différence n'était pas statistiquement significative. L'absence de significativité peut être due à la nature des groupes comparés. En effet, dans notre étude, nous avons comparé des patients schizophrènes à d'autres patients suivis en psychiatrie mais dont le diagnostic différait. Une plus faible fréquence de *CYP2D6* PM dans notre groupe de comparaison ne peut être exclue, tout comme un diagnostic erroné pour certains patients de chaque groupe. Llerena *et al.* ont été les premiers à suggérer que le *CYP2D6* n'était pas seulement impliqué dans le métabolisme des médicaments mais aussi dans le métabolisme de substrats ou produits psychoactifs endogènes comme les neurotransmetteurs (25,26). Il a été montré par la suite que le *CYP2D6* était impliqué dans la biotransformation de plusieurs neurotransmetteurs fonctionnellement altérés dans plusieurs troubles psychiatriques – comprenant la schizophrénie – tels que la dopamine, la sérotonine et les stéroïdes neuroactifs (27–29). Récemment, une revue a étudié le rôle des isoformes cérébraux du *CYP* dans le métabolisme des neurotransmetteurs, des neurostéroïdes et du cholestérol, ainsi que leur implication possible dans le comportement des animaux, ainsi que dans le stress, la dépression, la schizophrénie, l'apprentissage et la mémoire (24). Cependant, certaines études ont montré qu'il n'y avait pas d'association entre les métaboliseurs extrêmes du *CYP2D6* et la schizophrénie (30–32). Ces derniers résultats peuvent au moins en partie s'expliquer par le fait que seulement 2 à 3 délétions alléliques du gène codant pour le *CYP2D6* (*3, *4 et/ou *10) étaient analysées.

La fréquence allélique et le phénotype prédit PM du *CYP2C19* sont en accord avec les résultats de la littérature sur les études en population caucasienne (2,12,33). En revanche, la

fréquence du phénotype prédit UM du *CYP2C19* apparaît bien supérieure à la plupart des études réalisées chez des européens (12,33). En conséquence, nous retrouvons une fréquence élevée de métaboliseurs extrêmes sur la cohorte entière (34,5%, *CYP2D6* et *CYP2C19* confondus). Cette différence peut être au moins partiellement expliquée par le fait que dans notre étude, le phénotype prédit UM du *CYP2C19* comprenait les diplotypes homozygotes et hétérozygotes pour l'allèle *CYP2C19*17*, comme recommandé par les guidelines du CPIC (13,21,34) tout comme dans d'autres études (35,36). Cependant, un certain nombre d'études ne considèrent pas le diplotype hétérozygote pour l'allèle *CYP2C19*17* comme un phénotype UM du *CYP2C19*, diminuant de beaucoup la fréquence des UM du *CYP2C19* (37–39). Les résultats de ces études sont donc à considérer avec prudence. Le groupe du CPIC justifie son choix de classer les diplotypes hétérozygotes pour l'allèle *CYP2C19*17* en UM dans leurs dernières recommandations. Cette décision est largement étayée par des données pharmacocinétiques démontrant que les porteurs du *CYP2C19*17* ont une capacité métabolique supérieure à celle des homozygotes du *CYP2C19*1* (40,41).

En pratique clinique, diverses études ont tenté de démontrer une relation entre le génotype d'un individu et le risque de développer une maladie psychiatrique. Concernant le suicide, il existe des résultats contradictoires décrivant une association entre le *CYP2D6* UM et le suicide (42–44). Concernant la dépression, des études montrent une association entre le statut UM pour le *CYP2C19* et des symptômes dépressifs ou de l'anxiété (45,46), mais à ce jour, le statut UM pour le *CYP2C19* n'est pas considéré comme un facteur prédictif cliniquement utile des symptômes dépressifs ou du risque suicidaire (13).

L'importance clinique des facteurs PG impliqués dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments psychiatriques est de plus en plus reconnue et la PG

fait désormais partie des « guidelines » internationales (10,11). Depuis que la FDA a finalisé l'approbation du premier test PG en janvier 2005 (47), la psychiatrie est devenue le premier domaine de la médecine dans l'utilisation des tests PG en pratique clinique. La raison de cette utilisation croissante des tests PG est que le *CYP2D6* est impliqué dans le métabolisme d'environ 25% des médicaments passant par la voie des CYP, dont beaucoup sont des antipsychotiques ou des antidépresseurs (9). Le *CYP2C19* est également particulièrement impliqué dans le métabolisme de nombreux antidépresseurs (12). Pris ensemble, les *CYP2D6* et *CYP2C19* couvrent la majeure partie des psychotropes.

Bien que l'apport clinique des facteurs pharmacogénétiques impliqués dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de la réponse aux médicaments psychiatriques soit de plus en plus reconnue et fasse désormais partie des recommandations internationales (10), cette médecine personnalisée reste peu utilisée chez les patients psychiatriques en général et chez les patients atteints de schizophrénie en particulier. Nos résultats suggèrent que le *CYP2D6* est associé non seulement à la variabilité interindividuelle de la réponse aux antipsychotiques, mais également à la vulnérabilité conduisant à développer des troubles psychiatriques tels que la schizophrénie. Enfin, cette étude montre une proportion significative de métaboliseurs extrêmes (ultra-rapides et lents) des *CYP2D6* et *CYP2C19* chez les patients de psychiatrie et montre qu'une proportion importante de patients pourrait bénéficier d'un test de pharmacogénétique pour un traitement personnalisé de leur maladie.

Références

1. Nebert DW. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist? *Clin Genet.* oct 1999;56(4):247-58.
2. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics.* févr 2006;47(1):75-85.
3. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong M-L, Licinio J, Roots I, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry.* mai 2004;9(5):442-73.
4. Eum S, Lee AM, Bishop JR. Pharmacogenetic tests for antipsychotic medications: clinical implications and considerations. *Dialogues Clin Neurosci.* 2016;18(3):323-37.
5. Pouget JG, Shams TA, Tiwari AK, Müller DJ. Pharmacogenetics and outcome with antipsychotic drugs. *Dialogues Clin Neurosci.* déc 2014;16(4):555-66.
6. Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry.* août 2007;12(8):707-47.
7. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science.* 15 oct 1999;286(5439):487-91.
8. Evans WE, Johnson JA. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2001;2:9-39.
9. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J.* 2005;5(1):6-13.
10. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al.

- Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. janv 2018;51(1-02):9-62.
11. Mrazek DA. Psychiatric pharmacogenomic testing in clinical practice. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(1):69-76.
 12. Desta Z, Zhao X, Shin J-G, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(12):913-58.
 13. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther*. 20 déc 2016;
 14. Llerena A, Dorado P, Peñas-Lledó EM, Cáceres MC, De la Rubia A. Low frequency of CYP2D6 poor metabolizers among schizophrenia patients. *Pharmacogenomics J*. déc 2007;7(6):408-10.
 15. Brockmöller 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.
 16. Dahl AA, Løwert A, Asserson S, Bjarking L, Berglund J, Kristensen F, et al. Hydroxylation polymorphism of debrisoquine hydroxylase (CYP2D6) in patients with schizophrenia in Norway and Denmark. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 1998;13(7):509-11.
 17. Daly AK, Leathart JB, London SJ, Idle JR. An inactive cytochrome P450 CYP2D6 allele containing a deletion and a base substitution. *Hum Genet*. mars 1995;95(3):337-41.
 18. 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.
 19. 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.
20. Robarge JD, Li L, Desta Z, Nguyen A, Flockhart DA. The star-allele nomenclature: retooling for translational genomics. *Clin Pharmacol Ther.* sept 2007;82(3):244-8.
 21. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckband SG, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* août 2015;98(2):127-34.
 22. Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, Bradford LD, Kennedy MJ, Leeder JS. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin Pharmacol Ther.* févr 2008;83(2):234-42.
 23. Gaedigk A, Dinh JC, Jeong H, Prasad B, Leeder JS. Ten Years' Experience with the CYP2D6 Activity Score: A Perspective on Future Investigations to Improve Clinical Predictions for Precision Therapeutics. *J Pers Med.* 17 avr 2018;8(2).
 24. Haduch A, Daniel WA. The engagement of brain cytochrome P450 in the metabolism of endogenous neuroactive substrates: a possible role in mental disorders. *Drug Metab Rev.* 2 déc 2018;1-41.
 25. Llerena A, Edman G, Cobaleda J, Benítez J, Schalling D, Bertilsson L. Relationship between personality and debrisoquine hydroxylation capacity. Suggestion of an endogenous neuroactive substrate or product of the cytochrome P4502D6. *Acta Psychiatr Scand.* janv 1993;87(1):23-8.
 26. Llerena A, Cobaleda J, Martínez C, Benítez J. Interethnic differences in drug metabolism: influence of genetic and environmental factors on debrisoquine hydroxylation phenotype. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* juin 1996;21(2):129-38.
 27. Hiroi T, Imaoka S, Funae Y. Dopamine formation from tyramine by CYP2D6. *Biochem Biophys Res Commun.* 28 août 1998;249(3):838-43.

28. Yu A-M, Idle JR, Byrd LG, Krausz KW, Küpfer A, Gonzalez FJ. Regeneration of serotonin from 5-methoxytryptamine by polymorphic human CYP2D6. *Pharmacogenetics*. mars 2003;13(3):173-81.
29. Niwa T, Hiroi T, Tsuzuki D, Yamamoto S, Narimatsu S, Fukuda T, et al. Effect of genetic polymorphism on the metabolism of endogenous neuroactive substances, progesterone and p-tyramine, catalyzed by CYP2D6. *Brain Res Mol Brain Res*. 22 oct 2004;129(1-2):117-23.
30. Pirmohamed M, Wild MJ, Kitteringham NR, O'Brien K, Buchan IE, Back DJ, et al. Lack association between schizophrenia and the CYP2D6 gene polymorphisms. *Am J Med Genet*. 9 avr 1996;67(2):236-7.
31. Jönsson EG, Dahl ML, Roh HK, Jerling M, Sedvall GC. Lack of association between debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) gene polymorphisms and schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 1998;8(1):25-8.
32. Chen CH, Hung CC, Wei FC, Koong FJ. Debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) genetic polymorphisms and susceptibility to schizophrenia in Chinese patients from Taiwan. *Psychiatr Genet*. sept 2001;11(3):153-5.
33. Fricke-Galindo I, Céspedes-Garro C, Rodrigues-Soares F, Naranjo MEG, Delgado Á, de Andrés F, et al. Interethnic variation of CYP2C19 alleles, « predicted » phenotypes and « measured » metabolic phenotypes across world populations. *Pharmacogenomics J*. avr 2016;16(2):113-23.
34. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. mai 2013;93(5):402-8.
35. Rudberg I, Mohebi B, Hermann M, Refsum H, Molden E. Impact of the ultrarapid CYP2C19*17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients. *Clin*

- Pharmacol Ther. févr 2008;83(2):322-7.
36. Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW, Ford NF, ten Berg JM, Taubert D. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 4 août 2011;343:d4588.
 37. Payan M, Rouini MR, Tajik N, Ghahremani MH, Tahvilian R. Hydroxylation index of omeprazole in relation to CYP2C19 polymorphism and sex in a healthy Iranian population. *Daru J Fac Pharm Tehran Univ Med Sci*. 11 déc 2014;22:81.
 38. Daly AK. Pharmacogenetics of drug metabolizing enzymes in the United Kingdom population: review of current knowledge and comparison with selected European populations. *Drug Metab Pers Ther*. sept 2015;30(3):165-74.
 39. Favela-Mendoza AF, Martinez-Cortes G, Hernandez-Zaragoza M, Salazar-Flores J, Muñoz-Valle JF, Martinez-Sevilla VM, et al. Genetic variability of CYP2C19 in a Mexican population: contribution to the knowledge of the inheritance pattern of CYP2C19*17 to develop the ultrarapid metabolizer phenotype. *J Genet*. mars 2015;94(1):3-7.
 40. Sibbing D, Gebhard D, Koch W, Braun S, Stegherr J, Morath T, et al. Isolated and interactive impact of common CYP2C19 genetic variants on the antiplatelet effect of chronic clopidogrel therapy. *J Thromb Haemost JTH*. août 2010;8(8):1685-93.
 41. Sim SC, Risinger C, Dahl M-L, Aklillu E, Christensen M, Bertilsson L, et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. janv 2006;79(1):103-13.
 42. Stephens DB, de Leon J. CYP2D6 ultra-rapid metabolizer phenotype not associated with attempted suicide in a large sample of psychiatric inpatients. *Pharmacogenomics*. 2016;17(12):1295-304.
 43. Zackrisson AL, Lindblom B, Ahlner J. High frequency of occurrence of CYP2D6 gene

- duplication/multiduplication indicating ultrarapid metabolism among suicide cases. *Clin Pharmacol Ther.* sept 2010;88(3):354-9.
44. Peñas-Lledó EM, Blasco-Fontecilla H, Dorado P, Vaquero-Lorenzo C, Baca-García E, Llerena A. CYP2D6 and the severity of suicide attempts. *Pharmacogenomics.* janv 2012;13(2):179-84.
45. Sim SC, Nordin L, Andersson TM-L, Viriding S, Olsson M, Pedersen NL, et al. Association between CYP2C19 polymorphism and depressive symptoms. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet.* sept 2010;153B(6):1160-6.
46. Persson A, Sim SC, Viriding S, Onishchenko N, Schulte G, Ingelman-Sundberg M. Decreased hippocampal volume and increased anxiety in a transgenic mouse model expressing the human CYP2C19 gene. *Mol Psychiatry.* juin 2014;19(6):733-41.
47. de Leon J, Susce MT, Murray-Carmichael E. The AmpliChip CYP450 genotyping test: Integrating a new clinical tool. *Mol Diagn Ther.* 2006;10(3):135-51.

Annexes

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques de la cohorte française de 524 patients psychiatriques.

Tableau 2. Répartition des métaboliseurs extrêmes (UM et PM) des *CYP2D6* (n = 349) et *CYP2C19* (n = 512) dans une population française de 524 patients psychiatriques.

Tableau 3. Fréquence des variants alléliques des *CYP2D6* et *CYP2C19* dans une population française de 524 patients psychiatriques.

Tableau 4. Génotypage et phénotype prédit du *CYP2D6* dans une population française de schizophrènes (n = 194) et d'autres troubles psychiatriques (n = 155).

Tableau 5. Génotypage et phénotype prédit du *CYP2C19* dans une population française de schizophrènes (n = 269) et d'autres troubles psychiatriques (n = 243).

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques de la cohorte française de 524 patients psychiatriques.

	Schizophrénie (n = 269)	Autre diagnostic psychiatrique (n = 255)	Total (n = 524)
Âge (années)	35,1 (9,3)	47,7 (13,1)	41,2 (12,7)
Sexe féminin	79 (29,4%)	149 (58,4%)	228 (43,5%)
IMC	26,6 (4,2)	25,5 (3,8)	26,1 (4,5)
Tabagisme			
- Actif	153 (56,9%)	100 (39,2%)	253 (48,3%)
- Ancien	18 (6,7%)	35 (13,7%)	53 (10,1%)
- Non-Fumeurs	97 (36,1%)	74 (29%)	171 (32,6%)
- DM	1 (0,3%)	46 (18,1%)	47 (9%)
Niveau scolaire			
- Bac et plus	152 (56,5%)	161 (63,1%)	313 (59,7%)
- < Bac	117 (43,5%)	93 (36,5%)	210 (40,1%)
- DM	0	1 (0,4%)	1 (0,2%)
Profession			
- Travailleur	27 (10%)	50 (19,6%)	77 (14,7%)
- En arrêt	6 (2,2%)	32 (12,6%)	38 (7,3%)
- Sans emploi	134 (49,8%)	65 (25,5%)	199 (38%)
- En invalidité	76 (28,3%)	47 (18,4%)	123 (23,5%)
- Retraité	8 (3,0%)	49 (19,2%)	57 (10,9%)
- Étudiant	18 (6,7%)	11 (4,3%)	29 (5,6%)
- DM	0	1 (0,4%)	1 (0,2%)
Diagnostic psychiatrique selon le DSM-IV	Schizophrénie : Type paranoïde : 197 Type désorganisé : 12 Type catatonique : 0 Type indifférencié : 20 Type résiduel : 7 Trouble schizophréniforme : 4 Trouble schizoaffectif : 29	EDM: 158 Trouble bipolaire: 46 Trouble anxieux: 23 Trouble psychiatrique non spécifié : 28	
Comorbidités somatiques*			
- Aucune	125 (46,5%)	91 (35,7%)	216 (41,2%)
- Une	81 (30,1%)	57 (22,4%)	138 (26,3%)
- > une	63 (23,4%)	107 (41,9%)	170 (32,4%)
- DM	0	0	0

Les données quantitatives ont été exprimées en moyenne (écart-type). Les données qualitatives ont été exprimées en nombre (pourcentage).

DM : données manquantes. EDM : épisode dépressif majeur ou caractérisé.

n : effectif (sujets).

* Maladie active connue ou diagnostiquée lors d'une hospitalisation en psychiatrie (maladies cardiovasculaires, maladies métaboliques, maladies neurologiques, etc.).

Tableau 2. Répartition des métaboliseurs extrêmes (UM et PM) des *CYP2D6* (n = 349) et *CYP2C19* (n = 512) dans une population française de 524 patients psychiatriques.

<i>CYP2D6</i> * \ <i>CYP2C19</i> **	UM	EM or IM	PM	Total <i>CYP2C19</i>
UM	3	136	4	143 [‡]
EM or IM	17	175	6	361
PM	0	8	0	8 [‡]
Total <i>CYP2D6</i>	20 [†]	319	10 [†]	349
				512

* Phénotype prédit du *CYP2D6*.

** Phénotype prédit du *CYP2C19*.

† Métaboliseurs extrêmes du *CYP2D6*.

‡ Métaboliseurs extrêmes du *CYP2C19*.

Valeurs chiffrées : effectifs (sujets).

Case gris clair : concordance entre *CYP2D6* et *2C19* du phénotype prédit des métaboliseurs extrêmes.

Case gris foncé : discordance entre *CYP2D6* et *2C19* dans le phénotype prédit des métaboliseurs extrêmes.

UM : métaboliseur ultra-rapide. PM : métaboliseur lent. EM : métaboliseur normal. IM : métaboliseur intermédiaire.

Tableau 3. Fréquence des variants alléliques des *CYP2D6* et *CYP2C19* dans une population française de 524 patients psychiatriques.

	Schizophrénie	Autre diagnostic psychiatrique [#]	Total
Allèles du <i>CYP2D6</i>		Fréquence	
	(N = 388)	(N = 310)	(N = 698)
*1 [†]	0,351	0,371	0,0360
*2	0,260	0,200	0,234
*3	0,010	0,029	0,019
*4	0,157	0,181	0,168
*5	0,015	0,026	0,020
*6	0,015	0,000	0,009
*9	0,026	0,035	0,030
*10	0,026	0,023	0,024
*41	0,085	0,113	0,097
*1 [†] xn	0,039	0,016	0,029
*2xn	0,015	0,006	0,011
Allèles du <i>CYP2C19</i>		Fréquence	
	(N = 538)	(N = 486)	(N = 1024)
*1 [‡]	0,677	0,652	0,665
*2	0,152	0,138	0,146
*17	0,171	0,210	0,189

N = nombre d'allèles.

[†] : Tous les allèles qui sont négatifs pour un variant de séquence ont par défaut une affectation *CYP2D6**1.

[‡] : Tous les allèles qui sont négatifs pour un variant de séquence ont par défaut une affectation *CYP2C19**1.

[#] Épisode dépressif majeur, trouble bipolaire, trouble anxieux, trouble psychiatrique non spécifié.

Tableau 4. Génotypage et phénotype prédit du *CYP2D6* dans une population française de schizophrènes (n = 194) et d'autres troubles psychiatriques (n = 155).

Phénotype prédit du <i>CYP2D6</i> (nombre de gène actif)	Génotype <i>CYP2D6</i>	Schizophrénie		Autre diagnostic psychiatrique [#]		Total	
		n	%	n	%	n	%
UM (>2)	*1 [†] xn/*1 [†]	3	1,6	2	1,3	5	1,4
	*1 [†] xn/*2 [‡]	8	4,1	1	0,6	9	2,6
	*1 [†] xn/*41	1	0,5	0	0,0	1	0,3
	*2xn/*2	2	1,0	0	0,0	2	0,5
	*2xn/*10	2	1,0	0	0,0	2	0,5
	*2xn/*41	0	0,0	1	0,6	1	0,3
PM (0)	*3/*4	0	0,0	1	0,6	1	0,3
	*4/*4	5	2,7	6	3,9	11	3,2
	*4/*5	0	0,0	3	2,0	3	0,9
	*4/*6	2	1,0	0	0,0	2	0,5
EM (de 2 à 1)	*1 [†]	25	12,9	21	13,6	46	13,2
	*1 [†] /*2	37	19,1	24	15,6	61	17,5
	*1 [†] /*3	1	0,5	2	1,3	3	0,9
	*1 [†] /*4	22	11,3	20	12,9	42	12,0
	*1 [†] /*5	3	1,6	2	1,3	5	1,4
	*1 [†] /*6	3	1,6	0	0,0	3	0,9
	*1 [†] /*9	4	2,1	7	4,6	11	3,2
	*1 [†] /*10	2	1,0	1	0,6	3	0,9
	*1 [†] /*41	11	5,6	15	9,7	26	7,4
	*1 [†] xn/*4	3	1,6	2	1,3	1	1,4
	*2/*2	11	5,6	5	3,2	16	4,6
	*2/*3	1	0,5	6	3,9	3	2,0
	*2/*4	14	7,2	9	5,8	27	6,6
	*2/*5	3	1,6	2	1,3	5	1,4
	*2/*9	3	1,6	1	0,6	4	1,1
	*2/*10	1	0,5	2	1,3	3	0,9
	*2/*41	10	5,2	7	4,6	17	4,9
	*2xn/*4	2	1,0	1	0,6	3	0,9
	*10/*10	1	0,5	1	0,6	2	0,5
	*10/*41	1	0,5	0	0,0	1	0,3
	*9/*10	0	0,0	1	0,6	1	0,3
*9/*41	1	0,5	1	0,6	2	0,5	
*41/*41	1	0,5	2	1,3	3	0,9	
IM (0,5)	*3/*9	1	0,5	0	0,0	1	0,3
	*3/*41	1	0,5	0	0,0	1	0,3
	*4/*9	0	0,0	1	0,6	1	0,3
	*4/*10	2	1,0	1	0,6	3	0,9
	*4/*41	6	3,1	6	3,9	12	3,4
	*5/*41	0	0,0	1	0,6	1	0,3
*6/*9	1	0,5	0	0,0	1	0,3	

Les données qualitatives ont été exprimées en nombre (pourcentage).

UM : métaboliseur ultra-rapide. PM : métaboliseur lent. EM : métaboliseur normal. IM : métaboliseur intermédiaire.

n : effectif (sujets).

[†] Tous les allèles qui sont négatifs pour un variant de séquence ont par défaut une affectation *CYP2D6**1.

[‡] Ou *1/*2xn

[#] Épisode dépressif majeur, trouble bipolaire, trouble anxieux, trouble psychiatrique non spécifié.

Tableau 5. Génotypage et phénotype prédit du *CYP2C19* dans une population française de schizophrènes (n = 269) et d'autres troubles psychiatriques (n = 243).

Phénotype prédit du <i>CYP2C19</i>	Génotype <i>CYP2C19</i>	Schizophrénie		Autre diagnostic psychiatrique [#]		Total	
		n	%	n	%	n	%
UM	*17/*17	9	3,4	13	5,3	22	4,3
	*1/*17	58	21,6	63	26	121	23,6
PM	*2/*2	3	1,1	5	2,1	8	1,6
EM	*1/*1	123	45,7	105	43,2	228	44,5
IM	*1/*2	60	22,3	44	18,1	104	20,3
	*2/*17	16	5,9	13	5,3	29	5,7

Les données qualitatives ont été exprimées en nombre (pourcentage).

UM : métaboliseur ultra-rapide. PM : métaboliseur lent. EM : métaboliseur normal. IM : métaboliseur intermédiaire.

n : effectif (sujets).

[†] Tous les allèles qui sont négatifs pour un variant de séquence ont par défaut une affectation *CYP2C19**1.

[#] Épisode dépressif majeur, trouble bipolaire, trouble anxieux, trouble psychiatrique non spécifié.

Abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique.

APA : American Psychiatric Association.

AP – HM : Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille.

CPIC : Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium.

CYP : cytochrome P450.

DM : données manquantes.

DPWG : Dutch Pharmacogenetics Working Group.

DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – IV (4^{ème} édition du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux).

EDM : épisode dépressif majeur ou caractérisé.

EM : extensive metabolizer (métaboliseur normal).

FDA : Food and Drug Administration

IM : intermediate metabolizer (métaboliseur intermédiaire).

PCR : Polymerase Chain Reaction (amplification par réaction en chaîne de la polymérase).

PG : pharmacogénétique.

PM : poor metabolizer (métaboliseur lent).

SNP : Single Nucleotide Polymorphism (polymorphisme d'un seul nucléotide).

UM : ultra-rapid metabolizer (métaboliseur ultra-rapide).

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.

