

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE



Faculté de Médecine

Pharmacorésistance aux psychotropes et anomalies pharmacogénétiques du cytochrome *P4502D6* : vers une médecine personnalisée en pédopsychiatrie

Étude biomédicale interventionnelle prospective multicentrique

THESE D'EXERCICE DE MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Nice

Le 4 Avril 2019

PROVENZANI-DAVID Alexia

Née le 19 janvier 1989 à Nice

Pour obtenir le diplôme de Docteur en Médecine

Jury :

Madame le Professeur ASKENAZY Florence, Présidente

Monsieur le Professeur BENOIT Michel, Assesseur

Monsieur le Professeur MARQUETTE Charles- Hugo, Assesseur

Madame le Docteur MENARD Marie-Line, Assesseur

Madame le Professeur VERSTUYFT Céline, Assesseur

Madame le Docteur THUMMLER Susanne, Directeur de Thèse

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE



Faculté de Médecine

Pharmacorésistance aux psychotropes et anomalies pharmacogénétiques du cytochrome *P4502D6* : vers une médecine personnalisée en pédopsychiatrie

Étude biomédicale interventionnelle prospective multicentrique

THESE D'EXERCICE DE MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Nice

Le 4 Avril 2019

PROVENZANI-DAVID Alexia

Née le 19 janvier 1989 à Nice

Pour obtenir le diplôme de Docteur en Médecine

Jury :

Madame le Professeur ASKENAZY Florence, Présidente

Monsieur le Professeur BENOIT Michel, Assesseur

Monsieur le Professeur MARQUETTE Charles- Hugo, Assesseur

Madame le Docteur MENARD Marie-Line, Assesseur

Madame le Professeur VERSTUYFT Céline, Assesseur

Madame le Docteur THUMMLER Susanne, Directeur de Thèse

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie

Pr. ALUNNI Véronique

Recherche

Pr DELLAMONICA jean

Etudiants

M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAJ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54.02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie (50.02)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme	SEITZ-POLSKI Barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFILGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

M. ILIE Marius Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme HURST Samia Thérapeutique (48.04)

M. PAPA Michel Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M BALDIN Jean-Luc Médecine Générale (53.03)

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc	M. GILLET Jean-Yves
M. BALAS Daniel	M. GRELLIER Patrick
M. BATT Michel	M. GRIMAUD Dominique
M. BLAIVE Bruno	M. HARTER Michel
M. BOQUET Patrice	M. JOURDAN Jacques
M. BOURGEON André	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAZDUNSKI Michel
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LEFEBVRE Jean-Claude
Mme BUSSIERE Françoise	M. LE FICHOUX Yves
M. CAMOUS Jean-Pierre	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CANIVET Bertrand	M. LOUBIERE Robert
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DESNUELLE Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. DOLISI Claude	M. TOUBOL Jacques
M. FRANCO Alain	M. TRAN Dinh Khiem
M. FREYCHET Pierre	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	Mme MEMRAN Nadine
Mme DONZEAU Michèle	M. MENGUAL Raymond
M. EMILIOZZI Roméo	M. PHILIP Patrick
M. FRANKEN Philippe	M. POIRÉE Jean-Claude
M. GASTAUD Marcel	Mme ROURE Marie-Claire

REMERCIEMENTS AU JURY

A la Présidente de mon Jury, Madame le Professeur Florence ASKENAZY

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse et de juger mon travail. Votre compétence professionnelle, l'étendue de vos connaissances, votre force de travail et vos qualités humaines font de vous un exemple.

Merci de votre disponibilité et de l'ensemble des conseils avisés dont j'ai pu profiter tout au long de mon internat. Merci de nous apporter une formation de qualité, et de nous transmettre combien la pédopsychiatrie est une discipline d'une richesse clinique passionnante.

Soyez assurée de mon profond respect, de ma reconnaissance et de mon dévouement.

A Monsieur le Professeur Michel BENOIT

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse.

Je vous remercie pour votre enseignement délivré avec générosité et bienveillance, dont j'apprécie chaque jour le bénéfice dans ma pratique.

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

A Monsieur le Professeur Charles-Hugo MARQUETTE

Vous me faites l'honneur de juger mon travail et d'y apporter votre expérience. Merci pour votre soutien durant toutes ces années. Merci de m'avoir guidée depuis mes premiers pas d'externe. Merci pour le temps que vous nous avez consacré à nous transmettre la médecine et ses bases passionnantes qui nous resteront à jamais. Merci de nous avoir préparé au concours avec tant de bienveillance et de nous avoir sans cesse rappelé l'importance de l'observation clinique. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A Madame le Docteur Marie-Line MENARD

Je te remercie de me faire l'honneur d'être présente dans ce jury. Ton parcours scientifique, illustré dernièrement par cette grande étude que tu as menée, est un exemple pour moi. Merci de ton aide précieuse, de ta disponibilité, de tes qualités humaines si respectables. Reçois ma sincère gratitude et ma profonde reconnaissance.

A Madame le Professeure Céline VERSTUYFT

Vous me faites l'honneur de votre présence dans ce jury. Votre précieux travail pour l'étude M4P m'a permis d'appréhender une discipline pointue, riche de précisions, essentielle à la médecine et son évolution.

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

A ma Directrice de Thèse, Madame le Docteur Suzanne THUMMLER

Tu as accepté de me soutenir et de m'accompagner tout au long de ce travail. Tu as pris le temps de me permettre d'appréhender et d'apprécier le domaine de la recherche scientifique. Tu m'as permis de découvrir d'autres domaines de la médecine que je n'avais pu côtoyer auparavant. Quel enrichissement et quelle chance d'avoir pu travailler à tes côtés. Je te remercie pour ta bienveillance, ta rigueur, ta gentillesse, ta patience, ta disponibilité, ta franchise et tes conseils justes et droits. Reçois mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

REMERCIEMENTS PERSONNELS

A mes proches

A mon fils, ma plus belle réussite...

Quel émerveillement de te voir grandir chaque jour. Quel plaisir de rentrer le soir et retrouver ton sourire de coquin. Tu me combles de bonheur et de fierté. Merci de me permettre le plus beau rôle d'une vie. Je t'aime tant.

A ma mère, Merci pour ton amour inconditionnel. Merci d'avoir été à mes côtés durant toutes ces années. De belles étapes nous avons franchies toutes les deux. Merci de tes sacrifices, de ton aide, de ta confiance. Merci de m'avoir permis d'être qui je suis à présent, et de m'avoir donné la chance de faire les plus belles études qui existent.

A mon mari, Merci pour ton amour, ton soutien sans faille, le regard que tu poses sur moi signifiant qu'ensemble, tout est possible. Quels beaux projets nous avons accomplis tous les deux. Merci pour nos fous rires toujours bienvenus, pour tous ces beaux moments qui rendent chacun des jours de notre quotidien exceptionnel. J'ai tant de chance et suis si fière de partager ma vie avec toi.

A Bernard, Merci d'être dans ma vie depuis plus de 20ans, tu as été et tu es pour moi un modèle dans bien des domaines et bien plus que ça même. Merci pour ta présence délicate, ta douceur, ta justesse, ta patience, ton regard objectif sur les choses. Merci pour tout ce que tu m'as apporté et permis de réaliser jusqu'alors.

A Michel, Merci d'avoir été là, merci pour tout ce que tu m'as apporté, pour m'avoir donné de si beaux souvenirs qui me permettent de si belles émotions quand je pense à toi.

A mon grand-père, Merci d'être là, de m'avoir soutenue dans mes études, de m'apprendre par ton expérience de la vie, dont tu peux être fier.

A mon frère, Merci pour tous ces bons moments partagés, je suis si fière de voir quel homme tu es devenu !

A ma marraine exceptionnelle, quelle chance j'ai d'être ta filleule. Tu as partagé tant de choses avec nous, tant de joies, de fêtes, de compétitions. Merci pour tous ces beaux moments que je garde à jamais en tête, merci de ce que tu m'apportes.

A ma Mamie, mes tantes, mes oncles, mes cousines, merci pour ces joies partagées ensemble depuis l'enfance, je suis fière d'être des vôtres. Mention spéciale aux Rigault pour tous ces souvenirs qui ont ponctué les beaux moments de mon enfance et qui me restent à jamais, Merci d'être à mes côtés.

A ma Belle-famille, tellement nombreuse que je n'aurais la place de vous citer un à un. Merci de m'avoir acceptée parmi vous il y a 8 ans. Vous êtes des gens formidables et comptez beaucoup pour moi. Merci pour ces moments toujours agréables et ressourçants, passés ensemble, votre bonne humeur, votre esprit de famille, votre cocon.

Au sport de haut niveau, à mes entraîneurs, à mes coéquipières de toujours. Aux belles valeurs que ce milieu transmet, à cette expérience de vie exceptionnelle que j'ai eu la chance de traverser.

A mes amis,

A Stéphanie et Marianne, que de souvenirs d'externat qui me font sourire (« l'écharpe et l'histo », Stéphanie tu te reconnaitras, « l'échancrure intercondylienne » pour Marianne, j'en ai d'autres...). Des fichages, des séances de révision, des fous rires, des joies, des peines, qui font la richesse de nos études. Merci d'avoir été là toutes ces années.

A Vanessa et Mariana, Merci pour votre présence, nos soirées, nos discussions à rallonge certainement très constructives, en tous cas agréables... Merci de m'accepter telle que je suis. Vous êtes des filles en or.

A mes co-internes, je vous souhaite le meilleur pour vos carrières et vos vies privées, vous le méritez. Ce fut un honneur d'apprendre avec vous.

Aux équipes de mes stages,

A Delphine, avec qui tout a commencé, à Sainte Lucie. Le premier pas dans ma vie d'interne ... Tu as confirmé ma passion pour ma spécialité, celle-ci ne m'a plus quittée. Merci de ce que tu m'as appris et apporté.

Aux médecins de Lenval que j'ai côtoyés (Professeur Askenazy, Dr Dor, Dr Battista, Dr De Georges, Susanne, Marie-Line, Dr Vesperini, Valérie, Nathalie, Arnaud, Diane, Louise-Émilie...) qui m'ont tant appris. Merci pour votre disponibilité, vos connaissances pointues, vos expériences cliniques et scientifiques passionnantes, vos conseils justes et honnêtes.

Aux équipes de Lenval (UPATD, UPAG, CMP du Parc, CPJA, MDA...) que j'ai eu la chance de côtoyer durant mon internat, et qui m'ont appris beaucoup de choses.

A Fanny, sans qui ce travail ne serait pas ce qu'il est. Merci de ton aide, de ta disponibilité, de ta bonne humeur, de tes explications si claires. Je te souhaite le meilleur dans ta nouvelle vie de maman et tout ce qui va avec !

A l'équipe du B1 bien sûr !

Un honneur d'avoir pu apprendre de vous. J'ai fait la rencontre de personnes formidables, que je n'oublierai pas. C'était un plaisir au quotidien de vous retrouver tous ces mois, Merci !

A l'équipe d'Interlude, un plaisir d'avoir travaillé à vos côtés ces quelques mois, quel beau travail vous faites auprès des patients. Merci sincèrement de ce que vous m'avez apporté.

Aux équipes de Pédopsychiatrie de Cannes et Grasse (UMPP, CMP).

Merci de votre accueil bienveillant. J'apprends beaucoup de vos expériences variées, de vos regards croisés sur les enfants, de vos qualités humaines.

A tous les enfants, adolescents, et à toutes les familles ayant participé au protocole, merci et bravo pour votre courage.

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION	17
II.	LES PSYCHOTROPES EN PEDOPSYCHIATRIE	19
	1. La psychopharmacologie chez l'enfant et l'adolescent	19
	2. Définition et indications	20
	3. Résistance et effets secondaires	25
III.	LA PHARMACOGENETIQUE	27
	1. Définition	27
	2. Histoire	29
	3. Le métabolisme des médicaments	30
	4. Polymorphismes génétiques	35
	5. CYP2D6 et médicaments psychotropes	40
IV.	CONTEXTE CLINIQUE : JUSTIFICATIF DE L'ETUDE	45
	1. Des prescriptions qui évoluent	45
	2. Mais une pharmacorésistance	46
	3. Une pharmacorésistance et des anomalies pharmacogénétiques	46
	4. Étude préliminaire	46
V.	ETUDE BIOMÉDICALE INTERVENTIONNELLE:	48
	« MEDECINE PERSONNALISÉE: RECHERCHE D'ANOMALIES PHARMACOGÉNÉTIQUES CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT AVEC PHARMACORESISTANCE AUX PSYCHOTROPES ».	
	1. La population	48
	2. Hypothèse principale	48
	3. Objectifs de l'étude	49
	4. Méthode employée	50
	5. Déroulement de l'étude	51

VI.	RESULTATS	56
	1. Description de la population	56
	2. Résultats sur l'objectif principal	59
	3. Résultats sur les objectifs secondaires	59
VII.	ILLUSTRATION CLINIQUE DE L'APPORT DE LA PHARMACOGENETIQUE EN PEDOPSYCHIATRIE: A propos d'un cas	66
	1. Histoire de la maladie	66
	2. Biographie, histoire de vie	67
	3. Antécédents	67
	4. Historique des traitements	67
	5. Clinique	67
	6. Résultats de l'analyse pharmacogénétique	68
	7. Adaptation thérapeutique et évolution clinique	68
	8. Discussion pour ce cas	69
VIII.	DISCUSSION	70
	1. A propos des résultats sur l'objectif principal	70
	2. A propos des résultats sur les objectifs secondaires	73
	3. Autres éléments de discussion	76
	4. Quelles perspectives ?	76
IX.	CONCLUSION	78
X.	BIBLIOGRAPHIE	79
XI.	TABLE DES ANNEXES	87
XII.	PUBLICATION	94
XIII.	SERMENT D'HIPPOCRATE	110
XIV.	RÉSUMÉ	111

I. INTRODUCTION

Les enfants ou adolescents présentant des troubles psychiatriques, nécessitent parfois un traitement pharmacologique.

Le taux de prescription des psychotropes en pédopsychiatrie ne cesse d'augmenter, cependant, certains patients présentent une réelle pharmacorésistance à ces traitements impliquant souvent une polythérapie, les exposant à des effets secondaires et des prises en charges hospitalières ou ambulatoires plus longues.

Les psychotropes sont majoritairement métabolisés au niveau hépatique, et pour un grand nombre, par la sous unité *CYP2D6* du Cytochrome *P450*.

Une anomalie de cette sous unité impliquera donc un trouble de la métabolisation de ces traitements (inefficacité ou effets secondaires).

De multiples études ont démontré le lien entre pharmacogénétique et efficacité des traitements. Dans notre spécialité, peu de travaux de recherche ont été effectués dans ce sens. Une étude préliminaire a été réalisée au SUPEA de Nice, sur un effectif restreint, afin de rechercher des anomalies du cytochrome *P4502D6* chez les enfants et adolescents présentant une pathologie psychiatrique pharmaco-résistante, 56% de cette population présentaient une anomalie du métabolisme du *CYP2D6*.

Une étude biomédicale interventionnelle prospective au sein d'une population d'enfants et adolescents de plus grande ampleur a ainsi été réalisée au Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent de Nice afin de rechercher un lien entre pharmacorésistance aux psychotropes et anomalies pharmacogénétiques du *CYP2D6*.

La première partie de ce travail présente les psychotropes et leurs particularités de prescription dans notre spécialité. Nous aborderons ensuite le domaine de la pharmacogénétique et son implication en pédopsychiatrie. Nous poursuivrons en explorant le contexte clinique de la prescription des psychotropes et de la pharmacorésistance, appuyé sur les études préliminaires, justifiant notre projet de recherche.

La deuxième partie de ce travail expose le protocole de l'étude réalisée au sein du service universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent de Nice. Il y sera détaillé la méthodologie utilisée et exposé les principaux résultats. Ce protocole a d'ailleurs fait l'objet d'une publication.

Un cas clinique sera présenté afin d'illustrer l'apport de la pharmacogénétique dans notre spécialité.

Les résultats de ce travail seront ensuite discutés avec les données actuelles de la littérature afin de mieux appréhender leur contenu, leur implication dans la prise en charge de nos patients et les orientations possibles pour les recherches futures.

Enfin, une conclusion sera proposée, pour clore ce travail.

II. LES PSYCHOTROPES

1. La psychopharmacologie chez l'enfant et l'adolescent : (1)

L'introduction des traitements médicamenteux en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent s'est faite de trois façons au moins d'après Taylor (2).

La plus grande part de cette introduction revient au hasard. Comme dans la population adulte, l'introduction de psychotropes en pédopsychiatrie résulte de l'observation clinique non préméditée de leurs effets thérapeutiques, alors qu'ils étaient utilisés dans d'autres indications. Nous citerons l'exemple le plus célèbre, celui des amphétamines, maintenant couramment utilisé dans le traitement du TDAH. En 1937, Bradley publie l'observation suivante : utilisant la benzédrine pour soulager les maux de tête survenant après une ponction lombaire, il remarque que, sous l'influence du traitement, les enfants se montrent moins agités, moins opposants, moins « neurotiques » (3).

Après cette observation, l'auteur publiera les premières études sur l'utilisation des amphétamines dans le traitement des troubles du comportement de l'enfant (4).

Dans cette même rubrique nous pouvons citer l'utilisation des médicaments anti convulsivants dans les années 50, pour le traitement des troubles du comportement chez les enfants présentant des anomalies à l'EEG non spécifiques (5).

D'autres molécules ont été introduites en population pédiatrique directement à partir de leur utilisation et de leurs indications dans les troubles mentaux de l'adulte. C'est le cas des neuroleptiques, utilisés dès les années 50 dans le traitement des enfants « sévèrement perturbés » (6), (7).

De même, après la reconnaissance, dans les années 70, de l'existence d'authentiques troubles dépressifs chez l'enfant et l'adolescent, les antidépresseurs sont apparus indiqués dans cette population.

Enfin, plus récemment, d'autres essais médicamenteux ont été réalisés sur la base des résultats de recherches ayant mis en évidence des perturbations neuro chimiques associées à certains troubles mentaux de l'enfant.

Si les traitements médicamenteux apparaissent relativement précocement dans l'histoire de la psychiatrie de l'enfant, leur utilisation a longtemps reposé sur des données purement empiriques. Les premières études de Bradley ont été plusieurs fois répliquées entre 1937 et 1970, mais ce n'est qu'à partir de cette date que les recherches ont permis de préciser les indications spécifiques des psychostimulants, leurs effets et leurs paramètres

pharmacocinétiques. Dans le même ordre d'idée, les publications sur l'utilité des traitements neuroleptiques dans cette spécialité furent nombreuses entre 1953 et la fin des années soixante mais elles portaient toutes sur des groupes très hétérogènes de patients, étudiés de façon sommaire (8).

En fait il faudra attendre les années 90 et les travaux de Campbell et son équipe pour que se précisent les indications des neuroleptiques dans les troubles mentaux de l'enfant et que soient analysés leurs effets secondaires à court et long terme (9).

2. Définition et indications : (1), (10)

a. *Qu'est-ce que les psychotropes :*

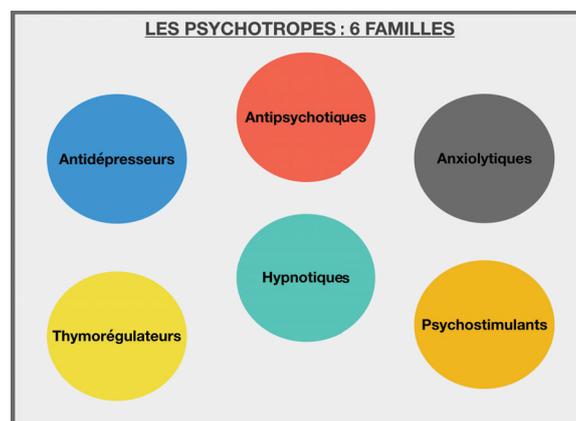
En 1957, Delay définit les psychotropes comme : « des substances chimiques naturelles ou artificielles, qui ont un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui sont susceptibles de modifier l'activité mentale, sans préjuger de la nature de cette modification » (11).

La classification anglo-américaine retient « les substances qui modifient les sensations, l'humeur, la conscience et d'autres dimensions psychologiques et comportementales ».

La même année, Delay et Deniker proposent une classification, fondée sur le « tonus mental » établie par Janet, où interviennent comme éléments constituants et toujours en remaniement, la vigilance et l'humeur (12). Elle permet de distinguer :

- Des substances sédatives ou « psycholeptiques » : hypnotiques, anxiolytiques et neuroleptiques, régulateurs de l'humeur.
- Des composés qui élèvent le tonus mental ou « psychoanaleptiques » : thymoanaleptiques ou antidépresseurs et les stimulants de la vigilance nooanaleptiques
- Des perturbateurs de l'activité mentale ou « psychodysleptiques » entraînant une distorsion du tonus mental

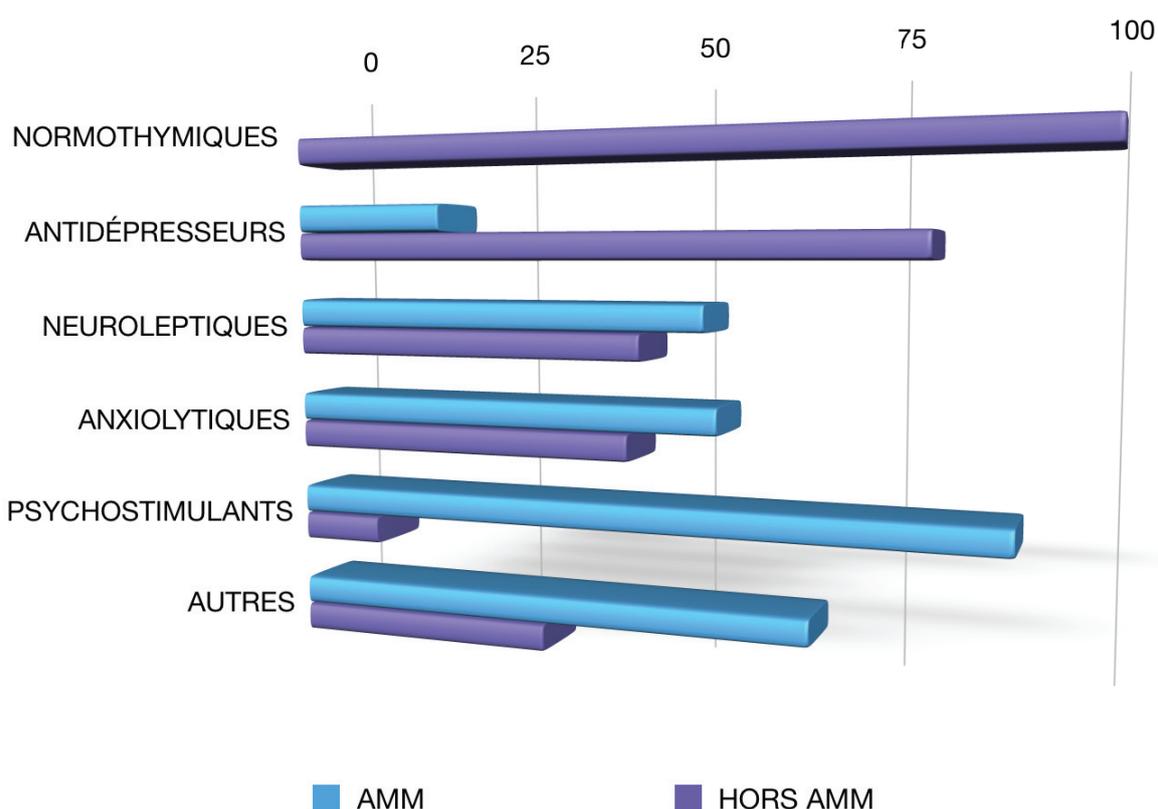
Globalement, les psychotropes regroupent 6 classes thérapeutiques différentes :



b. Les indications des psychotropes en psychiatrie de l'enfant :

La place des médicaments psychotropes dans le traitement des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent a certes profondément évolué au cours de ces dernières décennies. Il n'en demeure pas moins que le nombre de médicaments psychotropes disposant d'une autorisation de mise sur le marché, ou AMM, chez l'enfant et l'adolescent reste très limité, impliquant souvent des prescriptions hors AMM qui dépendent souvent de l'expérience de chaque clinicien (13), (14). Les prescriptions hors AMM sont représentées en violet dans le graphique suivant. SERREAU R et al mettent en évidence que globalement plus de 50% des prescriptions sont réalisées hors AMM en pédopsychiatrie (15).

Figure 1 : graphique représentant la proportion de prescriptions de psychotropes hors AMM chez l'enfant. (15)



- Les antidépresseurs :

Au niveau des traitements antidépresseurs, 5 molécules ont une AMM chez l'enfant et l'adolescent, mais seul un antidépresseur type ISRS a une AMM pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés à partir de 8 ans, il s'agit de la fluoxétine (16), (17), (Tableau 1).

Deux ISRS ont une AMM dans le trouble obsessionnel compulsif : Sertraline, Fluvoxamine
 Les antidépresseurs tricycliques sont déconseillés dans le traitement de la dépression mais trois d'entre eux (Amitriptyline, Clomipramine et Imipramine) ont l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'énurésie de l'enfant à partir de 6 ans (17).

Tableau 1 : Récapitulatif des antidépresseurs ayant une AMM chez l'enfant et l'adolescent :
 (16), (17), (18)

Antidépresseurs	AMM enfant	AMM adolescent (> 15ans)
Sertraline (e.g ZOLOFT®) (ISRS)	≥ 6 ans : Trouble obsessionnel compulsif	
Fluoxétine (e.g PROZAC®) (ISRS)	≥ 8 ans : Épisode dépressif caractérisé	
Amitryptilline (e.g LAROXYL®)	≥ 6ans : Énurésie nocturne	
Clomipramine (e.g ANAFRANIL®)	>10ans : Troubles obsessionnels compulsifs ≥ 6ans : Énurésie fonctionnelle	
Imipramine (e.g TOFRANIL®)	≥ 6ans : Énurésie fonctionnelle	

- Les antipsychotiques (AP) :

Les AP sont autorisés pour le traitement de maladies psychiatriques comme la schizophrénie et le trouble bipolaire, ainsi que pour les troubles du comportement et l'autisme.

Néanmoins, seulement un AP atypique (ou de 2^{ème} génération) a une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) chez l'enfant en France, il s'agit de la Risperidone (Tableau 2). Chez l'adolescent, l'aripiprazole, et la clozapine ont également une AMM (16), (17), (Tableau 1).

De manière plus générale,

- Pour les états psychotiques aigus : seulement la Loxapine a l'AMM, à partir de 15ans
- Pour les états psychotiques chroniques, ou la schizophrénie : l'Aripiprazole à partir de 15ans, la Loxapine à partir de 15 ans (AP typique), et la Clozapine dans la schizophrénie résistante à partir de 16 ans.
- Pour le trouble bipolaire : seulement l'Aripiprazole a l'AMM, à partir de 13ans.

Le reste des AMM se concentre sur les troubles du comportement : Tiapride dès 3 ans, Sulpiride dès 6 ans, Pipampérone dès 5 ans, Halopéridol et Chlorpromazine dès 3 ans , Cyamemazine dès 3ans, Lévomépromazine dès 3 ans , Propericiazine dès 3ans , Risperidone dès 5 ans (rappel : le seul AP atypique autorisé chez l'enfant) (17).

Tableau 2 : Récapitulatif des neuroleptiques avec une AMM chez l'enfant et /ou l'adolescent : (17), (18)

Neuroleptiques	Génération	AMM Enfant	AMM adolescent (>15ans)
Risperidone (e.g RISPERDAL®)	2 ^{ème}	≥ 5ans: Trouble des conduites, trouble du comportement avec retard mental diagnostiqué	
Aripiprazole (e.g ABILIFY®)	2 ^{ème}		≥ 15 ans: schizophrénie ≥ 13 ans: épisode maniaque du trouble bipolaire de type I
Clozapine (e.g LEPONEX®)	2 ^{ème}		≥ 16 ans : Schizophrénie résistante
Loxapine (e.g LOXAPAC®)	1 ^{ère}		≥ 15ans: états psychotiques aigus et chroniques, état d'agitation, anxiété associée à des troubles psychotiques
Cyamémazine (e.g TERCIAN ®)	1 ^{ère}	>3ans: troubles graves du comportement	
Halopéridol (e.g HALDOL®)	1 ^{ère}	≥ 6ans: agressivité sévère persistante, enfants atteints d'autisme ou de troubles envahissants du développement. ≥ 10ans: syndrome de Gilles de la Tourette.	≥ 13ans: schizophrénie résistante
Lévomépromazine (e.g NOZINAN®)	1 ^{ère}	>3ans: troubles graves du comportement	
Sulpiride (e.g DOGMATIL®, SYNEDIL®, AIGLONYL®)	1 ^{ère}	> 6ans: Troubles graves du comportement	
Chlorpromazine (e.g LARGACTIL®)	1 ^{ère}	>3ans: troubles graves du comportement	
Pimozide (e.g ORAP®)	1 ^{ère}	>6ans: troubles graves du comportement, syndrome de Gilles de la Tourette	
Propériciazine (e.g NEULEPTIL®)	1 ^{ère}	>3ans: troubles graves du comportement	
Pipampérone (e.g DIPIPERON®)	1 ^{ère}	≥ 5ans: troubles du comportement	
Tiapride (e.g TIAPRIDALI®, EQUILIUM®, TIAPRIDE®)	1 ^{ère}	>3ans: maladie de Gilles de la Tourette	

Concernant les autres psychotropes :

- Les anxiolytiques :

5 molécules ont une AMM chez l'enfant à partir de 6 ans pour l'anxiété (lorazépam, bromazépam, alprazolam, prazépam, clorazépate dipotassique) et 1 molécule à partir de 3ans pour les insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperéveil (hydroxyzine). (Tableau 3)
Ces prescriptions sont à éviter le plus possible compte tenu de leurs effets secondaires (addiction, retentissement cognitif, sédation et vertiges...) et du risque d'effets paradoxaux (10 à 23%): désinhibition, troubles du caractère et actes impulsifs et agressifs, symptômes psychotiques (17), (19), (20), (21).

Tableau 3 : Récapitulatif des anxiolytiques ayant une AMM chez l'enfant et l'adolescent (17) :

Anxiolytiques	AMM
Clorazépate dipotassique (e.g Tranxène®)	≥ 6ans : Anxiété
Prazepam (e.g Lysanxia®)	≥ 6ans : Anxiété
Alprazolam (e.g Xanax®)	≥ 6ans: Anxiété
Bromazepam (e.g Lexomil®)	≥ 6ans: Anxiété
Lorazepam (e.g Temesta®)	≥ 6ans: Anxiété
Hydroxyzine (e.g Atarax®)	> 3ans: Insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperéveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher.)

- Les hypnotiques :

1 seule molécule à l'AMM chez l'enfant et l'adolescent à partir de 3ans, dans le trouble du sommeil, après échec des mesures comportementales seules: l'Alimemazine (17).

- Les psychostimulants :

Le seul psychostimulant ayant une AMM en France est le méthylphénidate, un agoniste dopaminergique indiqué dans le Trouble Déficit de l'Attention/ Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant à partir de 6 ans, après échec des mesures correctives et d'une psychothérapie seules. (17).

- Les thymorégulateurs :

Le lithium (e.g Téralithe®) a une indication chez l'adolescent de plus de 16ans, en prévention des rechutes des troubles bipolaires et des états schizoaffectifs intermittents, ou en traitement curatif des états d'excitation maniaques ou hypomaniaques.

Aucun autre thymorégulateur n'a d'indication dans la population pédiatrique (17).

3. Résistance et effets secondaires :

a. Effets secondaires :

Dans le contexte pédiatrique, le profil de tolérance de ces molécules reste insuffisamment étudié, or il est admis que la population pédiatrique présente une particulière fragilité avec des effets indésirables fréquents ,(17).

Les données récentes de la littérature française et internationale ont mis en évidence de nombreux effets indésirables chez l'enfant sous antipsychotiques de seconde génération (22), notamment neuromusculaires (23) (syndrome parkinsonien (24), akathisie (25), dystonies aiguës et tardives (26), (27), syndrome malin (28), catatonie (29)).

Ces molécules induisent également des troubles métaboliques, une prise pondérale, et une insulino-résistance (30), (31), (32), (33), (34), qui contribuent à des complications cardiovasculaires impliquant une forte morbidité (35).

La somnolence et la sédation sont fréquemment décrites (36), avec notamment un retentissement sur les capacités scolaires. Des troubles hormonaux ont également été cités, notamment dans une revue de la littérature récente sur la période de 1965 à 2008, où des auteurs ont relevé que tous les antipsychotiques conduisaient à une augmentation du taux de prolactine entre 4 et 8 semaines. Cela impliquait des menstruations irrégulières, une aménorrhée, une gynécomastie, et une galactorrhée (37).

Une étude observationnelle de Staller J. portant sur 50 enfants, exposés à un antipsychotique de seconde génération sur 22 mois a souligné les conséquences à long terme notamment en termes d'ostéoporose et d'infertilité (38). Le risque d'ostéoporose chez l'enfant a été soulevé dans d'autres études (39), expliqué par le déficit en 25hydroxy vitamine D observé sous psychotropes. Une méta analyse a pu mettre en évidence des profils d'effets secondaires différents selon les molécules utilisées (40). En effet, la prise pondérale est plus marquée sous Olanzapine que sous Aripiprazole ou Risperidone. Les augmentations du taux de cholestérol et de triglycérides plasmatiques sont significativement plus importantes sous Olanzapine (40).

Une étude du SUPEA de Nice multicentrique (15 centres en France) prospective, ETAPE, s'est intéressée à évaluer l'incidence des événements indésirables (EI) en population pédiatrique naïve traitée par antipsychotiques de première et seconde générations (41).

b. Pharmacorésistance :

La résistance aux psychotropes est définie comme l'échec d'au moins deux traitements adaptés à dose efficace et d'une durée suffisante (Agence Européenne du Médicament) (13), (42), (43), (44), (45), (46), (47).

Pour la schizophrénie de l'adulte, Suzuki et al. 2012 propose la définition de l'échec d'au moins deux antipsychotiques à une dose équivalent à la chlorpromazine de ≥ 600 mg/j et d'une durée de 6 semaines consécutives (45).

Pour la dépression, on parle d'une résistance en cas d'échec de deux traitements AD de classes différentes à dose efficace et d'une durée suffisante de 4 à 8 semaines (43), (48).

En pédopsychiatrie, il n'existe à ce jour, pas de définition précise de la pharmaco résistance.

III. LA PHARMACOGENETIQUE

1. Définition : (49)

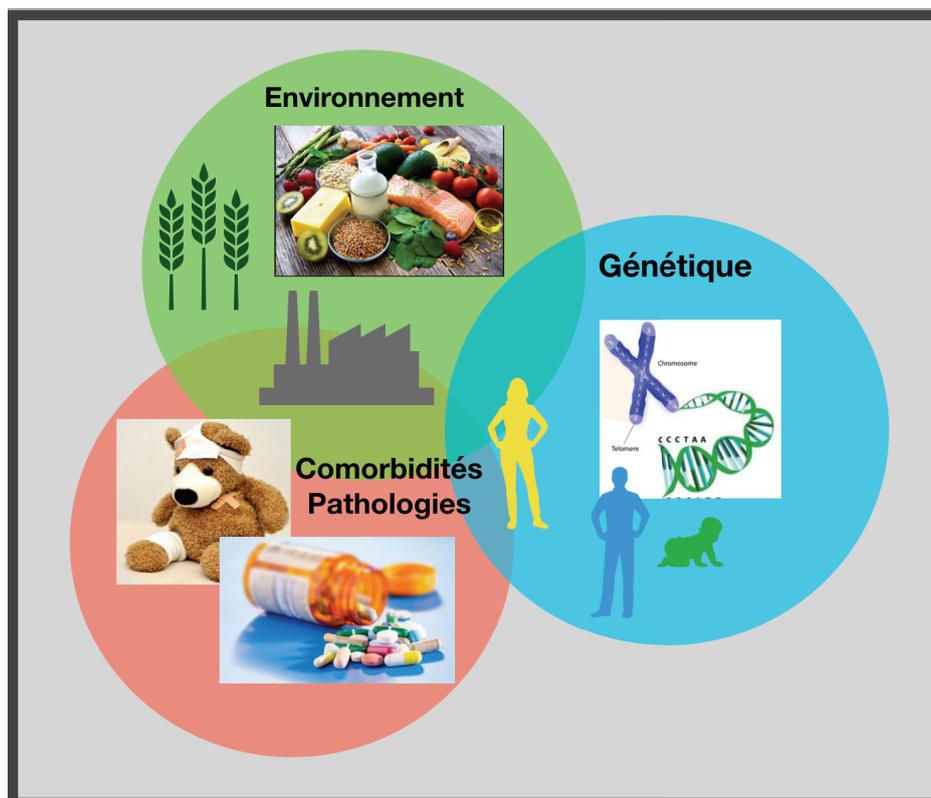
La pharmacogénétique est l'étude de l'influence de la variabilité physiologique de notre génome sur la réponse aux médicaments. Elle vise, par l'identification de séquences variables de notre génome, à identifier des sujets non répondeurs à certains médicaments, et des sujets à risque de développer des effets indésirables afin d'adapter au mieux la posologie de certains médicaments à chaque individu.

Notre génome varie d'environ 3 à 8 millions de bases sur un total de 3 milliards entre chaque individu.

La variabilité interindividuelle de notre génome peut être liée à plusieurs causes :

- Des facteurs environnementaux
- Des facteurs génétiques
- Des comorbidités ou pathologies

Figure 2 : variabilité individuelle du génome : les causes



Cette variation physiologique de séquence de notre génome implique une notion primordiale : tous nos gènes sont polymorphes (présence de polymorphismes génétiques).

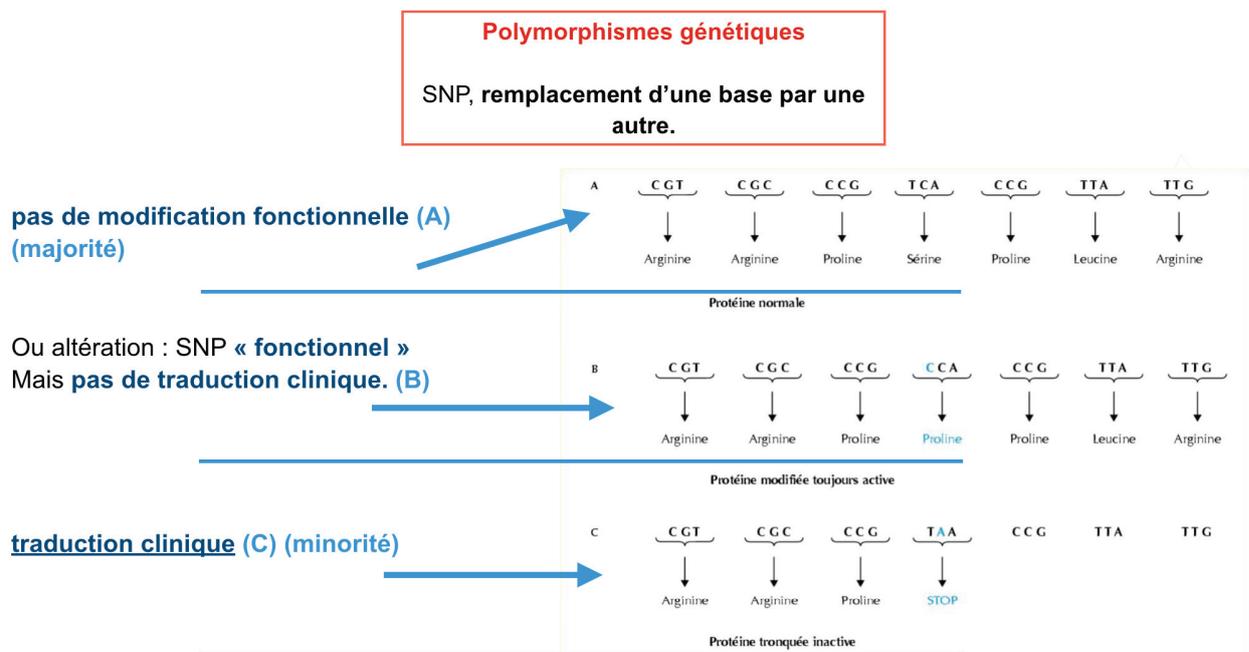
La plupart de ces variations de séquences consiste, en une position donnée, par le remplacement d'une base par une autre, on parle de « single nucleotide polymorphism » ou « SNP ». Plus rarement, on peut observer des délétions d'une base ou des insertions d'une ou plusieurs base(s). (49)

Heureusement, l'immense majorité de ces SNP n'entraîne pas de modification fonctionnelle : panel A de la figure 3. Mais dans un faible nombre de cas, un ou plusieurs SNP peuvent altérer le niveau d'expression de la protéine ou son activité : panels B et C de la Figure 3.

Le SNP dit « fonctionnel » n'aura pas pour autant une traduction clinique (panel B).

Seule une faible minorité des polymorphismes fonctionnels a une réelle traduction clinique (panel C) (49).

Figure 3 : Polymorphismes génétiques et SNP (49)

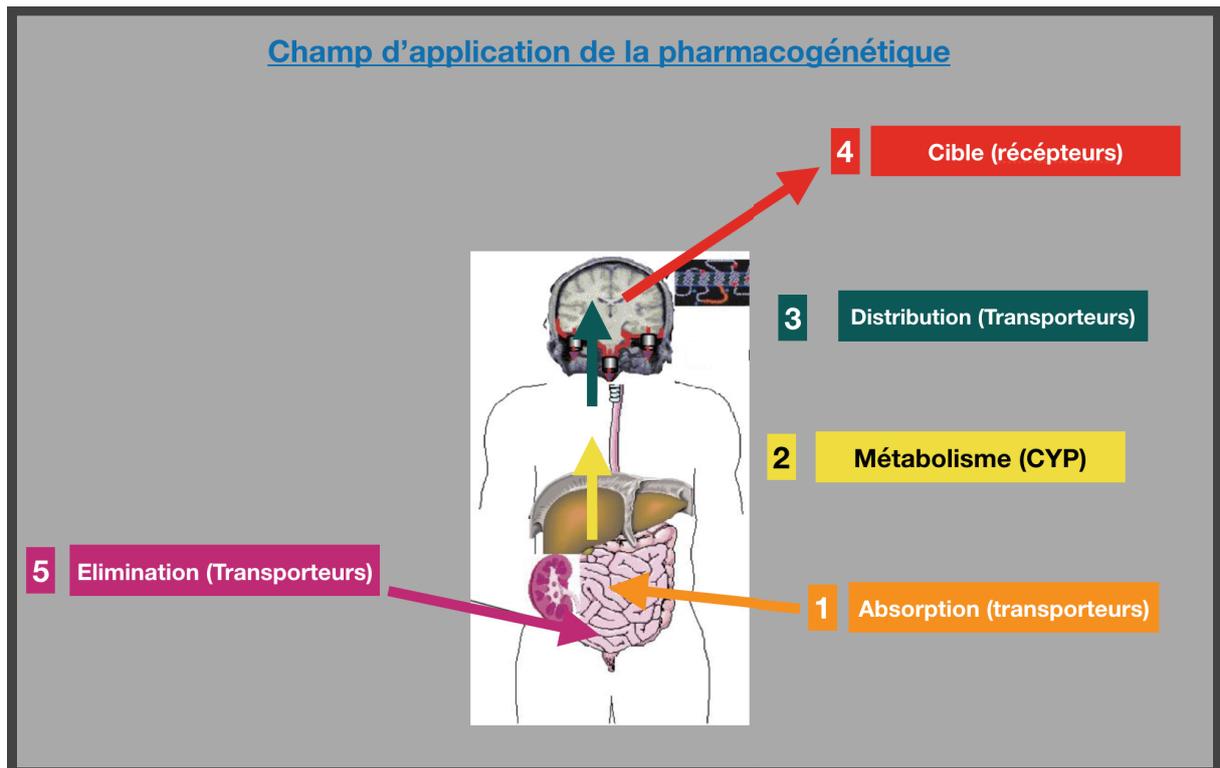


Historiquement, la pharmacogénétique s'est focalisée sur des protéines intervenant dans l'absorption, le métabolisme (particulièrement les enzymes du métabolisme des médicaments) et l'élimination de certains médicaments. En effet, c'est en mesurant des concentrations circulantes de médicaments que l'on a découvert l'existence de métaboliseurs lents. C'est pourquoi la pharmacogénétique a longtemps été associée aux modifications génétiquement déterminées de la pharmacocinétique des médicaments. Mais par la suite, avec la découverte de millions de SNP couvrant l'ensemble de notre génome, cette discipline s'est étendue aux

gènes représentant la cible des médicaments (récepteurs, canaux...) ainsi qu'aux protéines assurant la transduction du signal (protéines G, kinases, phosphatases...). (49)

Ce nouveau tournant a permis de montrer le rôle de cette spécialité en tant qu'outil diagnostique et pronostique dans le cadre de la prise en charge thérapeutique des patients (49).

Figure 4 : Champ d'application de la pharmacogénétique, schéma de la métabolisation, (49)



2. Histoire :

La notion de pharmacogénétique est apparue au milieu du siècle dernier. Dans les années 1950, les anesthésistes décrivent des cas de curarisation anormalement prolongée suite à l'administration de succinylcholine. C'est en 1953 que le phénotype « d'acétyleur lent » de l'isoniazide a été pour la première fois décrit (50), puis associé à une augmentation de la neurotoxicité de cet antituberculeux.

Dans les années 1950, furent successivement décrits des syndromes particuliers que l'on rattache à des déficits constitutionnels en différentes protéines (glucose 6 phosphate déshydrogénase et anémie hémolytique aux dérivés de la quinine) (50).

Puis dans les années 1960, des médecins ont observé des effets indésirables avec certains médicaments qui étaient associés à des concentrations circulantes très élevées de ces molécules.

C'est en observant que certains sujets éliminent lentement des médicaments spécifiques que l'on a découvert progressivement les enzymes du métabolisme des médicaments et en particulier les CYP (50), (51), (52), (53).

Ces phénotypes de métaboliseurs lents étaient déjà rattachés à des modifications d'ordre génétique de par leur mode de transmission mendélien. Puis l'avancée des techniques de biologie moléculaire permet dans les années '90 de localiser précisément ces gènes et d'en caractériser la séquence permettant la découverte des mutations responsables des phénotypes de métaboliseur lent. Avec la progression de la technologie, le séquençage des gènes peut se démocratiser (53), (54), (55).

C'est au début du siècle que la séquence du génome humain s'est achevée. Découvrant que l'espèce humaine disposait d'un nombre limité de gènes (de l'ordre de 30 000), et qu'il existait une variabilité physiologique de séquence de notre génome d'un sujet à l'autre (49),(56).

3. Le métabolisme des médicaments (57), (58):

Le métabolisme d'un médicament correspond à la transformation par réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs composés, appelé(s) « métabolites », qui peuvent être actifs pharmacologiquement, inactifs ou même parfois toxiques. (59).

Le métabolisme est une des phases de l'élimination d'un médicament : les différentes étapes du métabolisme conduisent à la formation de substances hydrosolubles plus facilement éliminées par les milieux aqueux (urines, bile, salive ou sueur) (59).

Il est important de noter que le métabolisme des médicaments n'aboutit pas forcément à son inactivation. Ainsi les prodrogues inactives pharmacologiquement sont rapidement métabolisées en métabolites actifs pharmacologiquement.

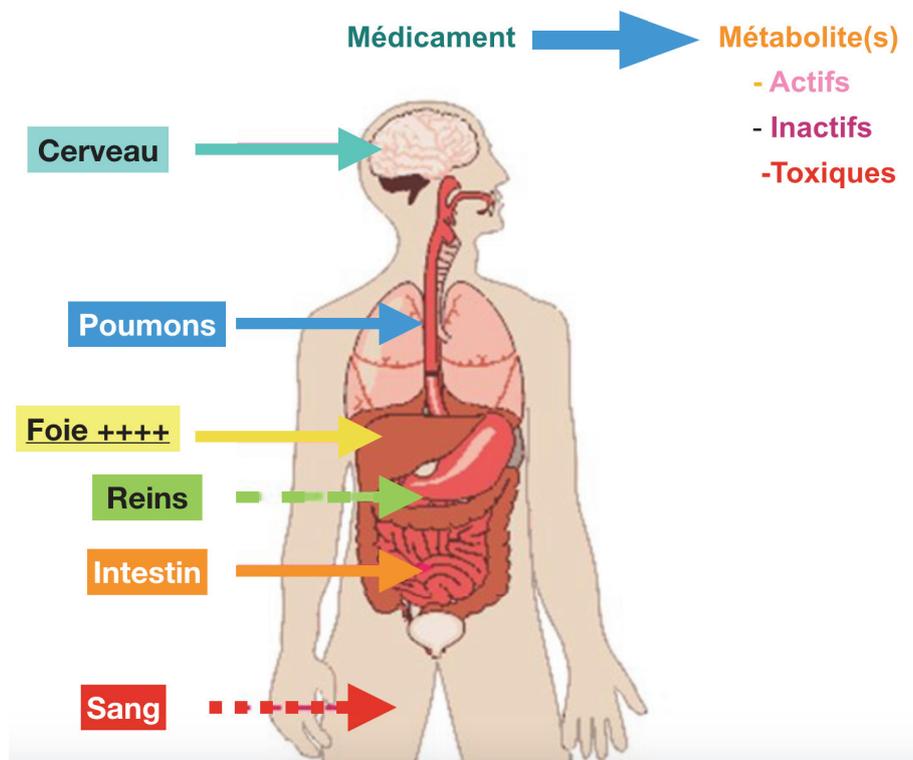
De nombreux tissus peuvent réaliser le métabolisme des médicaments : foie, rein, poumon, intestin... Le principal site étant le foie, car les hépatocytes y sont riches en enzymes (59), (60), (Figure 5).

Après administration, les médicaments doivent pénétrer dans le compartiment vasculaire pour atteindre leur cible, en franchissant la barrière intestinale, au niveau de laquelle il existe des transporteurs destinés à les expulser (Phase 0 du métabolisme, représentée par exemple par la P-glycoprotéine (P-gp)). Le métabolisme est ensuite essentiellement hépatique et les

enzymes qui participent à la biotransformation des médicaments sont schématiquement divisées en deux groupes selon les deux phases du métabolisme. Vient ensuite la phase d'élimination de ces molécules, principalement rénale (59), (60), (figure 4).

Ainsi le devenir du médicament dépend :
De l'absorption intestinale de la molécule
De sa distribution dans l'organe cible
Du métabolisme (souvent hépatique) de ce traitement
De l'élimination de ce traitement

Figure 5 : site de métabolisme des médicaments (61)



On distingue donc 2 grandes phases dans le métabolisme des médicaments (60) représentées par :

- Les réactions de phase I (Figure 6)
- Les réactions de phase II (Figure 6)

Les enzymes de phase I sont des enzymes de fonctionnalisation rendant les molécules plus polaires. Les enzymes de la superfamille des cytochromes P450 catalysent la grande majorité de ces réactions de phase I.

La *phase I* est une étape d'oxydation des médicaments qui conduit à la formation de métabolites, qui peuvent être éliminés directement s'ils ont atteint un degré d'hydro solubilité suffisant, ou poursuivre les processus de métabolisation par la phase II. Certains médicaments peuvent subir immédiatement la phase II.

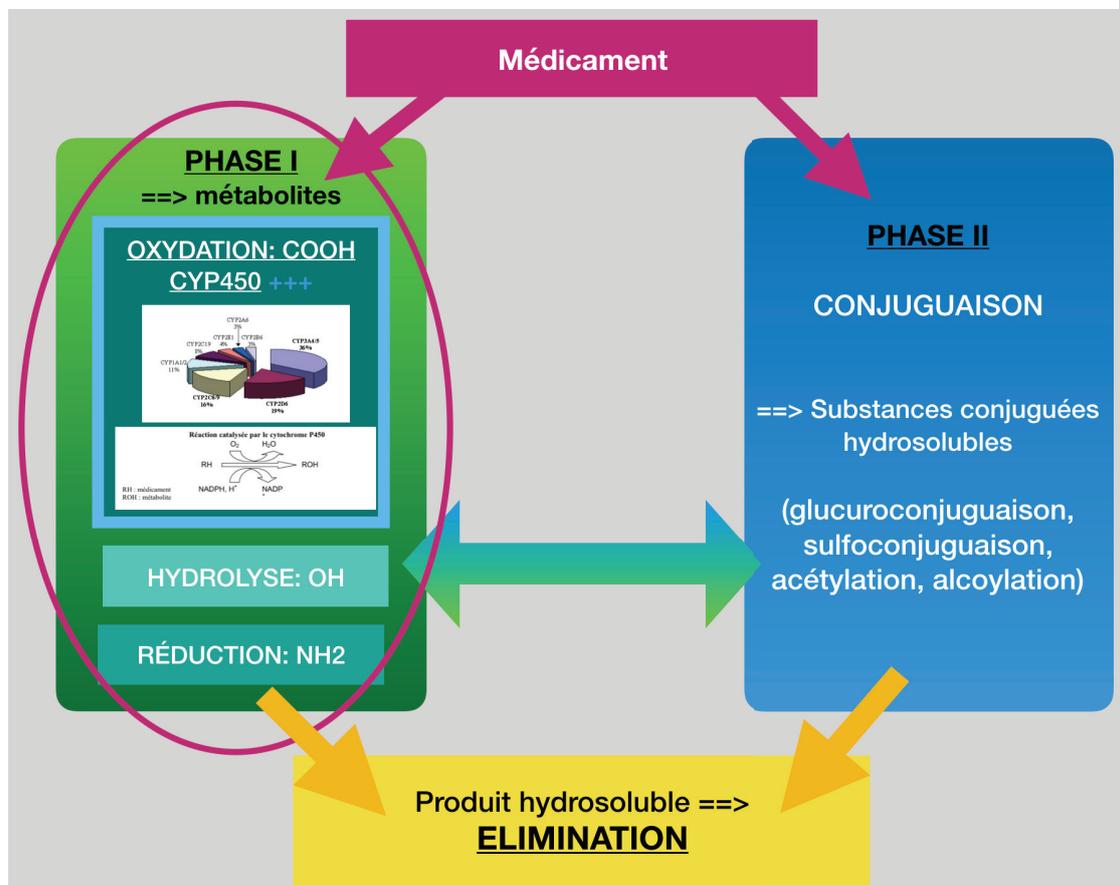
Les réactions de phase I sont des réactions :

- D'oxydation : qui impliquent des mono-oxygénases telles que le cytochrome *P450*. Elles ont essentiellement lieu au niveau hépatique.
- De réduction moins fréquentes
- D'hydrolyse : qui ont lieu au niveau des organes (rein, foie, intestin, poumon) mais aussi au niveau du plasma.

La *phase II* est une phase de conjugaison qui aboutit à la formation de substances conjuguées, hydrosolubles et facilement éliminées par les urines ou la bile.

Nous nous intéresserons ici aux réactions de phase I et particulièrement aux réactions d'oxydation qui sont catalysées, pour la plupart, par les **enzymes de la superfamille des cytochromes P450**.

Figure 6 : Schéma du métabolisme, phase I et II :

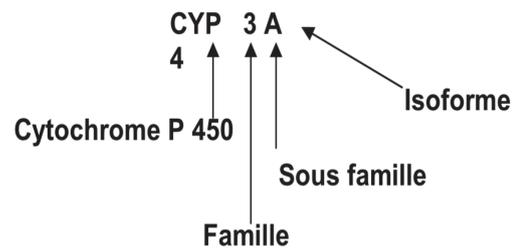


- Le cytochrome P450 = CYP

Les cytochromes *P450* sont des hémoprotéines exprimées dans différents organes et impliquées dans le métabolisme, notamment au niveau hépatique, qui catalysent des réactions d'oxydation, donc des réactions de phase I comme vues précédemment, nécessitant de l'oxygène et du NADPH. Les cytochromes *P450* sont présents dans le foie mais aussi dans l'intestin, le rein, le poumon (62), (63).

Ils sont répartis en une vingtaine de familles (e.g. *CYP1*, *CYP2*, *CYP3* et *CYP4*). On distingue également des sous-familles (e.g. *CYP1A*, *CYP2D*) avec des isoenzymes (e.g. *CYP3A4*, *CYP2D6*, *CYP1A2*) (60), (64).

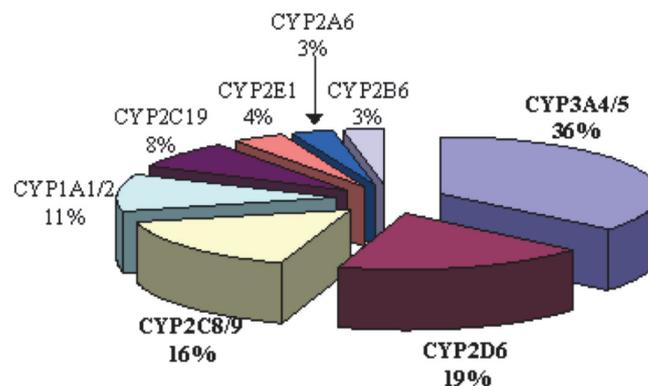
Nomenclature du cytochrome P450 :



Les iso enzymes les plus impliquées dans le métabolisme des médicaments chez l'Homme sont les CYP 3A4/5(36%), CYP 2D6(19%), CYP 2C8/9(16%), CYP1A2 (11%), CYP 2C19 (8%).

Les données soulignées représentent les iso enzymes les plus impliqués dans la variabilité de la réponse aux médicaments en psychiatrie (65), (66), (67).

Figure 7 : Répartition des médicaments métabolisés par les différentes isoenzymes (57)



Ces iso enzymes peuvent être inhibées ou induites par des médicaments ou des aliments ce qui peut provoquer des interactions médicamenteuses (65).

- L'induction enzymatique : (65), (67)

Certains substrats, inducteurs enzymatiques, sont capables d'augmenter la synthèse des cytochromes *P450* et par conséquent leur activité enzymatique. On parle d'induction enzymatique.

L'effet inducteur est peu spécifique. Un inducteur peut augmenter la synthèse et l'activité enzymatique d'une ou plusieurs isoformes des CYP, par exemple le phénobarbital induit la synthèse des CYP3A et CYP2D6, la rifampicine est un inducteur des CYP3A et 2C9.

L'effet inducteur se manifeste :

- *sur le propre métabolisme de l'inducteur* : on parle d'*auto-induction*, le métabolisme de l'inducteur est augmenté, la posologie devra être secondairement ajustée
- *sur d'autres médicaments en cas de co-administration* : le métabolisme d'autres médicaments métabolisés par le ou les CYP induits est augmenté, ce qui se traduit le plus souvent par une diminution de la concentration plasmatique du produit actif et une diminution de sa demi-vie d'où une diminution d'activité du médicament.

Le phénomène d'induction a généralement pour conséquence de diminuer l'activité du médicament en réduisant sa durée de vie dans l'organisme.

- [L'inhibition enzymatique](#) : (67),(58)

L'inhibition des cytochromes P450 par certains médicaments ou aliments dits inhibiteurs enzymatiques est un autre facteur de variation du métabolisme. L'inhibition est le plus souvent compétitive et se manifeste rapidement avec une augmentation de la concentration plasmatique et de la demi-vie du médicament et un risque accru de toxicité. L'inhibition enzymatique est fréquemment à l'origine d'interactions médicamenteuses.

Les conséquences cliniques de l'inhibition du métabolisme des médicaments sont :

- Une **augmentation de la concentration de produit actif** et une **augmentation de la durée de l'effet thérapeutique** avec un risque de **toxicité** si la formation de métabolites **inactifs** est **ralentie** par l'inhibition enzymatique. C'est le cas le plus fréquent.
- Une **diminution de l'effet thérapeutique** si l'inhibition conduit à une **diminution** de la formation de métabolites **actifs**.

- [Les particularités de la pharmacologie pédiatrique](#) : (1)

Les différentes étapes de la pharmacocinétique se modifient progressivement au cours du développement de manière indépendante et continue.

Le métabolisme d'un médicament présente d'importantes variabilités interindividuelles liées à l'âge également. Les réactions de phase 1 vues précédemment sont immatures à la naissance, ces réactions sont plus actives que chez l'adulte jusqu'à l'âge de 2-3ans (maturation enzymatique des cytochromes liée à l'âge) puis vont diminuer progressivement pour atteindre des valeurs adultes aux alentours de la puberté (1).

4. Polymorphismes génétiques

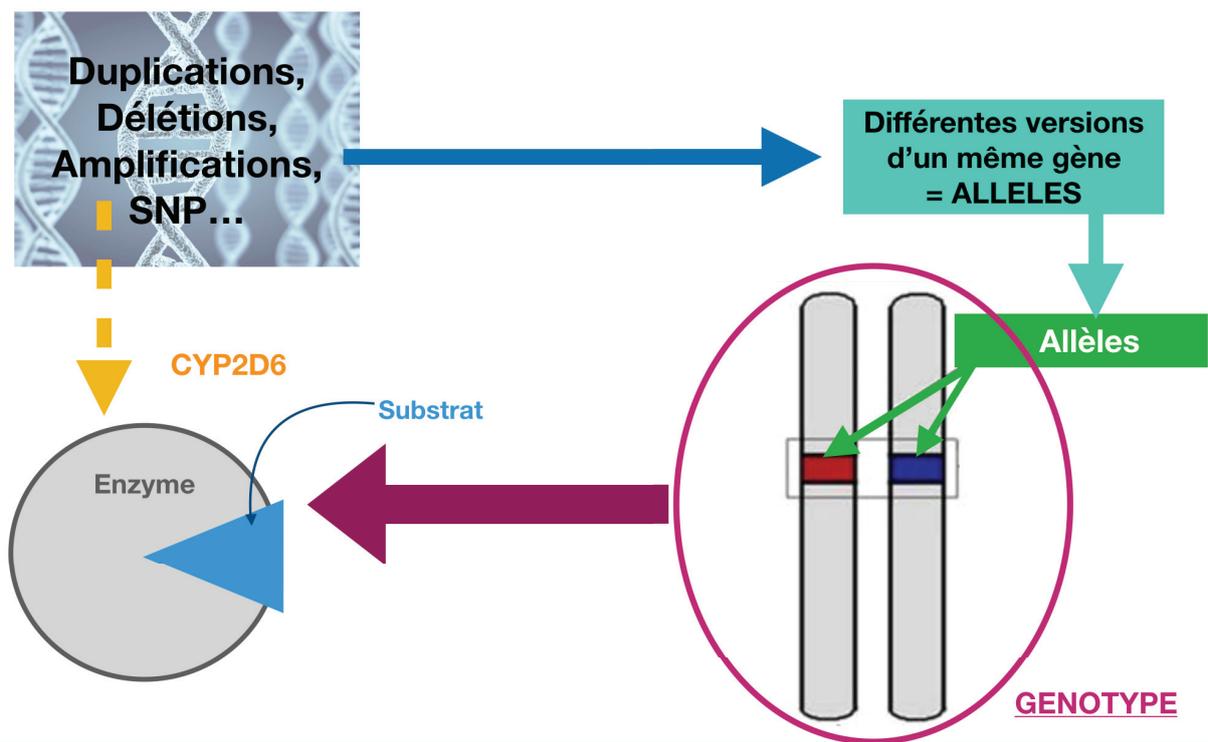
L'activité de certaines voies métaboliques est contrôlée génétiquement. Dans ce cas l'efficacité du métabolisme varie selon les individus : exemple : l'acétylation a une vitesse différente chez les acétyleurs lents ou rapides.

De même, l'activité de nombreux cytochromes P450 (ex : CYP 2D6, 2C9, 2C19) est sous contrôle génétique (60). En effet, comme pour toutes les protéines de l'organisme, la qualité et la quantité des enzymes qui catalysent les réactions de biotransformation des médicaments dépendent majoritairement de l'information portée par le gène qui les code.

Or, ces gènes peuvent présenter des anomalies de séquences, telles que des mutations ponctuelles ou SNP comme vu précédemment, des délétions partielles ou totales, ou encore des duplications ou amplifications de gènes (60).

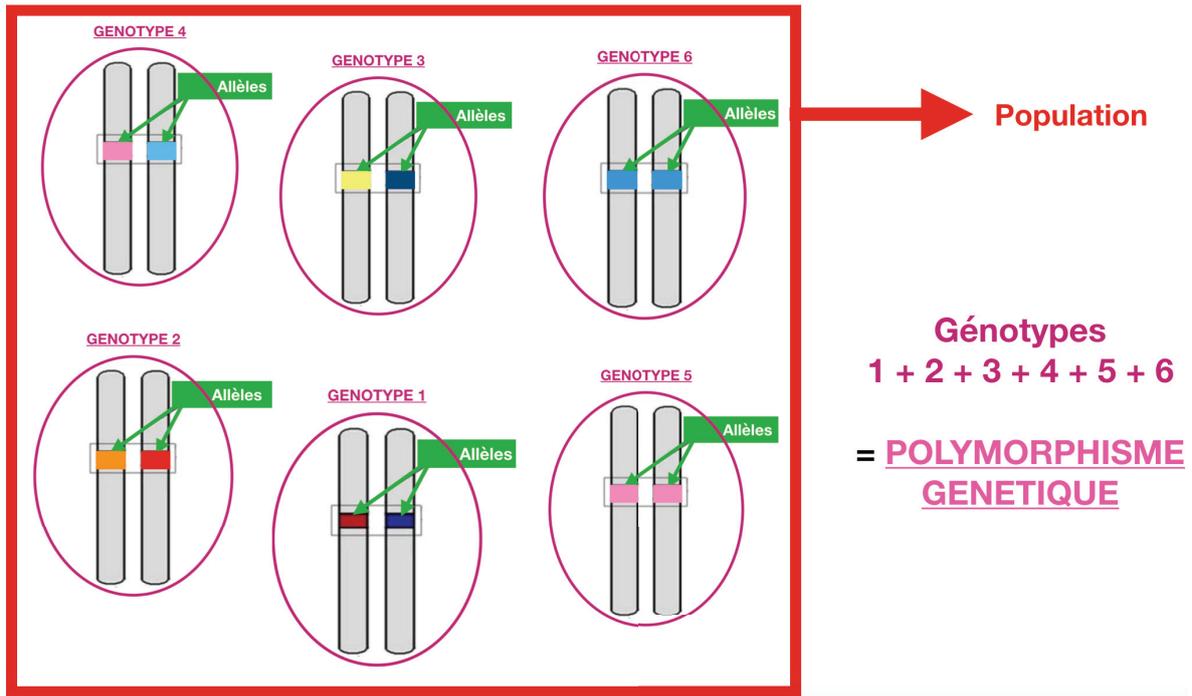
Ces différentes versions d'un même gène définissent des allèles et chaque individu possède deux versions alléliques d'un même gène, identiques ou différentes (héritage maternel ou paternel) déterminant un génotype particulier (figure 8).

Figure 8 : Schématisation des allèles et du génotype



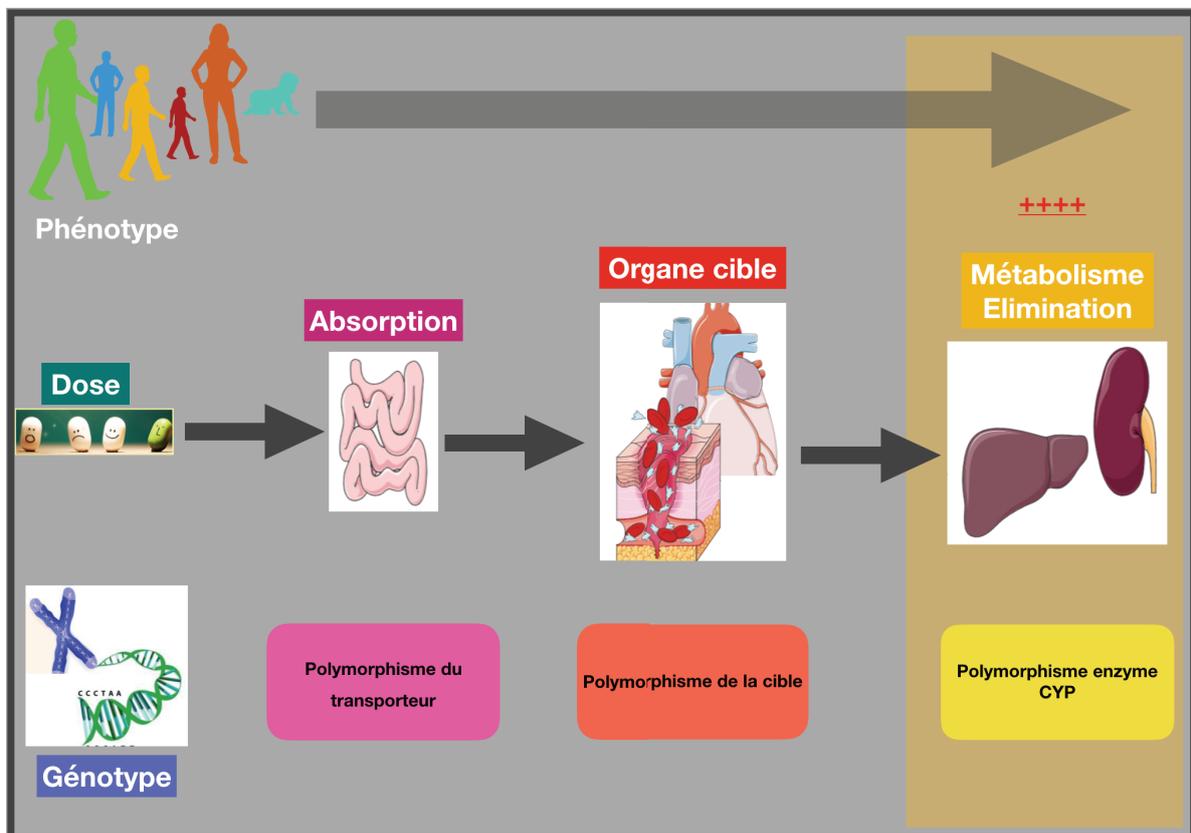
L'existence dans la population générale de ces différentes versions alléliques d'un même gène et, par conséquent, de différents génotypes, définit un polymorphisme génétique (60), (figure 9).

Figure 9 : Polymorphismes génétiques



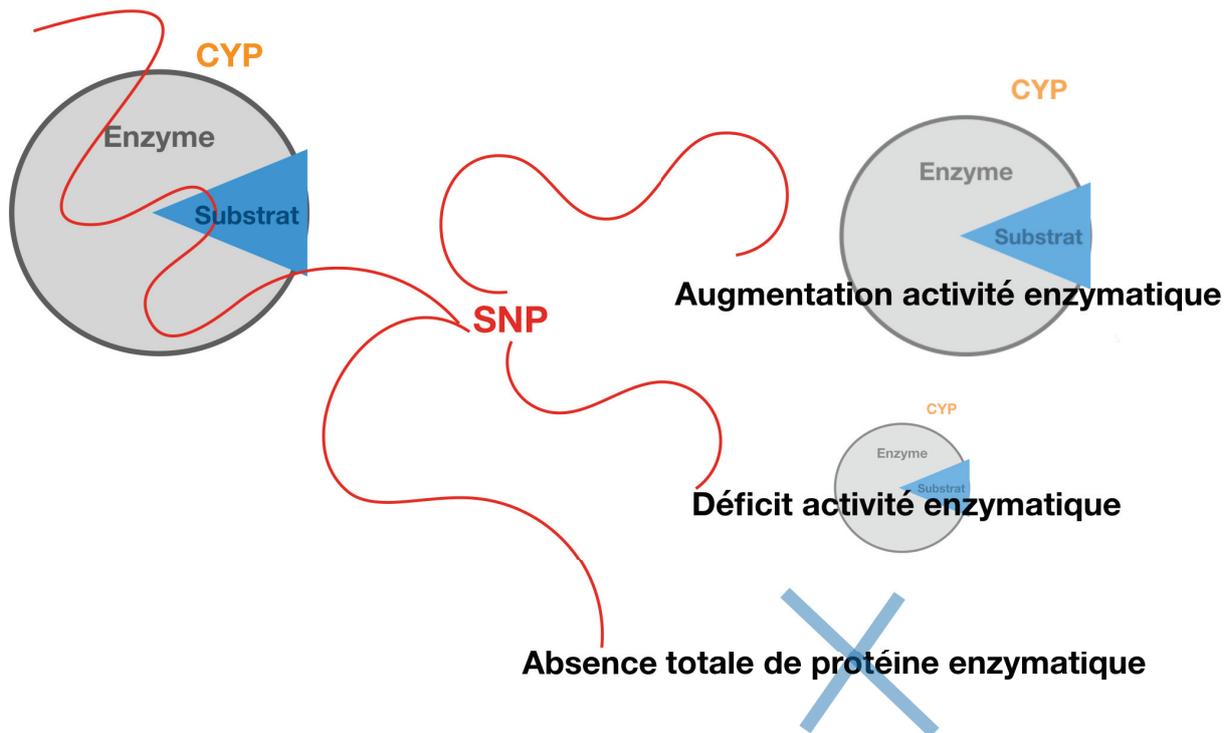
De manière globale, le devenir du médicament dépend des polymorphismes génétiques (figure 10) : du transporteur de la molécule, de l'organe cible, **des enzymes du métabolisme (Cytochromes P450 ++)**, de l'élimination

Figure 10 : Devenir du médicament et polymorphismes



Les mutations qui affectent les gènes des enzymes peuvent être responsables de variations d'expression et/ou d'activité de ces protéines, en entraînant une diminution, voire un déficit d'activité de l'enzyme, une augmentation de l'activité ou encore une absence totale de la protéine enzymatique (60), (68).

Figure 11 : Variations d'expression des protéines enzymatiques



Les polymorphismes génétiques des enzymes du métabolisme des médicaments s'expriment dans la population générale sous la forme de différents phénotypes métaboliques, définissant quatre groupes d'individus (68) :

- **Métaboliseurs limités ou lents**
- **Métaboliseurs extensifs ou rapides**
- **Métaboliseurs ultra rapides**
- **Métaboliseurs dits intermédiaires**

La fréquence de ces différents phénotypes est variable dans la population en fonction de l'enzyme polymorphe et, pour une même enzyme, variable en fonction de l'origine ethnique ou géographique des populations étudiées (69).

Ces deux dernières décennies, de nombreux polymorphismes génétiques d'enzymes du métabolisme des médicaments, ont été identifiés (60),(68), (70), (71).

Le polymorphisme génétique qui affecte le cytochrome *P4502D6* est l'un des mieux connus et des plus documentés (60), (72).

Le gène *CYP2D6* est localisé sur le bras long (q) du chromosome 22 (22q13.1 ; 42.125.656-42.135.378). Il existe plusieurs polymorphismes génétiques du *CYP2D6* avec près de 100 allèles (60), (73). Certains de ces variants alléliques sont non-fonctionnels (microlésions à l'origine d'un déficit d'activité enzymatique) ou fonctionnels (macrolésions). Les macrolésions peuvent être des délétions complètes du gène, à l'origine d'un déficit complet d'activité du *CYP2D6*, associé au phénotype métaboliseur lent (ML) ou bien des amplifications géniques responsables d'une surexpression (duplication) du *CYP2D6* associée au phénotype métaboliseur ultrarapide (MUR). Enfin une activité enzymatique réduite sera associée au phénotype métaboliseur intermédiaire (MI). Le phénotype normal sera dit rapide « MR » (60), (74), (Tableau 4).

Le phénotype métabolisation ultra-rapide a souvent été associé à une mauvaise réponse clinique aux traitements (75),(76), alors qu'une métabolisation lente est plus préférentiellement associée à de nombreux, et parfois très graves, effets indésirables (74), (76), (77), (78), (79), (80).

Tableau 4 : génotype, phénotype et impact sur l'activité et l'efficacité d'un traitement

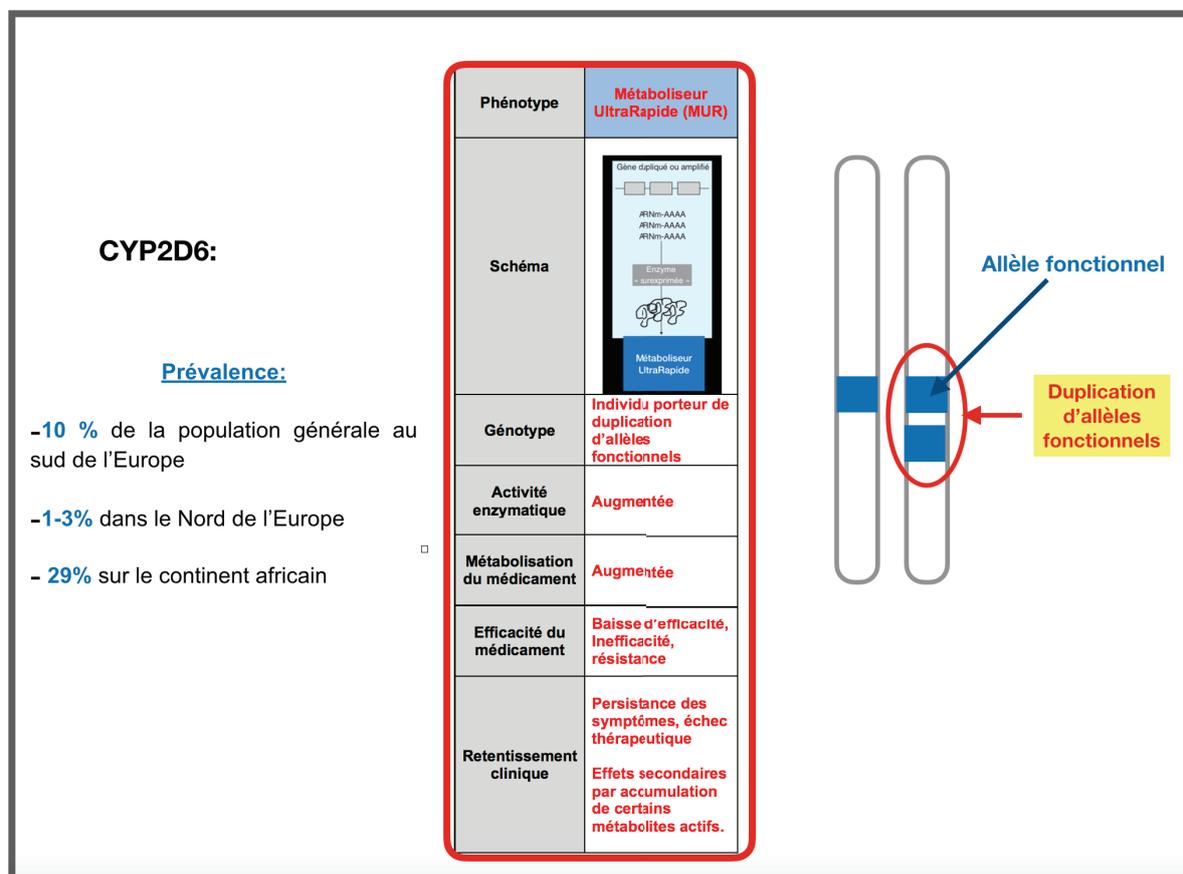
Phénotype	Métaboliseur Rapide = (Normal)	Métaboliseur UltraRapide (MUR)	Métaboliseur Lent (ML)	Métaboliseur Intermédiaire (MI)
Génotype	2 allèles fonctionnels Ou 1 allèle fonctionnel et 1 allèle non fonctionnel Ou 1 allèle fonctionnel et 1 allèle à fonction réduite	Duplication d'allèles fonctionnels	2 allèles non fonctionnels	1 allèle à fonction réduite et 1 allèle non fonctionnel
Activité enzymatique		Augmentée	Déficiente	Diminuée
Métabolisation du médicament		Augmentée	Diminuée, ralentie	Diminuée, Ralentie
Efficacité du médicament		Baisse d'efficacité, Inefficacité, résistance	Accrue (tout effet confondu).	Augmentée (tout effet confondu)

Nous nous intéresserons tout particulièrement pour notre étude à la duplication du gène du cytochrome *CYP2D6* liée donc à un phénotype métaboliseur ultra-rapide.

La fréquence de cette anomalie pharmacogénétique en population générale dépend de la région et de l'origine ethnique. La prévalence va jusqu'à 10 % de la population générale au sud de l'Europe (comme en Italie et en Espagne), alors qu'elle est plus basse dans le nord de l'Europe (1-3% en Suède et en Allemagne) (81). Elle est plus élevée sur le continent africain allant jusqu'à 29% (82).

Il est à noter qu'à ce jour, il n'existe pas d'étude en population générale française sur la prévalence des anomalies génétiques du *CYP2D6*.

Figure 12 : Duplication du *CYP2D6*



Pour déterminer la capacité métabolique d'un individu vis-à-vis d'une enzyme donnée nous utilisons deux types de démarches :

- **Le Phénotypage** : (60)

Cette méthode repose sur une mesure directe de l'activité enzymatique ou, le plus souvent, sur l'administration d'un substrat-test (en général un médicament), suivie d'une mesure des

quantités de substrat résiduelles et/ou de leurs métabolites. Notons que les méthodes de phénotypage possèdent un certain nombre d'inconvénients qui en limitent leur utilisation. L'application du protocole lui-même reste difficile et nécessite la compliance absolue du patient. L'absence de substrat-test spécifique ou la survenue d'effets indésirables liée à son administration, la difficulté d'interprétation en cas de co-administrations de médicaments (interactions médicamenteuses) ou chez un individu aux fonctions hépatiques et rénales altérées, sont autant de limitations à l'utilisation de ces tests (60).

- **Le Génotypage** : (60)

Plus largement utilisé en pharmacogénétique puisque applicable à l'analyse de l'ensemble des polymorphismes affectant non seulement la pharmacocinétique des médicaments, mais également leurs effets (récepteurs, cibles protéiques).

Ces méthodes sont basées sur l'identification directe des anomalies génétiques à l'origine de la variabilité d'expression et d'activité de l'enzyme étudiée. Elles nécessitent le recueil préalable d'un échantillon biologique (sang ou salive).

La stratégie de génotypage appliquée est fonction d'un certain nombre de paramètres, en particulier la nature des mutations à identifier (mutations ponctuelles, délétion ou amplification du gène) et le nombre de mutations à identifier pour obtenir un taux d'efficacité de prédiction du phénotype le plus élevé possible (fonction de la fréquence des polymorphismes dans la population étudiée) (60).

Cette stratégie tient également compte du contexte clinique dans lequel le test est prescrit :

- Contexte préventif, avant l'introduction d'un traitement médicamenteux chez les patients à risque (phénotype non connu *a priori*)
- Contexte diagnostique pour expliquer un accident iatrogène ou une absence de réponse à un médicament donné (suspicion d'un phénotype ML ou MUR par exemple).

Elle reste une méthode coûteuse et relativement lourde.

L'avantage majeur du génotypage est que cette technique n'est pas soumise à l'influence de facteurs confondants (co-administration de médicaments, pathologies associées) (60).

Cet examen spécialisé est proposé par certains services de pharmacologie français (66), (83). Il n'est pas remboursé par la sécurité sociale à l'heure actuelle.

5. CYP2D6 et médicaments psychotropes

Le cytochrome *P4502D6* est impliqué dans le métabolisme de plus d'une centaine de médicaments (anti-arythmiques, b-bloquants, antidépresseurs, neuroleptiques, dérivés opiacés à visée analgésique ou antitussive, etc.), soit 20 à 25 % de l'ensemble des médicaments d'usage courant et d'intérêt thérapeutique majeur (72).

De nombreuses études cliniques ont démontré un lien entre le génotype *CYP2D6* et l'efficacité d'un traitement psychotrope, le développement d'effets indésirables et/ou la sévérité de la maladie (76), (77), (79), (84), (85).

a. Les antidépresseurs (60) :

Le *CYP2D6* est impliqué dans le métabolisme des antidépresseurs tricycliques (nortriptyline, amitriptyline et leurs analogues) et ISRS (miansérine, fluoxétine, paroxétine)

De nombreux exemples d'inefficacité thérapeutique ont été rapportés chez des patients dépressifs présentant un phénotype *CYP2D6* dit ultrarapide et traités par des doses conventionnelles d'antidépresseurs (72), (75), (86), (87).

À l'inverse, ces molécules sont en général moins bien tolérées (apparition d'effets indésirables variés (cardiotoxicité ou effets atropiniques)) chez les patients au phénotype métaboliseur lent (porteurs de deux allèles non-fonctionnels du gène) (72), (86).

Des adaptations posologiques des antidépresseurs en fonction du phénotype des patients sont proposées par de nombreux auteurs en fonction des phénotypes *CYP2D6* et/ou *CYP2C19*. Kirchheiner *et al.* recommandent des doses pouvant aller de 50 % pour les métaboliseurs lents, à plus de 200 % de la dose standard conventionnelle pour les métaboliseurs ultrarapides (88).

b. Les antipsychotiques (60):

Le *CYP2D6* est impliqué également dans le métabolisme d'antipsychotiques (halopéridol, rispéridone, aripiprazole, zuclopenthixol...).

Enfin, certains AP et AD interagissent avec *CYP2D6* en tant qu'inhibiteurs ou en tant que substrats (tableau 3) et peuvent en conséquence modifier les taux sanguins des molécules métabolisées par ce cytochrome et induire des surdosages (molécules inhibitrices) ou inefficacité (molécules substrats) (tableau 5).

Comme décrit précédemment, il est admis que la duplication/multiplication du gène *CYP2D6* et en conséquence le phénotype MUR sont liés à une diminution significative de l'efficacité clinique se traduisant par la persistance des symptômes cliniques et une pharmacorésistance (73), (76). Néanmoins, des anomalies fonctionnelles de type MUR ont été également observées chez des patients présentant de nombreux effets indésirables, pouvant être liés à l'accumulation des métabolites en aval (84), (89).

Il a été également démontré que les durées d'hospitalisation en psychiatrie étaient augmentées chez les patients porteurs d'anomalies du métabolisme du *CYP2D6* (MUR ou ML) en comparaison avec les patients dont le métabolisme de *CYP2D6* ne présentait pas d'anomalie (90).

Les psychotropes ayant l'AMM dans la population pédiatrique et couramment prescrits en pédopsychiatrie sont métabolisés majoritairement par le CYP2D6 (e.g. Risperidone, Aripiprazole, Sertraline, Fluoxétine (cf chapitre suivant) (66), (91),(84).

Tableau 5 : Antipsychotiques et antidépresseurs métabolisés par CYP2D6, ou en interaction avec ce métabolisme, (18),(84)

Substrats du CYP2D6

Antipsychotiques

Risperidone* (e.g. RISPERDAL®)

Aripiprazole* (e.g. ABILIFY®),

Quétiapine* (e.g. XEROQUEL®)

Pimozide (e.g. ORAP®)

Halopéridol (e.g. HALDOL®)

Lévomépromazine (e.g. NOZINAN®)

Zuclopenthixol (e.g. CLOPIXOL®)

Antidépresseurs

Sertraline* (e.g. ZOLOFT®)

Fluoxétine* (e.g. PROZAC®)

Citalopram (e.g. SEROPRAM ®)

Escitalopram (e.g. SEROPLEX®)

Venlafaxine (e.g. EFFEXOR®)

Paroxétine (e.g. DEROXAT®)

Amitryptilline (e.g. LAROXYL®)

Inhibiteurs du CYP2D6

Antipsychotiques

Risperidone (e.g. RISPERDAL®)

Haloperidol (e.g. HALDOL®)

Lévomépromazine (e.g. NOZINAN®)

Antidépresseurs

Fluoxétine (e.g. PROZAC®)

Paroxétine (e.g. DEROXAT®)

Tableau 6 : tableau informatif des différents phénotypes, génotypes CYP2D6 et leurs correspondances en termes d'efficacité thérapeutique et de retentissement clinique (18)

Phénotype	Métaboliseur Rapide (Normal)	Métaboliseur UltraRapide (MUR)	Métaboliseur Lent (ML)	Métaboliseur Intermédiaire (MI)
Génotype	Individu porteur de 2 allèles fonctionnels Ou individu porteur d'un allèle fonctionnel et un allèle non fonctionnel Ou individu porteur d'un allèle fonctionnel et un allèle à fonction réduite	Individu porteur de duplication d'allèles fonctionnels	Individu porteur de 2 allèles non fonctionnels	Individu porteur d'un allèle à fonction réduite et d'un allèle non fonctionnel
Activité enzymatique		Augmentée	Déficiente	Diminuée
Métabolisation du médicament		Augmentée	Diminuée, ralentie	Diminuée, Ralentie
Efficacité du médicament		Baisse d'efficacité, Inefficacité, résistance	Accrue (tout effet confondu).	Augmentée (tout effet confondu).
Retentissement clinique		Persistance des symptômes, échec thérapeutique Effets secondaires par accumulation de certains métabolites actifs.	Effets secondaires importants pour des posologies usuelles.	Effets secondaires
		Absence d'efficacité clinique du traitement Symptômes selon le métabolite en cause	Symptômes neurovégétatifs Cardiotoxicité Effets métaboliques (prise de poids) Symptômes neuromusculaires Anomalies biologiques (dyslipidémies, hyperprolactinémie, élévation des CPK, hyperglycémie, hyperinsulinémie...) Symptômes neurovégétatifs (anxiété, céphalées, hyperactivité motrice, convulsions, sédation) Symptômes psychiatriques : (exaltation thymique, hallucinations, confusion, agitation...) Cardiotoxicité Effets cutanés (éruption, prurit...)	
Effets selon les traitements concernés	Neuroleptiques			
	Antidépresseurs			
Examens à prescrire		Génotypage CYP2D6 recherche duplication Prélèvement salivaire Prélèvement sanguin	Génotypage CYP2D6 Prélèvement salivaire Prélèvement sanguin	

Point résumé : Pharmacogénétique (60)

La pharmacogénétique est l'étude de l'influence de la variabilité physiologique de notre génome sur la réponse aux médicaments.

La réponse aux médicaments implique différentes étapes et autant d'acteurs :

- La posologie de départ
- Le phénotype de l'individu
- L'absorption intestinale de la molécule
- L'organe cible
- Le métabolisme
- L'élimination de ce traitement

Les médicaments sont métabolisés par le corps humain, par des réactions de phase I (oxydation) ou de phase II (conjugaison), avant d'être éliminés en produits hydrosolubles.

Les *CYP450* sont impliqués dans les réactions de phase I et tout particulièrement une de ses sous unités : le *CYP2D6*, ayant un rôle primordial dans le métabolisme des traitements psychotropes (neuroleptiques, antidépresseurs...).

Le polymorphisme génétique correspond aux différentes versions alléliques d'un même gène et, par conséquent, aux différents génotypes (combinaison de deux allèles) dans une population.

Les mutations qui affectent les gènes des enzymes responsables du métabolisme des médicaments peuvent être responsables de variations d'expression et/ou d'activité de ces protéines, en entraînant une diminution, voire un déficit d'activité de l'enzyme, une augmentation de l'activité ou encore une absence totale de la protéine enzymatique

Dans notre étude nous nous intéresserons tout particulièrement à la pharmacogénétique du *CYP2D6* et notamment aux polymorphismes génétiques touchant le *CYP2D6*. En effet, un polymorphisme génétique du *CYP2D6* peut induire un trouble du métabolisme d'un médicament (inefficacité ou pharmacorésistance pour les MUR, ou surdosages et accumulation d'effets secondaires pour les ML).

IV. CONTEXTE CLINIQUE : JUSTIFICATIF DE L'ETUDE

1. Des prescriptions qui évoluent (1):

Les psychotropes sont fréquemment utilisés chez l'enfant et l'adolescent en France avec un taux de prescription relativement stable jusqu'à l'âge de 13 ans, de 4%, pour augmenter par la suite et atteindre son maximum autour de l'âge de 18ans (environ 10% pour les filles et 6% pour les garçons) (92).

Les antidépresseurs (AD) concernent 0.3 % de la prescription en population pédiatrique chez les moins de 14ans, ce taux de prescription atteint un pic de l'ordre de 2% chez les filles entre 17 et 19 ans (93).

En France, comme dans d'autres pays, la prescription des AP atypiques a beaucoup augmenté ces 15 dernières années, accompagnée d'une diminution de prescription des AP typiques, notamment en raison d'effets indésirables moins fréquents constatés avec les AP atypiques (16).

Le taux de prescription des antipsychotiques est de l'ordre de 0,3% en France entre 0 et 9 ans et de 0,5% entre 10 et 19 ans (92), (94).

D'une manière générale, Zito et Safer relèvent en février 2005, les évolutions de la prescription des psychotropes en pédopsychiatrie (95) :

Ils décrivent :

- Des patients **de plus en plus jeunes**
- Des prescriptions plus motivées **par les symptômes** cibles que le diagnostic
- Une augmentation des prescriptions **multiples et concomitantes** de psychotropes chez l'enfant qui concernerait entre **37 et 40%** des prises en charge chimio thérapeutiques dans certaines études.
- L'utilisation de psychotropes **non psychostimulants (AP2G) de plus en plus fréquente**, notamment **en association** avec d'autres psychotropes, prescrits majoritairement dans des indications **n'appartenant pas au champ de la psychose**.
- Une augmentation de la prescription **des antiépileptiques** lors des 10 dernières années essentiellement pour **des troubles de l'humeur**, souvent prescrits en **association** avec d'autres psychotropes.
- Les antidépresseurs ont vu leur taux de prescription augmenter chez les moins de 18 ans lors des 10 dernières années avec un **accroissement des sérotoninergiques** aux dépens des tricycliques.

On constate donc que le recours à une prise en charge pharmaco thérapeutique est de plus en plus fréquent, impliquant des règles de prescriptions strictes, et une surveillance étroite de l'efficacité des traitements donnés et de la survenue d'éventuels effets indésirables.

2. Mais une pharmacorésistance

De nombreuses études ont démontré l'efficacité des psychotropes (classe par classe) comparée au placebo chez l'enfant et l'adolescent (96), (97), (98), (99), (100), (101).

Pour autant, nous observons dans notre pratique clinique des échecs thérapeutiques avec une persistance des symptômes pour nos patients et un retentissement socioscolaire ou familial important.

Ces patients pharmacorésistants, sont généralement exposés à de nombreuses molécules psychotropes, et souvent à une polythérapie, pouvant induire des risques plus importants d'effets secondaires, d'hospitalisations longues, de rechutes, et de rupture de parcours de soin (41).

3. Une pharmacorésistance et des anomalies pharmacogénétiques :

Comme nous l'avons vu précédemment, l'efficacité clinique d'un traitement est en partie liée à son métabolisme, et par suite au phénotype *CYP2D6* du patient, on comprend ici l'apport de la pharmacogénétique dans la problématique de la pharmacorésistance.

En France, à ce jour, le praticien pédopsychiatre n'utilise que rarement l'évaluation pharmacogénétique comme outil complémentaire pour la prescription de psychotropes. Néanmoins, une prescription individualisée prenant en considération le métabolisme individuel du patient devrait participer au développement d'une médecine ciblée personnalisée. De plus, elle est développée dans certaines disciplines médicales, notamment en cancérologie (102). Pour les personnes nécessitant un traitement psychotrope, son développement permettrait d'améliorer l'utilisation et la sécurité d'emploi de ces molécules. Elle permettrait aussi de réduire les délais de réponse, souvent longs dans le cas des médicaments psychotropes (concentration thérapeutique efficace et effet obtenus après plusieurs semaines, voire plusieurs mois), par optimisation des doses d'attaque et d'entretien en fonction des capacités métaboliques des patients (41), (103).

4. Étude préliminaire :

Une étude préliminaire a été réalisée au SUPEA de Nice afin de rechercher des anomalies du cytochrome *P4502D6* chez les enfants et adolescents présentant une pathologie psychiatrique pharmacorésistante (84).

Neuf patients résistants aux psychotropes (4 filles et 5 garçons) de 11 à 16 ans ont bénéficié d'un génotypage du *CYP2D6* entre janvier 2015 et avril 2016. Cinq patients présentaient un

diagnostic de schizophrénie, deux de trouble du spectre autistique, deux de déficience intellectuelle associée à des troubles du comportement, un de trouble oppositionnel, un de trouble de stress post traumatique avec trouble bipolaire. Ces patients ont reçu en moyenne 6,1 (3-9) psychotropes différents et notamment 5 (3-7) antipsychotiques distincts. Cinq patients (56%) présentaient une anomalie du métabolisme du *CYP2D6* : 3 patients (33%) étaient métaboliseurs ultrarapides (MUR) avec une duplication du gène du *CYP2D6* et 2 patients (22%) métaboliseurs lents (ML) (84). Dans la population de cette étude, la prévalence de ces anomalies était donc supérieure à celle observée en population générale (10% au sud de l'Europe) (43). Néanmoins, devant le faible nombre de patients, il est difficile de conclure, et des études complémentaires sont nécessaires dans cette population pédopsychiatrique.

Une étude européenne (104) a analysé une cohorte de 10 patients adultes ayant présenté un échec thérapeutique à un médicament psychotrope (antidépresseur ou antipsychotique).

Une analyse pharmacogénétique du *CYP2D6* a été réalisée pour chacun des patients et retrouve :

- 3 patients présentaient des mutations n'impliquant pas de perturbation de l'activité enzymatique du *CYP2D6* (métaboliseur normal)
- 4 patients présentaient une mutation impliquant une activité enzymatique diminuée de 50% (métaboliseur intermédiaire)
- 2 patients présentaient une mutation impliquant une activité enzymatique diminuée <50% (métaboliseur lent)
- 1 patient présentait un nouveau type de mutation à l'étude.

Une adaptation thérapeutique a été faite pour chaque patient, en fonction du polymorphisme spécifique du *CYP2D6*. Les auteurs décrivent une amélioration clinique ultérieure de tous les patients après cette adaptation thérapeutique (104).

V. ETUDE BIOMEDICALE INTERVENTIONNELLE : « MEDECINE PERSONNALISEE : RECHERCHE D'ANOMALIES PHARMACOGÉNETIQUES CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT AVEC PHARMACORESISTANCE AUX PSYCHOTROPES ».

Compte tenu des résultats de l'étude préliminaire, et du contexte clinique de la prescription des psychotropes dans notre spécialité, Le Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (SUPEA) a mis en place une étude biomédicale intitulée « **Médecine Personnalisée : Recherche d'anomalies Pharmacogénétiques chez l'enfant et l'adolescent avec Pharmacorésistance aux Psychotropes (M4P)** » (18).



1. La population : (18)

Le critère d'inclusion principal est la présence d'une pharmacorésistance aux psychotropes (neuroleptiques ou antidépresseurs) chez un enfant ou un adolescent (âge < 18 ans). La pharmacorésistance est définie comme l'échec ou l'inefficacité de deux ou plus traitements AP/AD métabolisés par *CYP2D6*, à dose efficace et d'une durée suffisante.

2. Hypothèse principale : (18)

Compte tenu de cette augmentation constante des prescriptions dans notre spécialité, du constat d'une pharmacorésistance chez certains patients impliquant un retentissement sur leur qualité de vie et des données de la pharmacogénétique, nous nous sommes intéressés à comprendre et mesurer le lien entre pharmacorésistance et pharmacogénétique et tout particulièrement le lien entre **pharmacorésistance** et présence d'une **duplication** du gène ***CYP2D6***, associée à un **phénotype métaboliseur ultra rapide**.

3. Objectifs de l'étude : (18)

a. L'Objectif principal :

L'objectif principal de cette étude est d'analyser la prévalence d'une duplication ou de polymorphismes du gène *CYP2D6*, associés à un phénotype métaboliseur ultrarapide, dans une population d'enfants et d'adolescents pharmacorésistants aux psychotropes de type antipsychotiques et antidépresseurs.

Le critère d'évaluation de l'objectif principal est la recherche par génotypage des anomalies à type de duplication ou polymorphismes du gène *CYP2D6*, connues pour être associés à un phénotype métaboliseur ultrarapide. Ce génotypage se fait à partir d'un prélèvement salivaire (2 ml), à l'aide d'un kit spécifique (ORAGENE DNA OG 500, DNA Genotek, Ottawa, Canada). L'examen de génotypage sera effectué par le Laboratoire de Pharmacogénétique, Hôpital Bicêtre, AP-HP.

ORAGENE-DNA
OG-500/510

NOTICE D'UTILISATION
Lire la notice avant le prélèvement

Précautions de prélèvement :
Ne PAS manger, boire, fumer ni mâcher du chewing-gum dans les 30 minutes précédant le prélèvement de l'échantillon salivaire.
Ne PAS retirer le film plastique du bouchon de l'entonnoir.

Application : Pour le prélèvement d'ADN humain à partir d'échantillons salivaires.

Contenu : Le kit contient du liquide stabilisateur.

Avertissements et précautions : Rincer à l'eau en cas de contact du liquide stabilisateur avec les yeux ou la peau. Ne pas ingérer. Consulter la fiche signalétique sur le site www.dnagenotek.com.

Bouchon de petite taille, danger de suffocation.

Conservation : 15°C à 30°C.

Résumé et explication du kit :
Oragene-DNA est un kit d'auto-prélèvement qui fournit les matériaux et les instructions pour le prélèvement et la stabilisation des échantillons salivaires.

Légende de l'étiquette :

- ① Conteneur externe
- ② Pipette
- ③ Bouchon de l'entonnoir
- ④ Bouchon de l'échantillon
- ⑤ Bouchon de l'entonnoir
- ⑥ Bouchon de l'échantillon
- ⑦ Bouchon de l'entonnoir
- ⑧ Bouchon de l'échantillon
- ⑨ Bouchon de l'entonnoir
- ⑩ Bouchon de l'échantillon
- ⑪ Bouchon de l'entonnoir
- ⑫ Bouchon de l'échantillon
- ⑬ Bouchon de l'entonnoir
- ⑭ Bouchon de l'échantillon
- ⑮ Bouchon de l'entonnoir
- ⑯ Bouchon de l'échantillon
- ⑰ Bouchon de l'entonnoir
- ⑱ Bouchon de l'échantillon
- ⑲ Bouchon de l'entonnoir
- ⑳ Bouchon de l'échantillon
- ㉑ Bouchon de l'entonnoir
- ㉒ Bouchon de l'échantillon
- ㉓ Bouchon de l'entonnoir
- ㉔ Bouchon de l'échantillon
- ㉕ Bouchon de l'entonnoir
- ㉖ Bouchon de l'échantillon
- ㉗ Bouchon de l'entonnoir
- ㉘ Bouchon de l'échantillon
- ㉙ Bouchon de l'entonnoir
- ㉚ Bouchon de l'échantillon
- ㉛ Bouchon de l'entonnoir
- ㉜ Bouchon de l'échantillon
- ㉝ Bouchon de l'entonnoir
- ㉞ Bouchon de l'échantillon
- ㉟ Bouchon de l'entonnoir
- ㊱ Bouchon de l'échantillon
- ㊲ Bouchon de l'entonnoir
- ㊳ Bouchon de l'échantillon
- ㊴ Bouchon de l'entonnoir
- ㊵ Bouchon de l'échantillon
- ㊶ Bouchon de l'entonnoir
- ㊷ Bouchon de l'échantillon
- ㊸ Bouchon de l'entonnoir
- ㊹ Bouchon de l'échantillon
- ㊺ Bouchon de l'entonnoir
- ㊻ Bouchon de l'échantillon
- ㊼ Bouchon de l'entonnoir
- ㊽ Bouchon de l'échantillon
- ㊾ Bouchon de l'entonnoir
- ㊿ Bouchon de l'échantillon

Procédure :
Le prélèvement d'un échantillon salivaire prend en général entre deux et cinq minutes en suivant les étapes 1 à 5.

1. Coucher dans l'entonnoir jusqu'à ce que la salive (et non les bulles) atteigne la ligne de remplissage indiquée sur l'image N°1.
2. D'une main, tenir le tube à la verticale. De l'autre, fermer le bouchon (comme indiqué en le poussant fermement jusqu'à ce qu'un cliquetement fort se fasse entendre). Le liquide se trouve dans le bouchon est fermé dans le tube et se mélange à la salive. S'assurer que le bouchon est bien fermé.
3. Tenir le tube à la verticale. Dévisser l'entonnoir du tube.
4. Utiliser le petit bouchon pour fermer hermétiquement le tube.
5. Agiter le tube fermé pendant 5 secondes. Jeter ou recycler l'entonnoir.

b. Les objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- Étudier les associations entre la présence d'une duplication, ou de polymorphismes, du gène *CYP2D6*, associés à un phénotype métaboliseur ultrarapide, et les caractéristiques liées au patient et à sa pathologie.
 - a) Diagnostic psychiatrique et comorbidités (DSM5, CIM-10)
 - b) Sévérité de la maladie
 - c) Traitements psychotropes actuels et antérieurs
 - d) Effets indésirables lors des différents traitements psychotropes (passés ou en cours)
- Rechercher d'autres anomalies du gène *CYP2D6*
- Décrire le phénotype clinique des patients

Les critères d'évaluation des objectifs secondaires sont résumés dans le tableau 7 :

Tableau 7 : critères d'évaluation des objectifs secondaires (18)

Caractérisation du diagnostic	<p><u>Évaluation générale :</u> Diagnostic clinique DSM-5, CIM-10 (Dossier médical, MINI/MINI-KID, K-SADS-PL (105).</p> <p><u>Évaluation spécifique :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ADI/CARS en cas d'autisme - PANSS/SANS en cas de schizophrénie, - CDI/YMRS en cas de trouble de l'humeur - Évaluation psychométrique (WPPSI-III, WPPSI-IV, WISC-IV, WISC-V, WAIS-IV, WISC ABREGÉ)
Retentissement de la maladie	<ul style="list-style-type: none"> - Clinical Global Impression Scale (CGI-I), - Échelle du fonctionnement social (CGAS), - Nombre et durée d'hospitalisations, - Impact sur la qualité de vie (SDS) - Évaluation du comportement socio-adaptatif (Vineland-II)
Étude des prescriptions médicamenteuses	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre, durée, type et dose maximale des traitements psychotropes actuels et antérieurs - Effets indésirables secondaires aux prescriptions : dossier médical, examen clinique (poids, taille, IMC, TA, FC), bilan sanguin, ECG (QTc).
Recherche d'anomalies du gène CYP2D6	Séquençage haut débit de type HTS (High Throughput Sequencing)

4. Méthode employée (18) :

Il s'agit d'une étude biomédicale interventionnelle, multicentrique, non contrôlée, s'étendant sur une durée de 24 mois sur 3 secteurs de Pédiopsychiatrie (secteurs des Hôpitaux pédiatriques de Nice CHU-Lenval, (I03, I04) et Centre Hospitalier de Fréjus). Le protocole de cet essai a été approuvé par le comité local d'éthique (CPP « Sud Méditerranée V », n°16.043). M4P a reçu l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM, numéro 2016060600141), conformément à l'Article L1123-9 du

Code de la Santé Publique. L'étude est financée dans le cadre d'un Appelle Offre Interne (AOI 2016) des Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU Lénval.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires est de 22 patients. En effet, selon notre hypothèse et au vu de nos données préliminaires (84) et de la littérature (81), nous avons estimé, que la prévalence de l'anomalie de type duplication ou polymorphisme du gène *CYP2D6* s'élève à au moins 35% dans la population de notre étude, comparé à 10% dans la population générale. Ainsi, l'effectif nécessaire pour montrer une différence statistiquement significative entre notre population et la littérature aux termes de cette hypothèse est de 22 patients (risque α à 5% et puissance de 80%).

Une collection biologique est constituée et stockée au CRB Paris Sud en vue de recherches futures sur la même thématique (facteurs pharmacologiques, pharmacogénétiques, biomarqueurs liés à une résistance aux psychotropes).

Les résultats des examens effectués dans le cadre de l'étude sont systématiquement transmis au patient et au médecin psychiatre du patient, qui adapte la prise en charge en cas de besoin.

L'analyse statistique comporte une étude descriptive de la population de l'étude avec évaluation des fréquences absolues et relatives (et leurs intervalles de confiance à 95%) pour les variables catégorielles, et évaluation des moyennes et écart-type, médianes et interquartiles pour les variables quantitatives. La proportion de patients inclus porteurs d'une duplication ou de polymorphismes fonctionnels du gène *CYP2D6* est calculée ainsi que son intervalle de confiance à 95% par la méthode du score de Wilson. Un test du Chi² d'adéquation est réalisé pour comparer cette proportion à la proportion théorique attendue en population générale (10%). Les types d'anomalies (duplication ou polymorphisme) et leurs fréquences sont également présentés. Les analyses statistiques sont réalisées à l'aide du logiciel SAS® version 9.3.1

5. Déroulement de l'étude (18) :

a. V0 – Visite de Sélection

Au cours de la visite de sélection toutes les informations nécessaires sont données au patient et à ses parents. Une note d'information détaillée leur est également remise. La signature du consentement éclairé du patient et de ses parents ou du responsable légal est recueillie avant toute procédure en lien avec l'étude.

b. V1 – Visite d'Évaluation

Au cours d'un entretien avec le patient et ses parents les données ci-dessous sont recueillies :

- **Étude du dossier médical :**
 - Diagnostic psychiatrique
 - Nombre et durée d'hospitalisations
 - Nombre, durée, type et dose maximale des traitements psychotropes actuels et antérieurs
 - Type et sévérité des effets indésirables objectivés lors des différents traitements psychotropes

- **Examen clinique :**
 - Poids (Kg)
 - Taille (cm)
 - IMC : Calcul de l'IMC (indice de masse corporelle) : poids en kg/(taille en cm)²
 - Z-score d'IMC : Mesure d'IMC ajustée sur l'âge et le sexe de l'enfant (OMS, (106)).

 - Tension artérielle (TA) : mesurée avec un tensiomètre et un brassard adapté à l'âge du patient, en position assise, après au moins 5 minutes de repos, au calme. L'hypertension est définie par l'intermédiaire des tables de TA publiées par le National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents (2004) qui définit l'HTA à > 95ème percentile.
 - Fréquence cardiaque (FC) : mesurée en position assise, après au moins 5 minutes de repos.

 - Examen neurologique à la recherche d'anomalies comme un syndrome extrapyramidal (rigidité, tremblements, ...), une dystonie, une dyskinésie et/ou une akathisie.

 - Phototype et origine ethnique du patient, compte tenu de la variation de fréquence d'anomalie du gène *CYP2D6* selon l'origine ethnique du patient (81).
 - Stade pubertaire : évalué selon l'échelle de Tanner

- **Échelles pour le clinicien :**

- Échelle CGI-S : La sévérité de la maladie est évaluée par l'échelle Clinical Global Impression Scale (CGI-S). (Guy W, 1976b). Elle fournit l'impression du clinicien de l'état actuel mental du patient.
- Échelle CGAS : Le fonctionnement social et scolaire sont évalués par l'échelle d'évaluation globale de l'enfant (CGAS). (Endicott et al, 1976, Shaffer et al, 1983, Dugas, 1989). Elle permet une cotation de 0 à 100 du fonctionnement de l'enfant, en 10 rubriques. Ses scores sont bien corrélés à l'intensité de la symptomatologie.
- Tableau d'effets indésirables cliniques : questionnaire clinicien résumant les effets indésirables les plus fréquents. Ce tableau résume les points clés de l'échelle UKU (Lingjaerde et al. 1987) et PAERS (March et al. 2007).

- **Évaluation diagnostique :**

- Diagnostic DSM et CIM-10 : Cette évaluation diagnostique est, le cas échéant, complétée par un entretien diagnostique standardisé de type MINI (Sheehan et al. 1998), MINI-KID ou KIDDIE-SADS (Kaufman et al. 1997).
- Évaluation psychométrique d'efficacité intellectuelle : effectuée par les échelles d'intelligence de Wechsler adaptées à l'âge de l'enfant : WPPSI-III (troisième édition, Wechsler, 2004) pour les enfants de 2 à 7 ans ; WISC-4 (quatrième édition, Wechsler, 2005) pour les enfants âgés de 6 ans à 17 ans ; WAIS-4 (Nouvelle version, Wechsler, 2011) pour les enfants de plus de 17 ans.
- Évaluation multidimensionnelle des aptitudes et des dysfonctionnements dans la vie quotidienne par l'échelle d'évaluation du comportement socio-adaptatif Vineland-II (entretien semi-structuré, Sparrow et al., 2005).
- Un entretien pour le diagnostic de l'autisme (ADI – version révisée ; Rutter et al. 2011).
- Dans le cas où ces entretiens révèlent un trouble du spectre autistique, une CARS (Childhood Autism Rating Scale, adaptation française par Rogé 1989) mesurant l'intensité des troubles autistiques est effectuée.

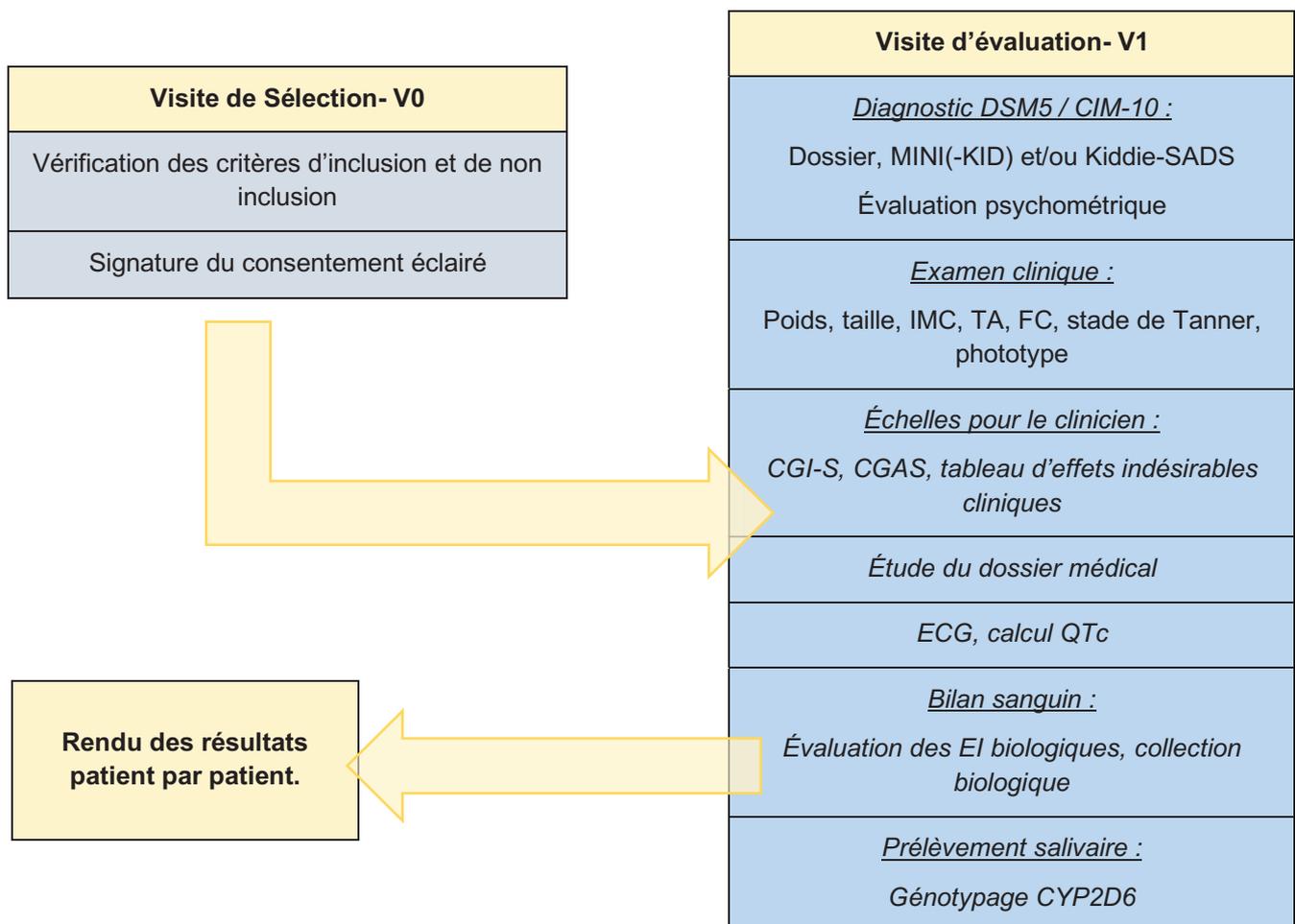
- Dans le cas où un trouble psychotique est mis en évidence, un entretien permettant l'appréciation des symptômes psychopathologiques (Positive et Negative Syndrome Scale – PANSS ; Kay et al 1987, SANS, Lecrubier et Boyer, 1987) est effectué.
 - Dans le cas où un diagnostic de trouble de l'humeur est mis en évidence, un inventaire d'auto-évaluation de dépression est proposé (Children's Depression Inventory – CDI ; Kovacs, 1985) ainsi qu'une échelle de mesure des symptômes de manie (Young Mania Rating Scale – YMRS ; Yuong, et al. 2000).
- **Auto-questionnaire :**
 - Sheehan Disability Scale (SDS) : Pour évaluer l'impact de la maladie mentale sur la qualité de vie (scolaire, social et familial), l'auto-questionnaire (parents et enfant) Sheehan Disability Scale (SDS) est utilisé (Sheehan 1983).
- **Examens complémentaires :**
 - *Un Électrocardiogramme (ECG), en cas de traitement antipsychotique est réalisé avec calcul du QTc pour la mise en évidence d'un trouble du rythme cardiaque (QTc long).*
 - *Bilan sanguin : Au total, 5 tubes de 2 ml sont prélevés pour ces analyses. Trois serviront pour le bilan biologique permettant la recherche des effets indésirables et 2 pour la mise en collection dans le centre coordonnateur à Nice. Le bilan sanguin comporte les mesures suivantes : NFS/Plaquettes, transaminases, triglycérides, cholestérol total, cholestérol –HDL, cholestérol – LDL, glycémie, insulïnémie, HOMA, HbA1C, bilan thyroïdien, CPK, prolactine (en cas de traitement AP).*
- **Prélèvement salivaire :**
 - *Génotypage du CYP2D6 : Lors de la visite d'inclusion il est prélevé 2 ml de salive du patient à l'aide d'un kit spécifique, e.g. OG-500. Ce prélèvement est envoyé par courrier à température ambiante au laboratoire de pharmacogénétique de l'Hôpital Bicêtre. Il sert à l'extraction d'ADN et à l'analyse du gène CYP2D6 par séquençage haut débit de type NGS HTS au laboratoire de pharmacogénétique à l'Hôpital Bicêtre sous la responsabilité du Dr. Céline Verstuyft.*

A la fin de cette visite, le suivi du patient reprend son cours selon les recommandations en vigueur pour sa pathologie.

c. Résultats des examens

Les résultats des examens complémentaires sont transmis au médecin psychiatre du patient, qui adapte la prise en charge en cas de besoin. En cas d'anomalie pharmacogénétique celle-ci est systématiquement discutée avec le médecin investigateur, le médecin responsable de pharmacogénétique et le psychiatre traitant.

Résumé du déroulement de l'étude :



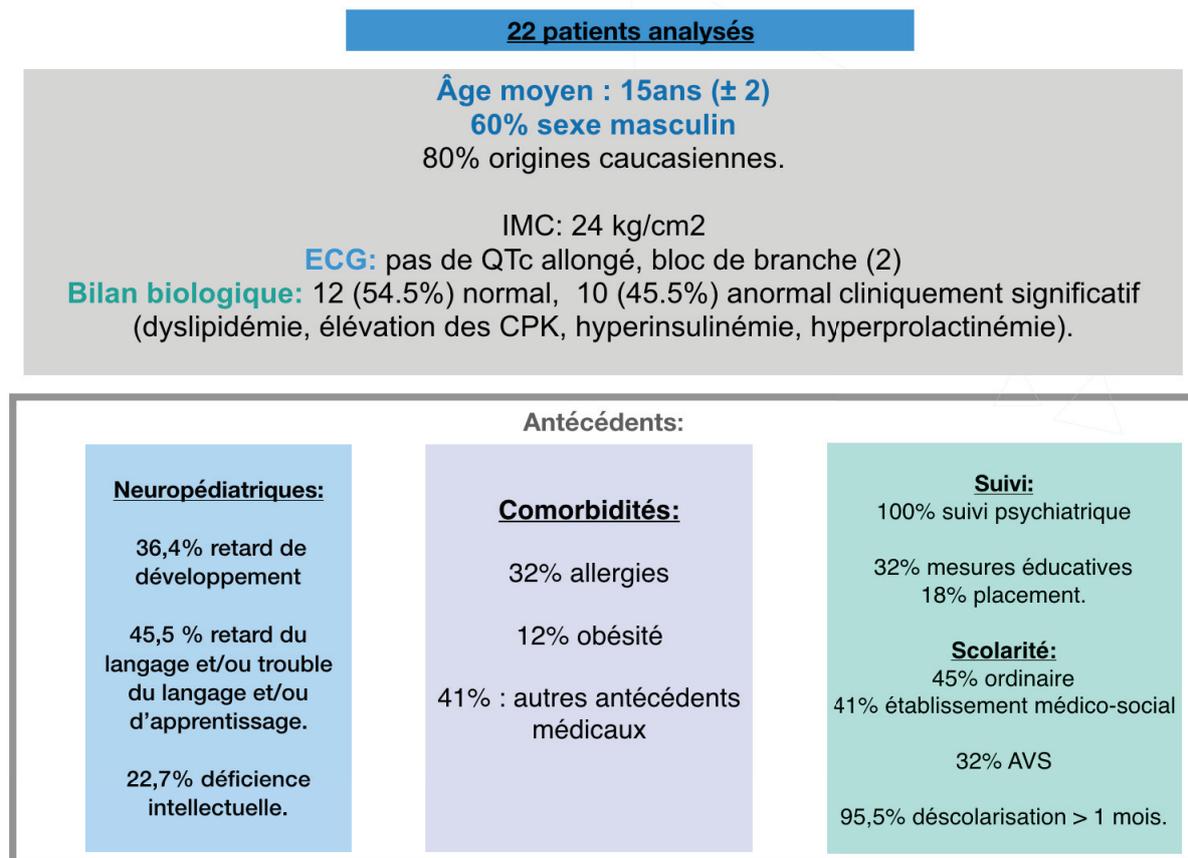
VI. RESULTATS

1. Description de la population :

Nous avons inclus 22 patients, 13 garçons et 9 filles. L'âge moyen était de 15 ans (± 2). Il n'y a pas eu de perdu de vue, les 22 patients ont tous menés l'étude à terme.

La majorité de notre population (80%) avait des origines caucasiennes.

Figure 13 : schéma des caractéristiques de la population



Antécédents :

Un retard de développement a été retrouvé dans les antécédents de 36% des patients. Environ la moitié (N=10) des patients avait un retard et/ou trouble du langage et/ou d'apprentissage. Enfin, 23% (N=5) des patients inclus avaient une déficience intellectuelle.

Tous les patients de cette étude avaient un suivi psychiatrique dont une majorité était suivie au CMP. Des mesures éducatives ont été mises en place pour 32% des patients et 18% ont fait l'objet d'un placement.

45% (N=10) des patients étaient scolarisés de manière ordinaire, 41% (N=9) dans un établissement médico-social et 15% (N=3) dans une école spécialisée. Une auxiliaire de vie

scolaire avait été mise en place pour 32% (N=7) des patients. La majorité (N=21) des patients a dû être déscolarisée pour une durée supérieure à 1 mois.

Examens clinique et paracliniques :

La majorité (68%) des patients avait des examens physiques normaux. 30% (N=6) de la population présentait des anomalies hémodynamiques à type d'hypertension artérielle, l'IMC moyen était de 24 Kg/cm² (\pm 7), 64% des patients étaient pubères (stade Tanner 5).

Parmi les ECG réalisés, 2 patients avaient des anomalies à type de bloc de branche, aucun allongement du QTc n'a été retrouvé.

Tous les patients ont réalisé un bilan biologique, 12 (54.5%) avaient un bilan normal et 10 (45.5%) avaient un bilan anormal cliniquement significatif. Parmi les anomalies biologiques les plus représentées on retrouve : dyslipidémie (25%), élévation des CPK (N=2, 18,2%), hyperinsulinémie (N=3 (27,3%), hyperprolactinémie (N=2 (18,2%).

Diagnostic psychiatrique :

L'âge moyen de début de suivi psychiatrique est de 8 ans (\pm 5).

6 patients (26%) présentaient un diagnostic de bipolarité de type 1 (dont 3 avec caractéristiques psychotiques congruentes à l'humeur), 5 patients soit 22% présentaient un diagnostic de schizophrénie, 4 patients soit (17%) présentaient un trouble dépressif caractérisé. Nous retrouvons un diagnostic de TDAH présentation combinée chez 2 patients (9%), de trouble du comportement chez 2 patients (9%) (N=1 trouble des conduites, N=1 trouble oppositionnel avec provocation), de trouble schizoaffectif chez 2 patients (9%) et de trouble du spectre de l'autisme chez 1 patient (5%). (Figures 14, 15, 16)

Figure 14 : Diagramme représentant la répartition des pathologies dans la population M4P

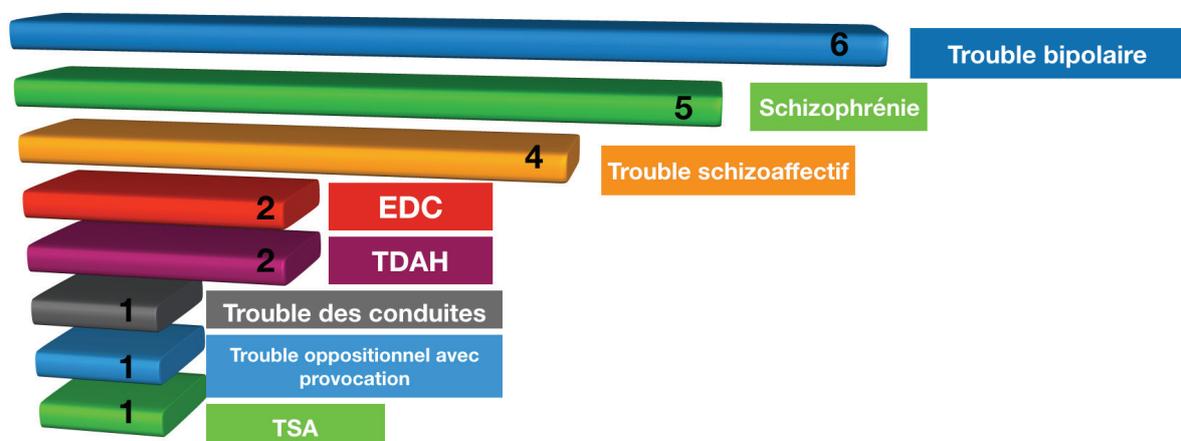
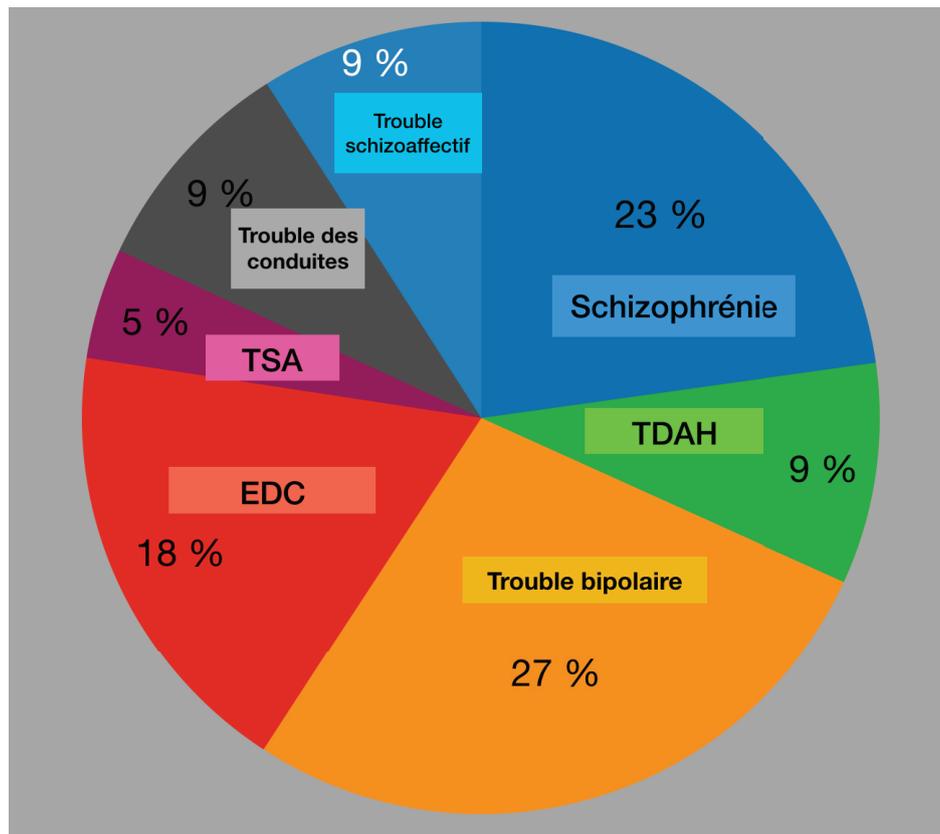
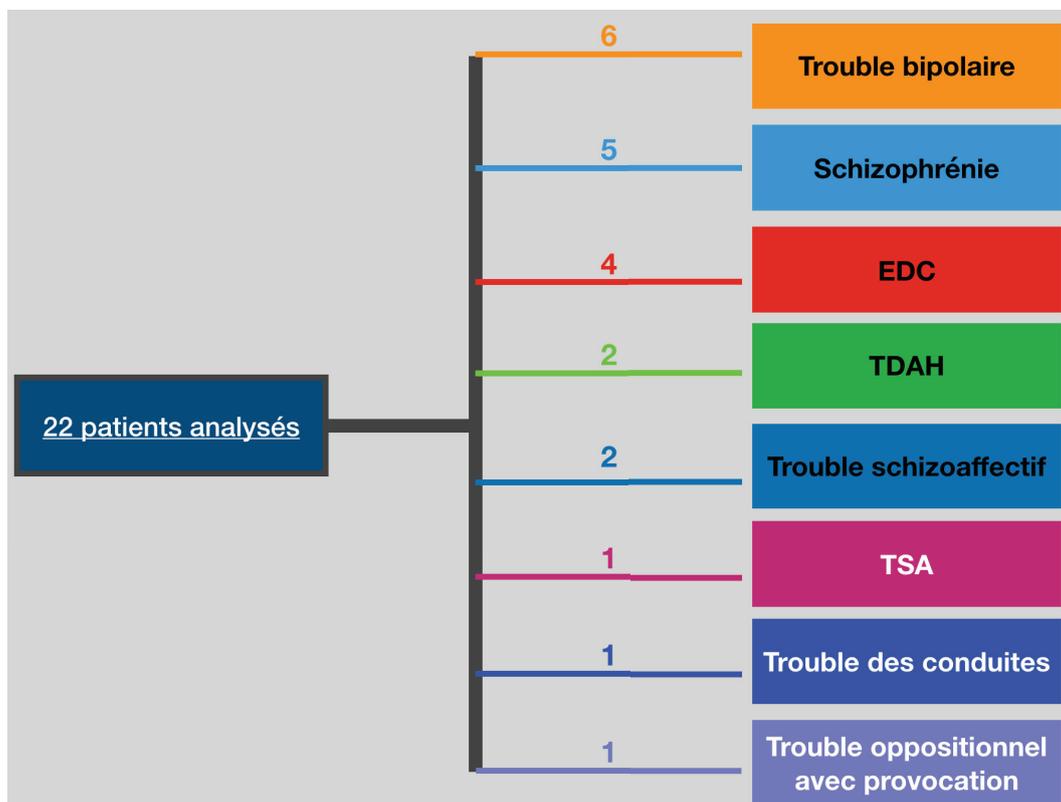


Figure 15 : Diagramme circulaire représentant la répartition des pathologies psychiatriques dans la population de l'étude M4P :



Figures 16 : Répartition des pathologies psychiatriques dans la population de M4P :



2. Résultats sur l'objectif principal :

L'objectif de cette étude était d'étudier la prévalence d'une duplication, ou de polymorphismes, du gène *CYP2D6*, associés à un phénotype métaboliseur ultrarapide, dans une population d'enfants et d'adolescents pharmacorésistants aux psychotropes de type antipsychotique et antidépresseur.

Un seul patient a présenté une duplication du gène *CYP2D6* associée à un phénotype métaboliseur ultrarapide, soit 4,5% de notre population de patients.

Une comparaison à la proportion théorique attendue dans la population générale (10%) a été effectuée à l'aide d'un test de χ^2 d'adéquation et ne retrouve pas de différence statistiquement significative.

Tableau 8 : Résultats sur l'objectif principal :

Variable	Effectif réalisé	Résultats
Métaboliseur	N = 22	MUR : N= 1 (4.5%) Génotypage <i>CYP2D6</i> *1x2N → Résultat : >2N
		ML : N= 1 (4.5%)
		MR : N= 20 (90.9%)
Présence de la duplication <i>CYP2D6</i>	N= 22	N=1 (4.5%)

3. Résultats sur les objectifs secondaires :

Nous notons que deux patients présentent un polymorphisme fonctionnel du *CYP2D6* :

- 1 patient présente une duplication du *CYP2D6* associée à un phénotype **Métaboliseur Ultra Rapide (MUR)** (cf objectif principal)
- Et 1 patient présente une délétion du *CYP2D6* associée à un phénotype **métaboliseur lent (ML)**.

Nous présenterons les résultats sur les objectifs secondaires :

- De la population globale de l'étude (N=22)
- Des deux patients présentant une anomalie du phénotype du *CYP2D6* (N=2)

a. 1^{er} objectif : Étudier les caractéristiques liées au patient et à sa pathologie

• Concernant le diagnostic psychiatrique et ses comorbidités.

Aucune association statistiquement significative n'a été mise en évidence entre la présence d'anomalie du gène *CYP2D6* et le diagnostic psychiatrique.

Le patient avec une duplication du *CYP2D6*, associée à un phénotype MUR présentait un diagnostic de **trouble bipolaire de type 1 avec caractéristiques psychotiques**. Le patient métaboliseur lent pour *CYP2D6* présentait un diagnostic de **trouble schizoaffectif**.

• Concernant la sévérité de la maladie

La sévérité de la maladie a été évaluée par l'échelle CGI-I (Clinical Global Impression scale), l'échelle du fonctionnement social (CGAS), l'auto-questionnaire Sheehan Disability Scale (SDS), le nombre et la durée des hospitalisations.

⇒ L'échelle CGI :

Le score moyen dans cette population était de 5,23 (entre gravement et manifestation malade).

Le patient présentant un phénotype MUR avait un score CGI de 4, celui présentant un phénotype métaboliseur lent de 5.

⇒ CGAS

Le score moyen de cette population pour l'échelle CGAS était de 29,6.

Le patient présentant un phénotype MUR avait un score CGAS de 45,5, celui présentant un phénotype métaboliseur lent de 35,5.

⇒ SDS :

Dans la population de l'étude, *les scores parents et enfants retrouvent :*

	<u>Parents</u>	<u>Enfants</u>
Score total moyen	26,22 (± 2,76)	20,85 (± 4,39)
Score scolarité	9,11 (± 1,08)	7,00 (± 2,71)
Score vie familiale	8,22 (±1,80)	6,85 (±3,08)
Score vie sociale	8,89 (±1,08)	7,00 (±2,83)

Pour le patient MUR le score parents était de 30 et le score enfant de 12

Pour le patient ML, le score parent était de 23 et le score enfant de 25.

Figure 17 : Graphique représentant les scores CGAS et CGI

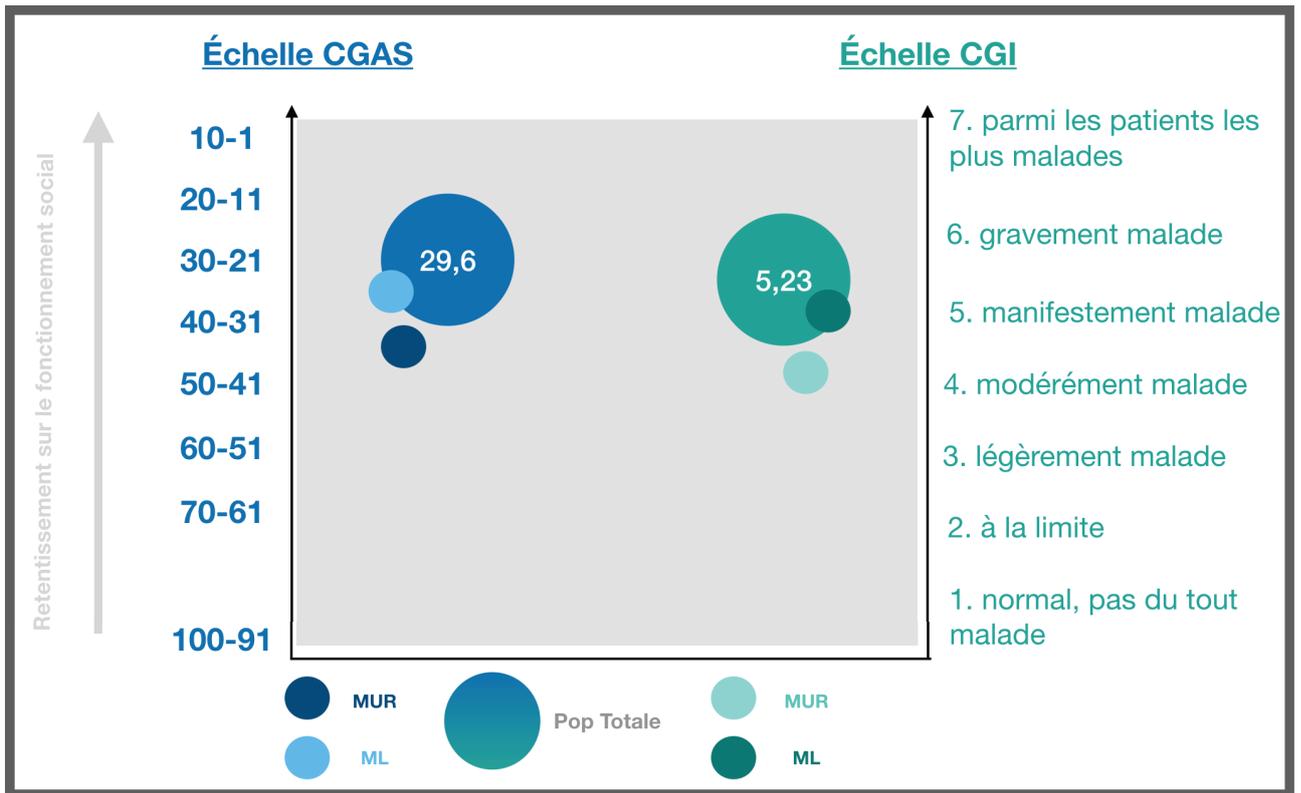
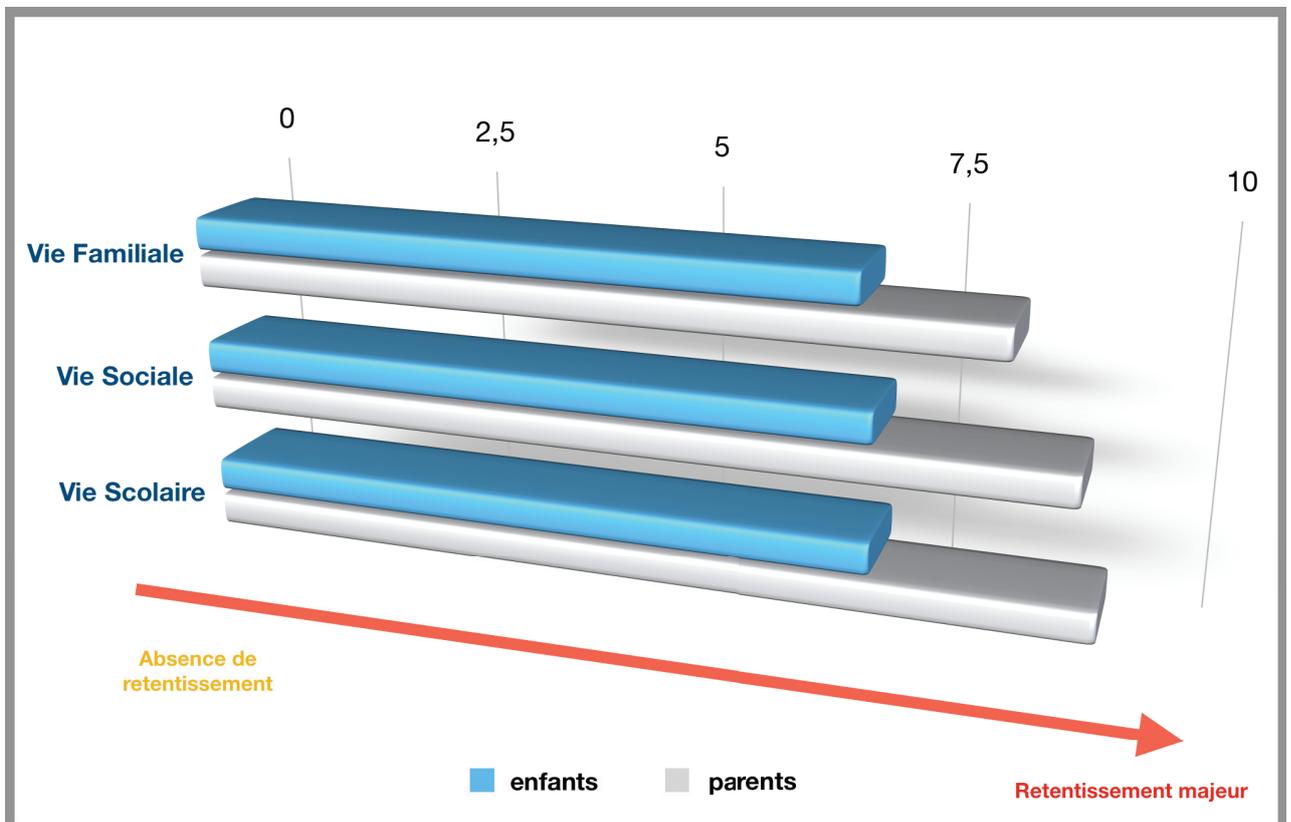


Figure 18 : Graphique représentant les scores SDS parents et enfants



⇒ Nombre et durée des hospitalisations :

En moyenne, les patients de cette étude ont été hospitalisés 6 fois ($5,23 \pm 3,57$). L'étendue des données est large allant de 0 (1 patient) à 16 hospitalisations (1 patient).

Aucune association entre le nombre d'hospitalisations et la présence d'anomalie du gène *CYP2D6* n'a été mise en évidence.

Le patient MUR pour *CYP2D6* a été hospitalisé à 5 reprises, le patient ML pour *CYP2D6* a été hospitalisé à 4 reprises.

En moyenne, au cours de l'histoire de leur maladie, les patients ont été hospitalisés **509 jours** ($\pm 610,7$). L'étendue des données est large allant de 0 jours (1 patient) à 2 512 jours d'hospitalisations (1 patient).

Nous notons que le patient présentant le phénotype MUR a été hospitalisé 147 jours, et le patient ML pour *CYP2D6*, 52 jours.

⇒ Le traitement psychotrope actuel et antérieur

Nombre de molécules différentes :

En moyenne, les patients de l'étude ont reçu 9,04 molécules différentes allant de 4 à 13 molécules différentes par patient.

Plus précisément nous retrouvons une moyenne de 5,05 [2.00 ; 11.00] antipsychotiques par patient, 2,0 [1.00 ; 6.00] antidépresseurs par patient et 2,0 [1.00 ; 6.00] autres psychotropes (Thymorégulateurs) par patient.

Le patient présentant un phénotype MUR avait reçu 9 molécules différentes. Celui avec un phénotype ML en avait reçu 5.

Durée du traitement :

Les patients de cette population ont en moyenne une durée totale sous psychotropes de 540,5 jours [68,45 ; 2095]. Une moyenne de prescription de 260 jours pour les traitements antipsychotiques, de 135 jours pour les traitements antidépresseurs, et de 215 jours pour les traitements thymorégulateurs (169 jours autres psychotropes).

A noter que le patient présentant un phénotype MUR avait une durée totale de prescription de psychotropes de 2030 jours, celui avec un phénotype ML de 855 jours.

Les molécules les plus fréquemment prescrites étaient l'aripiprazole (N=20), la rispéridone (N=16), la cyamémazine (N=15), la quétiapine (N =13), la loxapine (N=12).

Type de traitement :

Au total sur les 22 patients, il y a eu 199 traitements psychotropes dont 60% (119) étaient des antipsychotiques, 12% (25) des antidépresseurs et 28% (55) des autres psychotropes.

Dose maximale :

Tous les patients ont pris des traitements antipsychotiques avec une dose maximale moyenne de 385 mg (\pm 290). Pour les antidépresseurs, la dose maximale moyenne était de 71mg, pour les autres psychotropes elle s'élevait à 519,49mg.

Le patient MUR avait une dose maximale moyenne de 255 mg pour les AP, de 90 mg pour les AD, de 800mg pour les autres psychotrope (Thymorégulateurs), plus élevée que pour le patient ML pour lequel nous retrouvons des doses moyennes de 9 mg pour les AP, et de 200mg pour les autres psychotropes (thymorégulateurs).

Effets indésirables

413 EI ont été recueillis dans cette population de patients, au cours de l'histoire de leur maladie. 231 EI étaient imputables aux psychotropes. Soit 10,89 EI par patient et par année.

Parmi les EI les plus fréquents dans la population de l'étude on retrouve : hyperphagie (50%), troubles mnésiques (23%), prise pondérale (22,8%), anomalie biologique (20%), asthénie (17%), syndrome extrapyramidal (10%), constipation (10%).

Parmi les anomalies biologiques les plus représentées on retrouve : dyslipidémie (25%), élévation des CPK (N=2, 18,2%), hyperinsulinémie (N=3 (27,3%), hyperprolactinémie (N=2 (18,2%).

Notons que le patient MUR a présenté des EI sous 3 des 9 molécules prescrites, au total 12EI imputables aux psychotropes. Nous retrouvons : sédation, prise pondérale, hyperphagie, syndrome extrapyramidal et trouble de la concentration.

Le patient ML a présenté des EI sur 5 des 5 molécules prescrites, au total 6EI imputables aux psychotropes, à type de prise pondérale, hyperphagie, et syndrome extrapyramidal.

b. 2^{ème} objectif : Recherche d'autres anomalies du gène CYP2D6

6 patients de l'étude ont présenté un polymorphisme du *CYP2D6* : 2 de ces polymorphismes étaient associés à des anomalies fonctionnelles du phénotype : le patient MUR présentant une duplication du *CYP2D6* et le patient ML présentant un polymorphisme homozygote muté *CYP2D6*4/*4*, délétion *CYP2D6*1/*5*.

Les autres n'étaient pas fonctionnels.

Nous retrouvons chez 4 patients une anomalie du génotype du *CYP1A2* de type homozygote muté allèle A *CYP1A2*1F*, impliquant un phénotype métaboliseur Ultrarapide pour le *CYP1A2*. Des analyses pharmacogénétiques seront réalisées dans un second temps par séquençage haut débit, à partir de la collection biologique effectuée par le laboratoire de pharmacogénétique du Kremlin Bicêtre.

Ces analyses, permettront l'étude d'un grand nombre de gènes impliqués dans le transport, l'action et le métabolisme des traitements psychotropes, de panels de gènes.

c. 3^{ème} objectif : Étudier le phénotype clinique :

Après regroupement en quatre catégories diagnostiques, la majorité de nos patients était atteint de trouble de l'humeur ou de schizophrénie.

Tableau : Répartition des diagnostics après regroupement :

Variable		N=22
Diagnostic regroupé	Trouble de l'humeur	10 (45.5%)
	Schizophrénie	7 (31.8%)
	Trouble du comportement	4 (18.2%)
	Autisme	1 (4.5%)

➤ **Efficiace intellectuelle**

43% des patients ont une déficiace intellectuelle. Trois patients (15,8%) ont une déficiace légère (50-70), un patient atteint de trouble de l'humeur et deux de schizophrénie. Cinq patients (26,3%) ont une déficiace modérée (35-55), un patient atteint de trouble de l'humeur, deux de schizophrénie, un de trouble du comportement et un d'autisme.

➤ **Comportement socio adaptatif : en cours d'évaluation.**

Moyenne d'âge de notre population de patients : 15ans

⇒ **Domaine communication**

	Note d'échelle moyenne :
Score réceptif	8,36 [5.00; 16.00]
Score expressif	8,00 [1.00; 17.00]
Score Lire	7,68 [1.00; 15.00]
Communication	Score d'échelle : 24,05, [3.00 ; 42.00] Score standard 53,18, [20.00; 91.00] %ile rank : 4,09

⇒ Domaine vie quotidienne :

	Note d'échelle moyenne:
Score personnel	7,86 [1.00; 16.00]
Score domestique	7,55 [1.00; 14.00]
Score communauté	8,59 [1.00; 20.00]
Vie quotidienne	Score d'échelle : 24,00 [3.00 ; 48.00] Score standard 55,09 [20.00; 110.00] %ile rank : 8,57

⇒ Domaine Habilités sociales et relations :

	Note d'échelle moyenne :
Score relations interpersonnelles	5,77 [1.00; 13.00]
Score jeu et temps libre	4,41 [1.00; 12.00]
Score adaptation	8,09 [1.00; 19.00]
Vie quotidienne	Score d'échelle : 18,27 [3.00 ; 42.00] Score standard 45,73 [20.00; 93.00] %ile rank : 2,51

⇒ Scores finaux :

- **Somme des scores standards : 154** [60.00 ; 270.00]
- **Total composite :**
 - Scores standards **45,05** [20.00 ; 89.00]
 - %ile rank **2,023**

⇒ Comportements problématiques :

Comportement problématique	Score brut	V-scale
Internalisé	12,43 [3.00; 21.00],	21,90 [18.00; 24.00]
Externalisé	8,90, [0.00; 19.00]	19,24 [13.00; 24.00]

VII. ILLUSTRATION CLINIQUE DE L'APPORT DE LA PHARMACOGÉNÉTIQUE EN PEDOPSYCHIATRIE : à propos d'un cas

Pour une meilleure compréhension de ce travail, nous proposons une illustration clinique.

La description clinique suivante a fait partie d'un regroupement de cas présenté lors du mémoire du Diplôme d'Études Spécialisées de Psychiatrie le 13 mars 2019. Certains de ces cas cliniques, ont fait l'objet d'une publication dans une revue scientifique.

A propos d'un cas : Un adolescent présentant un diagnostic de schizophrénie avec pharmacorésistance aux psychotropes.

1. Histoire de la maladie

Le patient, âgé actuellement de 16ans, a un suivi pédopsychiatrique depuis ses 4 ans dans un contexte de trouble anxieux et trouble du comportement à type d'agitation psychomotrice et d'isolement relationnel. Un diagnostic de trouble du spectre de l'autisme avait alors été porté oralement aux parents, sans confirmation dans un centre spécialisé. Nous n'avons que peu de renseignements cliniques sur cette période de vie.

A l'adolescence, les parents décrivent l'apparition d'une symptomatologie délirante avec des hallucinations visuelles et acousticoverbales, s'imposant à lui, « des clowns dans la tête qui me voulaient du mal » impliquant une recrudescence de la symptomatologie anxieuse.

Les parents évoquent également une symptomatologie déficitaire depuis les hallucinations avec un isolement social et scolaire. « Il est méconnaissable, froid, je le reconnais plus » dira le père. L'adolescent est alors pris en charge dans un service de pédopsychiatrie, et un traitement est progressivement instauré dans ce contexte délirant, après élimination d'une organicité (EEG normal, IRM cérébrale normale, bilan biologique sans anomalie notable) et d'une consommation de toxiques.

Les deux premiers traitements neuroleptiques prescrits se montrent inefficaces sur la symptomatologie délirante de l'adolescent (voir historique des traitements). Une suite de prise en charge en hôpital de jour ne suffira plus et l'adolescent sera hospitalisé à cinq reprises en 1an en service temps plein pédopsychiatrique suite à des passages aux urgences pour des décompensations délirantes avec troubles du comportement et mises en danger (passage à l'acte auto agressif par strangulations, coups dans les murs, déambulations nocturnes, errance...). La famille initialement soutenante, se montre en difficulté face à l'aggravation de la symptomatologie et l'isolement social grandissant.

2. Biographie, histoire de vie

L'adolescent vit avec ses deux parents et sa petite sœur. Les deux parents travaillent.

Il est scolarisé en Section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté. (SEGPA) collègue, mais en rupture depuis 1an. Il a redoublé le CP.

Il est décrit comme un enfant « solitaire », et peut dire ne pas avoir beaucoup d'amis. Les relations avec ses pairs sont limitées, et ne s'inscrivent pas dans la durée.

3. Antécédents

La grossesse est marquée par une insuffisance placentaire à l'origine d'un Retard de Croissance Intra Utérin (RCIU) ayant nécessité une césarienne à 37SA. On note une hypotrophie (Poids naissance : 1240g, taille de naissance 40cm). On relève un retard dans l'acquisition du langage : premiers mots à 3ans et demi, un suivi orthophonique avait été mis en place à cette période.

4. Historique des traitements de fond prescrits : Tableau 9 :

Psychotropes	Posologie	Durée	Effets
Risperidone *	4mg	6 semaines	Résistance Effets secondaires : tremblements, prise pondérale 7kg en 2 mois
Aripiprazole *	30mg	7 semaines	Résistance
Quétiapine *	800mg	6 semaines	Résistance
Halopéridol *	100mg	6 semaines	Résistance
Aripiprazole *	30mg	4 semaines	Résistance

* : médicaments métabolisés par *CYP2D6* totalement ou partiellement.

5. Clinique

Nous faisons la connaissance du patient, dans un contexte d'hospitalisation temps plein. Le contact est étrange, avec peu de contacts visuels. Le discours est très pauvre. Il répond aux questions de manière très laconique et ne comprend pas le motif de son hospitalisation. On retrouve un syndrome délirant de mécanisme hallucinatoire (Hallucinations acousticoverbales, cénesthésiques et visuelles). Il soliloque fréquemment. La thématique semble être fantastique. Dans ces moments, l'adolescent communique avec des héros de jeu vidéo, des héros de guerre. Il peut même se battre et dire « qu'il a des vraies armes ». Pour autant, il négative la présence d'hallucinations. En entretien, il montre une gestuelle désadaptée, pouvant se gratter

les jambes des minutes durant, sans qu'une étiologie somatique expliquant un prurit ne soit retrouvée, il peut aussi essayer de retirer quelque chose de sa bouche à plusieurs reprises, sans rien sortir. La participation affective est minime. Le syndrome délirant est peu systématisé. On note une symptomatologie dissociative comportementale (bizarreries gestuelles, stéréotypies, maniérisme, errance physique avec des aller-retour dans le couloir du service), affective (émoussement affectif ou rires immotivés), ainsi qu'une dissociation des idées (barrages, néologismes) rendant ses soliloques parfois incompréhensibles.

La symptomatologie déficitaire est présente durant l'hospitalisation. En effet, en dehors de son errance physique, l'adolescent s'isole souvent dans sa chambre, immobile sur son lit. La participation aux activités de groupe reste difficile. Il montre un certain apragmatisme, y compris face aux activités qu'il pouvait apprécier (jeux vidéo, TV). Il n'entre pas en relation avec ses pairs (autres patients du service).

Les attitudes instinctuelles sont marquées par une inversion du rythme nyctéméral.

Devant ce tableau clinique résistant aux traitements, une échelle de catatonie avait alors été réalisée dans le service retrouvant un score à 16. Un traitement par benzodiazépines type Lorazépam avait alors été instauré, sans amélioration franche de la symptomatologie.

Un diagnostic de schizophrénie catatonique a pu être évoqué.

Face à la pharmacorésistance du patient, une recherche d'anomalie pharmacogénétique du *CYP2D6* a été réalisée.

6. Résultats de l'analyse pharmacogénétique :

Duplication du *CYP2D6* → Métabolisme ultrarapide

Ce résultat pouvait donc expliquer une partie de la pharmacorésistance constatée chez ce patient.

7. Adaptation thérapeutique et évolution clinique :

Compte tenu de l'anomalie pharmacogénétique retrouvée une adaptation thérapeutique était nécessaire. Après discussion avec l'équipe de soins, l'adolescent et les parents, nous avons envisagé l'introduction d'un traitement non métabolisé par *CYP2D6*. Un traitement par Amisulpride a donc été instauré progressivement, avec surveillance de la fonction rénale. Ce traitement, est métabolisé au niveau rénal, évitant la métabolisation par *CYP2D6*. L'amisulpride ne possédant pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM), pour les enfants et adolescents, il s'agissait donc d'une prescription hors AMM, les parents étant informés et en accord avec cette thérapeutique. L'amisulpride a été augmenté jusqu'à une posologie de 1200mg. Rapidement, la symptomatologie délirante s'apaise, l'adolescent pouvant dire qu'il

« ne communique plus avec les héros ». Quelques hallucinations cénesthésiques persistent mais l'adolescent peut en avoir conscience. L'état dissociatif s'amende. Le discours est plus construit.

Une sortie d'hospitalisation peut s'organiser avec un suivi ambulatoire (hôpital de jour initialement, puis relai de prise en charge au CMP de secteur).

A ce jour, l'adolescent n'a pas été ré hospitalisé. Le suivi se poursuit, la tolérance du traitement est bonne. Il a pu reprendre une scolarité adaptée.

8. Discussion :

Ce cas clinique de schizophrénie résistante illustre le bénéfice individuel de l'analyse pharmacogénétique chez l'adolescent pharmacorésistant.

En effet, 5 neuroleptiques différents ont été prescrits, sans constater d'efficacité clinique. Impliquant une persistance, voire aggravation de la symptomatologie, une déscolarisation, un impact sur le fonctionnement social et familial et des effets secondaires somatiques (prise pondérale notamment).

A l'avenir, la découverte précoce d'une duplication du *CYP2D6* chez un patient pourrait-elle permettre d'éviter en première intention la prescription de molécules métabolisées par *CYP2D6* et de cibler directement d'autres traitements susceptibles d'être efficaces (donc non métabolisées par *CYP2D6*) ?

Cela soulève plusieurs problématiques :

- Le coût de la réalisation quasi systématique d'une analyse pharmacogénétique.
- L'augmentation des prescriptions hors AMM. En effet, pour citer l'exemple de la schizophrénie, aucune molécule non métabolisée par *CYP2D6* n'a d'AMM chez l'enfant ou l'adolescent.

VIII. DISCUSSION

Les résultats de ce travail nous apportent certains éléments de discussion.

1. A propos des résultats sur l'objectif principal :

Les résultats sur l'objectif principal nous apportent qu'un seul patient a présenté une duplication du *CYP2D6* associée à un phénotype MUR, soit 4,5% de notre population.

Cette prévalence est donc inférieure à celle observée en population générale. Comme décrit précédemment, celle-ci s'élève jusqu'à 10 % de la population générale au sud de l'Europe (81). Ces résultats principaux ne nous permettent donc pas de conclure à la présence d'un lien direct entre pharmacorésistance aux psychotropes et anomalie type duplication du *CYP2D6*. Et ce n'est donc pas cette anomalie pharmacogénétique qui explique la pharmacorésistance de nos 22 patients.

Ces résultats ne sont pas en cohérence avec les données de la littérature (102) et notamment celles de l'étude préliminaire, qui retrouvait une prévalence de plus de 33% pour les métaboliseurs ultrarapides (84). Cette différence pouvant être questionnée sur plusieurs éléments que nous détaillons ci-dessous.

a. Questions autour de la pharmacorésistance :

➤ *La pharmacorésistance, en tant que critère d'inclusion :*

Cette réflexion met en lumière une limite de l'étude. En effet, la pharmacorésistance étant le critère d'inclusion, il est important de noter que sa définition n'est pas clairement définie en pédopsychiatrie. Nous nous sommes en effet, basés sur une définition adulte.

Cette notion implique une variabilité interindividuelle et interprofessionnelle, source éventuelle de biais de sélection.

➤ *La pharmacorésistance, un mécanisme complexe.*

La pharmacorésistance est complexe tout comme l'est l'efficacité clinique d'un traitement, elle ne dépend pas d'un seul acteur.

En effet, l'efficacité d'un médicament ne repose pas uniquement sur la pharmacogénétique du *CYP2D6*, mais également et comme vu précédemment, sur les polymorphismes génétiques du transporteur de la molécule, de l'organe cible et de ses récepteurs, des autres enzymes du métabolisme (autres CYP...), et de son élimination.

De plus, la résistance aux traitements psychotropes métabolisés par *CYP2D6* peut venir d'un autre traitement (dans le cadre d'une co-prescription) ayant un effet inducteur ou inhibiteur sur *CYP2D6* (comme vu précédemment dans le chapitre « La Pharmacogénétique ») et ayant donc pour conséquence de diminuer ou augmenter l'activité du médicament en réduisant ou augmentant sa durée de vie dans l'organisme.

En conséquence, il est souhaitable que des futures études incluent l'analyse d'un grand nombre de gènes impliqués dans le transport, l'action et le métabolisme des traitements psychotropes, ce qui est maintenant devenu possible par le développement des analyses par HTS (High Throughput Sequencing) de panels de gènes. Cette approche permettra une analyse plus globale, pouvant ainsi répondre aux questionnements sur les résistances et l'effet indépendant du *CYP2D6*. Cette analyse est également prévue dans un second temps dans le cadre de notre étude M4P.

De plus, il est décrit que la pharmacorésistance est généralement associée à un phénotype métaboliseur ultrarapide et les effets indésirables sont plus généralement retrouvés chez les patients métaboliseurs lents. Cependant, dans l'étude M4P, (84), nous ne retrouvons pas de corrélation entre le type d'anomalie métabolique du *CYP2D6* (MUR ou ML) et la présence d'une pharmacorésistance aux psychotropes et/ou d'effets indésirables liés aux traitements. Par exemple, la patiente MUR pour *CYP2D6* a présenté de nombreux effets indésirables (prise pondérale, syndrome extrapyramidal, troubles cognitifs), suite à l'instauration d'une molécule métabolisée par *CYP2D6*.

La métabolisation des traitements est complexe, et l'effet (bénéfique ou indésirable) du traitement dépend aussi de la formation et l'accumulation de ses métabolites. Ce phénomène a notamment été décrit lors d'un traitement par codéine chez une femme allaitante MUR pour *CYP2D6* et dont l'accumulation de métabolites morphiniques a provoqué le décès de son nourrisson par surdosage en métabolites (89).

➤ ***La pharmacorésistance du patient ou la pharmacorésistance du trouble vis-à-vis des psychotropes ?***

Bien que les âges des patients ne nous permettent pas d'évoquer pleinement ce diagnostic, les éléments cliniques d'un certain nombre de patients inclus dans M4P peuvent nous faire évoquer un trouble de personnalité type borderline ou état limite. Face à ce diagnostic, peu de psychotropes ont une réelle indication. Les psychotropes prescrits (neuroleptiques, thymorégulateurs, ou antidépresseurs), n'ont peut-être finalement que peu d'efficacité sur un tel trouble. Il ne s'agit alors pas d'une réelle pharmacorésistance du patient vis-à-vis des psychotropes, mais du trouble vis-à-vis des psychotropes.

➤ ***La particularité de la population pédiatrique : une constante évolutivité***

Des diagnostics :

La pharmacorésistance soulève un autre questionnement. Celui de l'évolution de l'indication des psychotropes dans l'histoire de la maladie du patient.

En effet, pour certains patients inclus dans notre étude, les éléments cliniques initiaux faisaient évoquer un épisode dépressif caractérisé, résistant à une psychothérapie non médicamenteuse, impliquant la prescription d'antidépresseurs.

Cependant, l'évolution de l'adolescent et de sa maladie, montre des symptômes évoquant préférentiellement un trouble bipolaire (contre indiquant alors les traitements antidépresseurs), et pouvant éventuellement en partie expliquer la pharmacorésistance initiale de ces patients à ces molécules (inefficacité des antidépresseurs sur un trouble bipolaire).

Des symptômes :

L'efficacité d'un traitement repose également sur des facteurs inhérents à la pharmacogénétique de l'individu : sur la posologie du traitement instauré, sur l'environnement du patient, et l'évolution de sa pathologie, sur la maturation de l'individu (+++ en pédopsychiatrie). Nous avons notamment constaté dans la population de l'étude M4P que les prescriptions étaient basées sur des symptômes plus que sur des pathologies, or les symptômes évoluent souvent avec l'âge de l'enfant, expliquant également l'évolution de l'efficacité thérapeutique.

b. Questions autour de la mesure du critère de jugement principal : sensibilité du test de génotypage.

Il est à noter que le génotypage ne permet d'identifier qu'environ 20 % des sujets au métabolisme ultrarapide (de 1 à 10 % des Caucasiens en fonction de l'origine géographique), d'autres mécanismes moléculaires à l'origine de ce phénotype restant encore à élucider (60). Cette sensibilité limitée pouvant sous-estimer nos résultats.

c. Questions autour de la prévalence des MUR en population générale et dans M4P :

Actuellement, aucun protocole n'a étudié la prévalence des MUR en population générale française. En effet les prévalences décrites jusqu'ici sont celles en population générale européenne (Sud (10 %) ou Nord (1-3%) de l'Europe), ou encore sur le continent africain (29%). Ainsi notre prévalence s'élevant à 4,5% pourrait-elle en fait correspondre à la prévalence en population française (entre sud 10% et Nord 3%) ?

Enfin, il faut préciser que le génotypage du *CYP2D6* analyse les anomalies pharmacogénétiques les plus fréquentes et connues, associées à un MUR. Il est envisageable de penser que, dans les prochaines années, d'autres polymorphismes associés à ce trouble de la métabolisation soient découverts. Mais la découverte et la validation de nouveaux polymorphismes génétiques reposent sur le stockage de l'ADN des patients et leur analyse par séquençage haut débit dans un second temps. Une collection biologique a donc été réalisée dans M4P.

Nous comprenons ici l'intérêt des collections biologiques dans l'évolution de la médecine personnalisée. Bien que confrontées à certaines limites (le nombre de patients devant être conséquent, et le coût de ces analyses haut débit important) et soulevant des questions d'ordre éthique (stockage de matériel génétique, nécessité de caractériser l'origine ethnique des patients pour ajustement des résultats).

2. A propos des résultats sur les objectifs secondaires :

Les résultats sur les objectifs secondaires nous permettent de décrire notre population de patients et d'étudier la comparabilité des groupes de patients avec ou sans anomalie pharmacogénétique du *CYP2D6*.

Cette population reflète des pathologies psychiatriques variées : trouble du spectre de l'autisme, trouble bipolaire, épisode dépressif caractérisé, schizophrénie, trouble du comportement, trouble schizoaffectif.

Nous ne relevons aucun lien entre présence d'anomalie du gène *CYP2D6* et le diagnostic psychiatrique dans notre population de patient.

Le patient avec une duplication du *CYP2D6*, associée à un phénotype MUR présentait un diagnostic de trouble bipolaire de type 1 avec caractéristiques psychotiques.

Ces pathologies impliquent un retentissement majeur sur la qualité de vie du patient, comme le témoignent notamment les moyennes des scores CGI (score = 5), ou CGAS (score = 28).

Au-delà de l'évaluation par le clinicien, nous notons que ce retentissement est également constaté par les parents ou représentants légaux de ces enfants. (Score moyen SDS de 26,2/30) et par les enfants eux-mêmes (score SDS moyen 20,8).

Notons une légère différence entre la moyenne des scores enfant et parents, avec des scores plus favorables coté enfant.

En analysant les scores moyens obtenus à l'échelle d'évaluation du comportement socio-adaptatif de Vineland, et notamment les scores globaux, nous constatons que les patients de M4P présentent des difficultés majeures dans leur fonctionnements adaptatifs.

En effet, les notes obtenues sont basses dans les trois domaines (communication, vie quotidienne et socialisation).

Notons qu'ils se situent de manière générale dans les 2% des enfants présentant le plus de difficultés à faire face de manière autonome et adaptée aux situations quotidiennes.

Nous remarquons que ces difficultés sont particulièrement importantes dans les aptitudes sociales et les relations avec les autres. En effet, comme en témoignent les scores de cette section, les patients de M4P présentent des difficultés pour communiquer de manière appropriée avec leurs pairs, pour comprendre les allusions ou éléments implicites dans une conversation, et adopter une distance appropriée. L'analyse des scores de l'échelle de Vineland pour les deux patients présentant des anomalies fonctionnelles du CYP2D6 aboutie aux mêmes conclusions.

La pharmacorésistance de ces patients implique une prise en charge pédopsychiatrique longue. En effet, ces enfants, âgés de 10 à 17ans, ont été hospitalisés en moyenne 509 jours, soit presque un an et demi, au cours de l'histoire de leur maladie. Avec une moyenne de 6 hospitalisations par patients. A noter que certains patients ont été hospitalisés plus de 2500 jours. Nous ne retrouvons pas de différence entre les patients présentant une anomalie du phénotype du *CYP2D6* ou du génotype du *CYP2D6* et ceux sans anomalie, contrairement aux données de la littérature (90).

Elle implique également une prise en charge pharmacologique complexe, avec une moyenne de 8,05 molécules différentes prescrites pour chaque patient. Certains patients ont eu plus de 13 molécules différentes. Nous remarquons que le patient MUR a eu plus de molécules que la moyenne de la population de notre étude, en cohérence avec la mauvaise réponse clinique aux traitements et donc de nombreuses prescriptions souvent observées chez les métaboliseurs ultrarapides.

Nous notons que ce chiffre est supérieur à celui relevé dans l'étude préliminaire qui retrouvait 6,1 (3-9) psychotropes différents par patient.

Enfin, la durée totale de prescriptions de psychotropes (540 jours) comparée aux durées moyennes et réparties sur les 22 patients, additionnées pour chaque catégorie de psychotropes (839,75 jours) montrent une différence non négligeable. Cette différence de 299 jours, soit 55,4% de la durée totale, témoignant de nombreuses (plus de la moitié)

prescriptions concomitantes de psychotropes. Ce constat étant en accord avec les données de la littérature (95).

Ces patients ont été sous traitement pharmacologique pendant plus de 540 jours. Nous remarquons que cette durée de prescription pharmacologique est inférieure à la durée moyenne des hospitalisations, reflétant le fait que la réponse pharmacologique n'était donc pas l'axe central et unique de ces prises en charge.

Nous notons que les patients présentant une anomalie fonctionnelle du *CYP2D6* ont une durée de prescription de psychotropes augmentée. En effet, les deux patients présentant une anomalie du phénotype du *CYP2D6* ont une durée de prescription supérieure à la moyenne observée dans cette population. Et bien plus élevée pour le patient MUR (plus de 2000 jours).

Les types de prescriptions semblent cohérents avec les types de diagnostics obtenus. En effet, nous notons une majorité d'antipsychotiques prescrits et retrouvons une majorité de patients présentant un trouble bipolaire ou un trouble schizophrénique.

Parmi les molécules les plus prescrites nous retrouvons : Aripiprazole, Risperidone, Cyamémazine, Quétiapine. Dans les antidépresseurs, le traitement le plus prescrit était la Sertraline.

Cette précision semble cohérente d'une part avec les recommandations pharmacologiques en pédopsychiatrie. En effet les trois molécules les plus prescrites ont toutes l'AMM chez l'enfant ou l'adolescent. Et d'autre part, avec la fréquence des diagnostics dans notre population de patients : 1/ trouble de l'humeur, 2/ schizophrénie, 3/ trouble du comportement.

Au-delà de la pharmacorésistance, nos patients présentent de nombreux effets indésirables, (231 EI imputables aux psychotropes, taux d'incidence : 10,89). Les types d'effets indésirables retrouvés sont cohérents avec les données de la littérature. En effet, les EI les plus fréquents dans la population de l'étude sont représentés par : hyperphagie (50%), troubles mnésiques (23%), prise pondérale (22,8%), anomalie biologique (20%) (dyslipidémie, élévation des CPK, hyperinsulinémie, hyperprolactinémie), asthénie (17%), syndrome extrapyramidal (10%), constipation (10%). Nous notons que le patient MUR a présenté des EI nombreux, sans cohérence avec le phénotype métaboliseur ultrarapide.

Enfin, bien que la majorité de nos patients présente une efficacité intellectuelle normale, nous retrouvons 43% de patients avec une déficience. Ces chiffres, relativement élevés nous questionnent. Est-ce un retentissement de leur pathologie, un retentissement des thérapeutiques médicamenteuses, un lien avec leur mode de vie ?

Ainsi, l'étude des résultats sur les objectifs secondaires nous illustre la difficulté de prise en charge face à de tels tableaux cliniques, impliquant de très nombreuses hospitalisations, et des ruptures avec le milieu social, familial et scolaire. Cette impasse thérapeutique nous questionnant sur notre pratique.

Enfin, ils montrent que la prise en charge de nos patients ne peut se concentrer sur ce seul axe thérapeutique pharmacologique. Rappelant l'importance d'associer plusieurs types de prises en charge afin d'améliorer le pronostic et la qualité de vie de nos patients.

3. Autres éléments de discussion

Dans l'étude préliminaire, réalisée par le SUPEA de Nice, on note une majorité de patients inclus ayant un diagnostic de schizophrénie (56%). Parmi les patients présentant une anomalie pharmacogénétique du *CYP2D6* (n = 5), 60% présentaient un diagnostic de schizophrénie. On pouvait ainsi se poser la question d'une proportion plus élevée d'anomalie pharmacogénétique du *CYP2D6* chez les patients schizophrènes.

Dans notre étude, seulement 5 patients (22%) présentent un diagnostic de schizophrénie expliquant peut-être cette prévalence plus basse.

4. Quelles perspectives ?

Les résultats de M4P ne nous permettent pas de conclure à un bénéfice collectif à la recherche d'anomalies pharmacogénétiques chez l'enfant ou l'adolescent pharmacorésistant aux psychotropes.

Cependant, nous constatons parmi les patients de l'étude préliminaires, ou les deux patients de l'étude M4P présentant des anomalies du phénotype métabolique, que la réadaptation thérapeutique a permis une amélioration clinique et/ou une diminution des effets secondaires. Nous illustrons cela par le cas clinique présenté dans ce travail.

Ce constat va donc dans le sens d'un bénéfice individuel questionnant alors l'intérêt de réaliser plus précocement une analyse pharmacogénétique et d'aller plus loin dans la recherche clinique sur ce sujet.

Des futures recherches seront nécessaires afin d'évaluer l'impact d'un changement thérapeutique en cas d'anomalie pharmacogénétique du gène *CYP2D6* sur l'évolution de la

maladie et l'avantage du développement d'une telle médecine personnalisée en pédopsychiatrie.

Les études pourraient être de plus grande ampleur (e. g. multicentrique nationale) sur des effectifs plus importants avec un groupe contrôle (p. ex. patients non résistants aux psychotropes métabolisés par *CYP2D6*).

Une étude future devrait également se limiter aux patients avec des maladies mentales homogènes (e.g. schizophrénie précoce), afin de pouvoir mieux définir la pharmacorésistance et de limiter l'impact du diagnostic. En effet, la schizophrénie précoce est une maladie sévère nécessitant un traitement psychotrope pour la grande majorité des patients, avec un impact majeur en cas de pharmacorésistance. Néanmoins, il s'agit d'une maladie rare chez l'enfant, limitant ainsi le nombre potentiel des inclusions. (107)

Au-delà du domaine de la pharmacorésistance, *CYP2D6* est aussi exprimé au niveau cérébral dépassant ainsi son rôle métabolique au niveau hépatique.

Il a été décrit que *CYP2D6* est impliqué dans la formation des neurotransmetteurs, pouvant ainsi jouer un rôle dans la réponse à court et long terme aux traitements psychotropes. Mais également que des polymorphismes du cytochrome P450 ont été liés aux troubles mentaux, ce qui pourrait avoir un impact notamment chez l'enfant en développement.

Enfin, les résultats de ce travail illustrent le fait que la clinique n'implique pas toujours une justification scientifique évidente. Nous observons ici une pharmacorésistance clinique, mais l'étude scientifique ne nous permet pas ici de l'expliquer ou de la justifier. Ainsi le profil clinique ne correspond pas toujours au profil moléculaire attendu illustrant la nécessité de travailler en lien et de façon pluridisciplinaire pour avancer dans la compréhension de ces mécanismes de pharmacorésistance.

Nous comprenons donc que des études complémentaires restent nécessaires pour expliquer la pharmacorésistance de nos patients : études aussi nombreuses qu'il y a de pistes et de facteurs intervenant dans l'efficacité clinique d'un traitement et pouvant expliquer cette pharmacorésistance.

IX. CONCLUSION

Les résultats de ce travail nous permettent d'appréhender la problématique de la pharmacorésistance en psychiatrie, et ici en pédopsychiatrie.

Il n'en reste pas moins que la pédopsychiatrie est une spécialité complexe, dont les problèmes de résistance thérapeutique ne peuvent s'expliquer uniquement par des anomalies pharmacogénétiques.

Dans notre étude interventionnelle, les résultats montrent une prévalence d'une duplication du *CYP2D6* chez nos 22 patients pharmacorésistants, moins importante qu'en population générale.

Nous ne pouvons donc pas conclure sur la présence d'un lien direct entre pharmacorésistance aux psychotropes et anomalie pharmacogénétique type duplication du *CYP2D6*. Et ce n'est donc pas cette anomalie pharmacogénétique qui explique la pharmacorésistance de nos 22 patients. Néanmoins, nous notons un bénéfice individuel à la recherche d'anomalie pharmacogénétique chez le patient pharmacorésistant.

L'analyse de la population de notre étude nous apporte un certain regard sur notre pratique clinique en ouvrant des questionnements afin d'améliorer cette dernière.

En effet, les 22 patients inclus, pharmacorésistants, présentent des diagnostics variés, et complexes, de nombreuses thérapies sont mises en place, sans succès, impliquant un retentissement majeur sur leur qualité de vie.

Ils illustrent bien la sévérité des diagnostics et de leurs retentissements et les questionnements qui se posent à nous, rappelant l'importance d'associer plusieurs types de prises en charge. L'abord pharmacologique ne suffisant évidemment pas.

La pharmacorésistance reste donc un mécanisme complexe, prenant en compte :

- L'indication réelle d'un traitement psychotrope vis-à-vis d'un diagnostic
- La métabolisation du traitement et ses différentes étapes et intervenants
- L'environnement du patient sous psychotropes : les autres molécules, les événements de vie impliquant des dégradations cliniques en parallèle
- La prise en compte perpétuelle que les enfants et adolescents sont en constante évolution et que la clinique de leur pathologie l'est également.

Ce travail ouvre la voie à d'autres projets de recherche afin de mieux comprendre la pharmacorésistance de nos patients, de questionner notre manière d'y répondre et éventuellement de la prévenir.

X. BIBLIOGRAPHIE

1. Daniel Bailly, Marie-Christine Mouren. Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent Ed Masson.
2. TAYLOR E. Physical treatments. In : RUTTER M, TAYLOR E, HERSOV L, ed. Child and adolescent psychiatry. Modern approaches (3rd ed.) Londres : Blackwell Science ; 1994, p.880-99.
3. BRADLEY C. Behavior of children receiving benzedrine. Am J Psychiatry 1937 ; 94 : 577-85.
4. BRADLEY C, BOWEN M. Amphétamine (benzedrine) therapy of children's behavior disorders. Am J Orthopsychiat 1941 ; 11 : 92-103.
5. ALEXANDER FG, SELESNICK ST. The history of psychiatry. New York : harper and Row ; 1966.
6. Freed H, Peifer CA. Treatment of hyperkinetic emotionally disturbed children with prolonged administration of chlorpromazine. AJP. 1 juill 1956;113(1):22-6.
7. Hunt BR, Frank T, Krush TP. Chlorpromazine in the treatment of severe emotional disorders of children. AMA J Dis Child. mars 1956;91(3):268-77.
8. Wiener JM. Psychopharmacology in childhood disorders. Psychiatr Clin North Am. déc 1984;7(4):831-43.
9. CAMPBELL M. On the use of neuroleptics in children and adolescents. Psychiatr Ann 1985 ; 15 : 101-7.
10. Millet B, Vanelle J-M, Benyaya J. Prescrire les psychotropes. 2ème. Elsevier Masson;
11. Delay J, Deniker P. méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie. Paris : Masson ; 1961. / Delay J, Deniker P. caractéristiques psychophysiologiques des médicaments. Psychotropic Drugs 1957.
12. Lambert PA, Revol L. Classification of neuroleptics. Comprehensive Psychiatry. janv 1969;10(1):50-8.
13. Cohen D. Les antipsychotiques atypiques chez l'adolescent : quels enjeux pour l'avenir ? L'Encéphale. 1 sept 2011;37(4, Supplement 4):H15-7.
14. Thévenot JP, Boudart Y. Le psychiatre d'enfant face à la prescription de médicament. Résultat de l'enquête nationale. L'Information Psychiatrique 2000 ; 76 : 267-72.
15. SERREAU R, LE HEUZEY MF, GILBERT A, MOUREN MC, JACQZ-AIGRAIN E. Unlicensed and Off-label Use of Psychotropic medications in French Children : a prospective study. Paed Perinat Drug Ther 2004 ; 6 (1).
16. Verdoux H, Tournier M, Bégaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. Acta Psychiatr Scand. janv 2010;121(1):4-10.
17. Dictionnaire Vidal 2018. Edition Vidal, version 4.6 (1304).

18. David A, Fernandez A, Menard M-L, Dor E, Leali G, Maria F, et al. Pharmacorésistance aux psychotropes et anomalies pharmacogénétiques du cytochrome P450 2D6 : vers une médecine personnalisée en pédopsychiatrie, présentation d'un protocole de recherche. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, Mars 2019;67(2):109-17.
19. Connolly SD, Bernstein GA. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Anxiety Disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. févr 2007;46(2):267-83.
20. Williams and Wilkins. *Child and adolescent clinical psychopharmacology* (3ème édition) Baltimore, 2001.
21. Vantalon V, Lecandreaux M, Mouren-Simeoni MC. Indications des médicaments psychotropes chez l'enfant. *Encycl Med Chir, Elsevier, Paris*, 2001, 37-218-A-30.
22. Menard M-L, Askenazy F, Auby P, Bonnot O, Cohen D. Améliorer la surveillance de la tolérance pédiatrique des antipsychotiques en France. *Archives de Pédiatrie*. janv 2015;22(1):92-7.
23. Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA. A Pilot Study of Risperidone, Olanzapine, and Haloperidol in Psychotic Youth: A Double-Blind, Randomized, 8-Week Trial. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(1):133-45.
24. Lindsey RL, Kaplan D, Koliatsos V, Walters JK, Sandson NB. ARIPIPRAZOLE AND EXTRAPYRAMIDAL SYMPTOMS. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1 nov 2003;42(11):1268-9.
25. Barzman DH, DelBello MP, Kowatch RA, Gernert B, Fleck DE, Pathak S, et al. The Effectiveness and Tolerability of Aripiprazole for Pediatric Bipolar Disorders: A Retrospective Chart Review. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2004;14(4):593-600.
26. Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M, Smith A, Lee P, Malanga CJ, et al. Case Series: Spectrum of Neuroleptic-Induced Movement Disorders and Extrapyramidal Side Effects in Childhood-Onset Schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. févr 1998;37(2):221-7.
27. Correll CU, Kane JM. One-Year Incidence Rates of Tardive Dyskinesia in Children and Adolescents Treated with Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2007;17(5):647-56.
28. Rais AR, Kimmel S, Shrestha N, Rais TB, Coffey BJ. Atypical Neuroleptic Malignant Syndrome in an Adolescent. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2008;18(2):215-20.
29. Groff K, Coffey BJ. Psychosis or Atypical Neuroleptic Malignant Syndrome in an Adolescent? *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2008;18(5):529-32.
30. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *European Psychiatry*. avr 2011;26(3):144-58.
31. Bonnot O, Inaoui R, Lloret Linares C, et al. Principes de surveillances des effets métaboliques, de l'hyperprolactinémie et du rythme cardiaque pour les antipsychotiques

atypiques chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2010;58:431–8.

32. Calarge CA, Acion L, Kuperman S, Tansey M, Schlechte JA. Weight Gain and Metabolic Abnormalities During Extended Risperidone Treatment in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. avr 2009;19(2):101-9.
33. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic Risk of Second-Generation Antipsychotics During First-Time Use in Children and Adolescents. *JAMA*. 28 oct 2009;302(16):1765-73.
34. Patel NC, Hariparsad M, Matias-Akthar M, Sorter MT, Barzman DH, Morrison JA, et al. Body Mass Indexes and Lipid Profiles in Hospitalized Children and Adolescents Exposed to Atypical Antipsychotics. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2007;17(3):303-11.
35. Leung JYT, Barr AM, Procyshyn RM, Honer WG, Pang CCY. Cardiovascular side-effects of antipsychotic drugs: The role of the autonomic nervous system. *Pharmacology & Therapeutics*. 1 août 2012;135(2):113-22.
36. Correll CU. Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2008;69 Suppl 4:26-36.
37. Roke Y, van Harten PN, Boot AM, Buitelaar JK. Antipsychotic Medication in Children and Adolescents: A Descriptive Review of the Effects on Prolactin Level and Associated Side Effects. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2009;19(4):403-14.
38. Staller J. The Effect of Long-Term Antipsychotic Treatment on Prolactin. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2006;16(3):317-26.
39. Bonnot O, Inaoui R, Raffin-Viard M, Bodeau N, Coussieu C, Cohen D. Children and Adolescents with Severe Mental Illness Need Vitamin D Supplementation Regardless of Disease or Treatment. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2011;21(2):157-61.
40. Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, Consoli A, Laurent C. Adverse Effects of Second-generation Antipsychotics in Children and Adolescents: A Bayesian Meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1 juin 2012;32(3):309-16.
41. Menard M-L, Thümmeler S, Giannitelli M, Olliac B, Bonnot O, Cohen D, et al. Incidence of adverse events in antipsychotic-naïve children and adolescents treated with antipsychotic drugs: a French multicentre naturalistic study protocol (ETAPE). *BMJ Open*. 1 avr 2016;6(4):e011020.
42. AFSSAPS. Le bon usage des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent. Mise au point. Janvier 2008. ANSM.
https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=AFSSAPS.+Le+bon+usage+des+antid%C3%A9presseurs+chez+l%E2%80%99enfant+et+l%E2%80%99adolescent.+Mise+au+point.+Janvier++2008.+ANSM.++http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/++ed7152def72a8978b38d4c32fc49b6e9.pdf&ie=UTF-8&oe=UTF-8
43. Vieta E, Colom F. Therapeutic options in treatment-resistant depression. *Annals of Medicine*. 1 nov 2011;43(7):512-30.
44. Samalin L, Guillaume S, Courtet P, Abbar M, Lancrenon S, Llorca P-M. [French

Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology task force. Formal consensus for the treatment of bipolar disorder: an update (2014)]. *Encephale*. févr 2015;41(1):93-102.

45. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Uchida H, Rajji TK, Graff-Guerrero A, et al. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review and recommendation. *Psychiatry Research*. 15 mai 2012;197(1):1-6.

46. Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia. :24.

47. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression [Internet]. [cité 31 août 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143770.pdf

48. Trevino K, McClintock SM, McDonald Fischer N, Vora A, Husain MM. Defining treatment-resistant depression: a comprehensive review of the literature. *Ann Clin Psychiatry*. août 2014;26(3):222-32.

49. Becquemont L. La pharmacogénétique dans l'exercice médical quotidien. 2005;11:9.

50. Meyer UA. Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nature Reviews Genetics*. sept 2004;5(9):669-76.

51. Wilkinson GR. Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response. *New England Journal of Medicine*. 26 mai 2005;352(21):2211-21.

52. Goldstein DB. Pharmacogenetics in the Laboratory and the Clinic. *New England Journal of Medicine*. 6 févr 2003;348(6):553-6.

53. Goldstein DB, Tate SK, Sisodiya SM. Pharmacogenetics goes genomic. *Nat Rev Genet*. déc 2003;4(12):937-47.

54. Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS. Genomic Medicine — An Updated Primer. Feero WG, Guttmacher AE, éditeurs. *New England Journal of Medicine*. 27 mai 2010;362(21):2001-11.

55. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics — Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. Wood AJJ, éditeur. *New England Journal of Medicine*. 6 févr 2003;348(6):538-49.

56. Harrak M, Khabbal Y, Amarti A, Hassouni ME, Ouldin K. Pharmacogenetics and prediction of side effects of drugs. *Annales de Biologie Clinique*. 1 juill 2014;72(4):405-12.

57. C. Loichot et M. Grima. « Métabolisme des médicaments » [Internet]. Disponible sur: http://udsmed.ustrasbg.fr/pharmaco/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_5_Metabolisme_des_medic.pdf

58. P. Bechtel et B. Testa. Biotransformation des médicaments : voies biomoléculaires et pharmacologie clinique. In : *Pharmacologie clinique - Bases de la thérapeutique*. Ed. Giroud 2e édition, Expansion Scientifique Française, Paris 1988.

59. Etapes du devenir du médicament [Internet]. [cité 22 févr 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique-et-variabilite-de-reponse->

au-medicament/36-etapes-du-devenir-du-medicament

60. Allorge D, Lorient M-A. La pharmacogénétique ou la promesse d'une médecine personnalisée : variations du métabolisme et du transport des médicaments. *Annales de Biologie Clinique*. 1 sept 2004;62(5):499-511.
61. site internet, illustration : <https://slideplayer.fr/slide/11415240/>
62. Guéguen Y, Mouzat K, Ferrari L, Tissandie E, Lobaccaro JMA, Batt A-M, et al. Les cytochromes P450 : métabolisme des xénobiotiques, régulation et rôle en clinique. *Annales de Biologie Clinique*. 1 nov 2006;64(6):535-48.
63. Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. nov 1998;35(5):361-90.
64. van der Weide J, Hinrichs JW. The Influence of Cytochrome P450 Pharmacogenetics on Disposition of Common Antidepressant and Antipsychotic Medications. *Clin Biochem Rev*. févr 2006;27(1):17-25.
65. Pharmacocinétique et variabilité de réponse au médicament [Internet]. [cité 22 déc 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique-et-variabilite-de-reponse-au-medicament>
66. Quaranta S, Dupouey J, Colle R, Verstuylt C. Pharmacogénétique des médicaments antidépresseurs : état des connaissances et des pratiques – recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx). *Thérapie*. 1 avr 2017;72(2):301-9.
67. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
68. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends in Pharmacological Sciences*. août 1999;20(8):342-9.
69. Gaedigk A. Interethnic differences of drug-metabolizing enzymes. *Int J Clin Pharmacol Ther*. févr 2000;38(2):61-8.
70. Daly AK. Pharmacogenetics of the major polymorphic metabolizing enzymes. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2003;17(1):27-41.
71. Oscarson M. Pharmacogenetics of drug metabolising enzymes: importance for personalised medicine. *Clin Chem Lab Med*. avr 2003;41(4):573-80.
72. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 1 janv 2004;369(1):23-37.
73. 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.
74. Sallee FR, DeVANE CL, Ferrell RE. Fluoxetine-Related Death in a Child with

Cytochrome P-450 2D6 Genetic Deficiency. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 1 janv 2000;10(1):27-34.

75. Kawanishi C, Lundgren S, Agren H, Bertilsson L. Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse. A pilot study. *Eur J Clin Pharmacol*. janv 2004;59(11):803-7.
76. Youngster I, Zachor DA, Gabis LV, Bar-Chaim A, Benveniste-Levkovitz P, Britzi M, et al. CYP2D6 genotyping in paediatric patients with autism treated with risperidone: a preliminary cohort study. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1 oct 2014;56(10):990-4.
77. Butwicka A, Krystyna S, Retka W, Wolańczyk T. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent with CYP2D6 deficiency. *Eur J Pediatr*. 2014;173(12):1639-42.
78. Prows CA, Nick TG, Saldaña SN, Pathak S, Liu C, Zhang K, et al. Drug-metabolizing enzyme genotypes and aggressive behavior treatment response in hospitalized pediatric psychiatric patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. août 2009;19(4):385-94.
79. Almoguera B, Riveiro-Alvarez R, Lopez-Castroman J, Dorado P, Vaquero-Lorenzo C, Fernandez-Piqueras J, et al. CYP2D6 poor metabolizer status might be associated with better response to risperidone treatment. *Pharmacogenet Genomics*. nov 2013;23(11):627-30.
80. Nussbaum L, Gr R, Dumitra V, Tudor A, Puiu M. The response to atypical antipsychotic drugs in correlation with the CYP2D6 genotype: clinical implications and perspectives. 2014;62:11.
81. Scordo MG, Caputi AP, D'Arrigo C, Fava G, Spina E. Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population. *Pharmacological Research*. 1 août 2004;50(2):195-200.
82. Aklillu E, Persson I, Bertilsson L, Johansson I, Rodrigues F, Ingelman-Sundberg M. Frequent distribution of ultrarapid metabolizers of debrisoquine in an ethiopian population carrying duplicated and multiduplicated functional CYP2D6 alleles. *J Pharmacol Exp Ther*. 1 juill 1996;278(1):441-6.
83. Accueil - Pharmacologie faculté de médecine Paris Sud [Internet]. [cité 31 août 2018]. Disponible sur: <http://www.pharmacogenetics.fr/>
84. Thümmeler S, Dor E, David R, Leali G, Battista M, David A, et al. Pharmacoresistant Severe Mental Health Disorders in Children and Adolescents: Functional Abnormalities of Cytochrome P450 2D6. *Front Psychiatry*. 24 janv 2018;9:2.
85. Nussbaum LA, Dumitraşcu V, Tudor A, Grădinaru R, Andreescu N, Puiu M. Molecular study of weight gain related to atypical antipsychotics: clinical implications of the CYP2D6 genotype. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(3):877-84.
86. Bertilsson L, Dahl M-L, Dalén P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: Clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. févr 2002;53(2):111-22.
87. Dalén P, Dahl ML, Bernal Ruiz ML, Nordin J, Bertilsson L. 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13 functional CYP2D6 genes. *Clin*

Pharmacol Ther. avr 1998;63(4):444-52.

88. Kirchheiner J, Brøsen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I, et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2001;104(3):173-92.
89. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *The Lancet*. 19 août 2006;368(9536):704.
90. Chou WH, Yan FX, de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Cronin M, et al. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol*. avr 2000;20(2):246-51.
91. Table des interactions 2017 [Internet]. Disponible sur: https://www.hugge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
92. Lecadet J, et al. Médicaments psychotropes : consommations et pratiques de prescription en France métropolitaine. I. Données nationales, 2000. *Rev Med Ass Maladie* 2003 ; 34(2) : p. 75-84.
93. Kovess V, Choppin S, Gao F, Pivette M, Husky M, Leray E. Psychotropic medication use in French children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. mars 2015;25(2):168-75.
94. Vitiello B. Pharmacoepidemiology and Pediatric Psychopharmacology Research. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2005;15(1):10-1.
95. J.M. Zito and D.J. Safer. Recent Child Pharmacoepidemiological Findings. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* Feb;15(1):5-9.
96. Geller DA, Biederman J, Stewart SE, Mullin B, Martin A, Spencer T, et al. Which SSRI? A Meta-Analysis of Pharmacotherapy Trials in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder. *AJP*. 1 nov 2003;160(11):1919-28.
97. Jureidini JN, Doecke CJ, Mansfield PR, Haby MM, Menkes DB, Tonkin AL. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ*. 10 avr 2004;328(7444):879-83.
98. Birmaher B, Axelson DA, Monk K, Kalas C, Clark DB, Ehmann M, et al. Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. avr 2003;42(4):415-23.
99. Correll CU. Clinical psychopharmacology of pediatric mood stabilizer and antipsychotic treatment, part 1: challenges and developments. *J Clin Psychiatry*. août 2007;68(8):1301-2.
100. Mehler-Wex C, Romanos M, Kirchheiner J, Schulze UME. Atypical antipsychotics in severe anorexia nervosa in children and adolescents—review and case reports. *European Eating Disorders Review*. 2008;16(2):100-8.
101. Smoot LC, Boothby LA, Gillett RC. Clinical assessment and treatment of ADHD in children. *International Journal of Clinical Practice*. 2007;61(10):1730-8.

102. Filipski KK, Mechanic LE, Long R, Freedman AN. Pharmacogenomics in oncology care. *Front Genet.* 8 avr 2014;5.
103. Ozomaro U, Wahlestedt C, Nemeroff CB. Personalized medicine in psychiatry: problems and promises. *BMC Medicine.* 16 mai 2013;11(1):132.
104. M. La Montagna, E. Stella, D. Seripa G. Miscio, A. Rinaldi, A. Bellomo, M. Lozupone. CYP2D6 genotype polymorphism: tailored treatments in psychiatric patients. *European Neuropsychopharmacology* oct 2016;26(2):S167.
105. Thümmler S and Askenazy F (2018) K-SADS-PL DSM-5 French version Mai 2018 (of K-SADS-PL DSM-5 November 2016, Kaufmann J, Birmaher B, Axelson D, Perepletchikova F, Brent D, Ryan N). Retrieved from <http://sfpeada.fr/>.
106. Z-score d'IMC : Mesure d'IMC ajustée sur l'âge et le sexe de l'enfant [Internet]. Disponible sur: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html
107. Häfner H, Nowotny B. Epidemiology of early-onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1995;245(2):80-92.

XI. TABLE DES ANNEXES

1. CRF de l'étude M4P : première page



Service Universitaire de
Psychiatrie de l'Enfant et
de l'Adolescent
Hôpitaux Pédiatriques de
Nice

Département de la
Recherche Clinique et de
l'Innovation- CHU de
Nice

**Médecine Personnalisée : Recherche d'anomalie Pharmacogénétique
chez l'enfant et adolescent avec Pharmaco-résistance aux Psychotropes**

M4P

Code Interne : 16-HPNCL-02

CAHIER D'OBSERVATION

N° du patient : |_|_|

Centre : Nice Fréjus

Initiales du patient : |_|_| - |_|_|

(1ère lettre du nom - 1ère lettre du prénom)

Promoteur :

**Fondation Lenval - Hôpitaux Pédiatriques de Nice
CHU-LENVAL**

57, Avenue de la Californie
06200 Nice

☎ : 04 92 03 03 92 ☎ : 04 92 03 03 44

@ : fondation@lenval.com

Investigateur coordonnateur :

Dr. Susanne THÜMLER

Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de
l'Adolescent

Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-Lenval
57 av de la Californie, 06200 Nice

☎ : 04.92.03.04.39 ☎ : 04.92.03.04.43

@ : thummler.s@pediatrie-chulenal-nice.fr

**Responsable de la Méthodologie et
de la Gestion des données :**

Dr Eric FONTAS

DRCI – Hôpital de Cimiez

4, avenue Reine Victoria - BP 1179
06003 Nice

☎ : 04 92 03 40 11 ☎ : 04 92 03 40 75

@ : fontas.e@chu-nice.fr

CRF validé par la cellule d'assistance méthodologique

3. CRF : Grille de recueil des traitements et des effets indésirables

Code interne	N° Patient	V1 : Visite d'évaluation
16-HPNCL-02	_ _ _	

TRAITEMENT(S) PSYCHOTROPE(S) ANTERIEURS/ACTUELS ET LES EFFETS INDESIRABLES SURVENUS SOUS LE TRAITEMENT (1)

NOM DU TRAITEMENT (DCI) :

Type de psychotrope : Antipsychotique Antidépresseur Autre psychotrope

Métabolisé par le CYP2D6 : Oui Non Dose maximale / jour : |_|_|_| mg

Dates : Début : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_| (JJ/MM/AAAA)

Fin : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_| (JJ/MM/AAAA) EN COURS

↳ Si terminé, motif de l'arrêt : Inefficacité EI Autre

Commentaire :

Evaluation des effets secondaires (adapté selon l'échelle UKU, Lingjaerde et al. 1987)

Symptômes	NE /NA	0	1	2	3	Imputabilité		
						exclue	po	pr
PSYCHIQUES	Fatigue, sédation							
	Hypersomnie							
	Insomnie							
	Idées suicidaires, TS							
	Autre :							
NEUROLOGIQUES	Sd extrapyramidal							
	Akathisie							
	Dystonie							
	Dyskinésie							
	Catatonie							
Autre :								
NEUROVEGETATIFS	Hypersalivation							
	Sécheresse buccale							
	Vertiges							
	Céphalées							
	Nausée							
	Constipation							
	Autre :							
CARDIO-VASCULAIRES	Palpitation							
	Tb. du rythme							
	Hypertension							
	Autre :							
AUTRES	Prise de poids							
	Perte de poids							
	Eruption cutanée							
	Tb mammaire							
	Tb menstruel							
	Anomalie biologique							
	Autre :							

NE = non évalué, NA = non applicable, 0 = absent, 1 = léger, 2 = moyen, 3 = sévère, po = possible, pr = probable

4. CRF : Echelle de Vineland II

Code interne	N° Patient	V1 : Visite d'évaluation
16-HPNCL-02	I__I__I	

- **VINELAND**

VINELAND II - FEUILLE DE RESULTATS				
SCORES AUX SOUS DOMAINES ET DOMAINES				
SOUS DOMAINES / DOMAINES	v-Scale Score Table B.1	Score Standard Table B.2	%ile rank Table C.3	Age équivalent Table C.5
Ecouter et comprendre				
Parler				
Lire et écrire				
COMMUNICATION	Somme: _____			
Prendre soin de soi				
S'occuper de son domicile				
Vivre dans la communauté				
VIE QUOTIDIENNE	Somme: _____			
Contact avec les autres				
Jouer et utiliser son temps libre				
S'adapter				
HABILITES SOCIALES ET RELATIONS	Somme: _____			
Motricité grossière				
Motricité fine				
ACTIVITE PHYSIQUE	Somme: _____			

Somme des scores standard =

Scores standard	%ile rank

Total composite=

	Score brut	v-scale score
COMPORTEMENTS PROBLEMATIQUES		
internalisé		
externalisé		

5. CRF : évaluation de la sévérité et du retentissement de la maladie : Score SDS, CGAS et CGI

Code interne	N° Patient	V1 : Visite d'évaluation
16-HPNCL-02	_ _ _	

ECHELLES ET QUESTIONNAIRES

• **SCORES SDS : QUALITE DE VIE**

Les questionnaires doivent être repris et rangés dans la pochette transparente en début de visite par l'investigateur

	Les parents	L'Enfant
Date	____/____/_____ <i>[NON SAISI]</i>	____/____/_____ <i>[NON SAISI]</i>
Travail / Ecole	____	____ <input type="checkbox"/> NA
Vie sociale / Loisirs	____	____ <input type="checkbox"/> NA
Vie de famille / Responsabilités domestiques	____	____ <input type="checkbox"/> NA
Score Total	____	____ <input type="checkbox"/> NA

• **Score CGI-S : gravité de la maladie**

En fonction de votre expérience clinique totale avec ce type de patient, **quel est le niveau de gravité des troubles mentaux actuels du patient ?**

- 0. non évalué
- 1. normal, pas du tout malade
- 2. à la limite
- 3. légèrement malade
- 4. modérément malade
- 5. manifestement malade
- 6. gravement malade
- 7. parmi les patients les plus malades

Code interne	N° Patient	V1 : Visite d'évaluation
16-HPNCL-02	_ _ _	

• **SCORE CGAS : FONCTIONNEMENT SOCIAL**

ETAT MENTAL ACTUEL

Coter le niveau de fonctionnement le plus bas du sujet pour la période considérée : les deux dernières semaines.
Coter le fonctionnement actuel, sans tenir compte du traitement ni du pronostic.

- 100-91 Pas de symptômes. Fonctionnement supérieur pour un éventail large d'activités à la maison, l'école, et avec les pairs.
- 90-81 Des symptômes passagers peuvent se manifester, mais le fonctionnement est bon dans tous les domaines: intéressé et actif dans un large éventail d'activités, efficace socialement, satisfait en général de la vie avec ses soucis quotidiens dont il perd seulement occasionnellement le contrôle.
- 80-71 Des symptômes a minima peuvent être présents mais n'entraînent que des troubles légers du fonctionnement à la maison, l'école ou avec les pairs. Les symptômes n'apparaissent que dans le contexte d'événements stressants de la vie (séparation parentale, décès, naissance d'un frère ou d'une sœur...).
- 70-61 Quelques légers symptômes (humeur dépressive ou légères insomnies) ou quelques difficultés dans plusieurs domaines, mais en général fonctionne bien, a des relations interpersonnelles significatives, et la plupart des "non-professionnels" ne le considèrent pas comme "malade".
- 60-51 Symptômes modérés ou fonctionne en général avec quelques difficultés (peu d'amis ou pas d'affects, humeur dépressive et remise en question pathologique de lui-même, humeur euphorique et débit de parole accéléré, comportement quelque peu antisocial occasionnellement).
- 50-41 Toute symptomatologie ou tout trouble du comportement pour lesquels la plupart des cliniciens recommanderaient un traitement ou une attention particulière (préoccupation ou geste suicidaire, rituels obsessionnels sévères, attaques d'anxiété fréquentes, comportement nettement anti-social).
- 40-31 Troubles majeurs dans plusieurs domaines tels que l'école, les relations familiales, relations avec les pairs, jugement, pensée ou humeur (enfant déprimé évitant les amis, colères, caprices à la maison, incapable de faire le travail scolaire), ou dysfonctionnement relatif de l'appréciation de la réalité ou de la communication (discours parfois obscur, illogique ou déplacé).
- 30-21 Incapable de fonctionner dans la plupart des domaines (reste au lit à la maison toute la journée), ou bien le comportement est considérablement influencé par des délires ou des hallucinations ou bien la communication est sérieusement compromise (parfois incohérent ou ne répond pas) ou bien il s'agit du jugement (se conduit d'une façon tout à fait inappropriée).
- 20-11 A besoin de supervision pour empêcher qu'il ne se blesse ou blesse les autres, ou pour maintenir un minimum d'hygiène corporelle (tentatives de suicide répétées, souvent violent, excitation maniaque, étale les selles), communication presque impossible (incohérence ou mutisme).
- 10-1 A besoin d'une supervision constante pendant plusieurs jours pour empêcher qu'il ne se blesse ou blesse les autres, n'essaye pas du tout de maintenir un minimum d'hygiène personnelle.

Le premier niveau (1-10) correspond à un besoin d'une supervision constante pendant plusieurs jours, le dernier niveau (91-100) correspond à l'absence de symptôme.

XII. PUBLICATION

1. « Pharmacorésistance aux psychotropes et anomalies pharmacogénétiques du cytochrome P450DD6 : vers une médecine personnalisée en pédopsychiatrie, présentation d'un protocole de recherche » A.DAVID, A.FERNANDEZ, M.-L.MENARD, E.DOR, G.LEALI, C.VERSTUYFT, F.ASKENAZY, S.THUMMLER.



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

*neuropsychiatrie
de l'enfance
et de l'adolescence*

Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence 67 (2019) 109–117

Article original

Pharmacorésistance aux psychotropes et anomalies pharmacogénétiques du cytochrome P450 2D6 : vers une médecine personnalisée en pédopsychiatrie, présentation d'un protocole de recherche

Pharmacoresistance to psychotropic drugs and pharmacogenetic anomalies of cytochrome P450 2D6 : Towards personalized medicine in child and adolescent psychiatry, a research protocol

A. David^a, A. Fernandez^{a,b}, M.-L. Menard^{a,b}, E. Dor^{a,b}, G. Leali^c, F. Maria^a, E. Fontas^d,
F. Askenazy^{a,b}, C. Verstuyft^{e,f}, S. Thümmler^{a,b,*}

^a Département universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, hôpitaux pédiatriques de Nice, CHU-Lenval, 06200 Nice, France

^b Université Côte d'Azur, CoBTek, 06100 Nice, France

^c Service de psychiatrie de l'enfant, hôpitaux pédiatriques de Nice CHU-Lenval, 06200 Nice, France

^d Délégation à la recherche clinique et à l'innovation, CHU de Nice, 06000 Nice, France

^e Service de génétique moléculaire, pharmacogénétique et hormonologie, centre de ressource biologie Paris-Sud, hôpital Bicêtre, groupe hospitalier Paris Sud, AP-HP, 94270 Le Kremlin Bicêtre, France

^f Équipe « dépression et antidépresseurs », faculté de médecine, Inserm Université Paris-Sud, CESP/UMR-S1178, Le Kremlin Bicêtre, 94270 Paris, France

Résumé

Les psychotropes sont fréquemment utilisés en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent en France avec un taux de prescription en augmentation constante. Néanmoins, peu d'antipsychotiques (AP) atypiques ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant et l'adolescent. De plus, certains patients sont pharmaco-résistants et présentent une inefficacité des traitements psychotropes impliquant des prescriptions hors AMM, de nombreuses molécules, des hospitalisations longues, des rechutes, et des ruptures de parcours de soin. La plupart des traitements psychotropes est métabolisée majoritairement au niveau hépatique par le cytochrome P450 (CYP) et notamment sa sous-unité 2D6. Une duplication du gène *CYP2D6* est liée à un phénotype métaboliseur ultrarapide et donc à une inefficacité clinique du traitement. Nous réalisons actuellement une étude dont l'objectif principal est d'étudier la prévalence de duplications et des polymorphismes génétiques du *CYP2D6*, associés à un phénotype métaboliseur ultrarapide, dans une population d'enfants et d'adolescents pharmaco-résistants aux psychotropes. Le protocole de cette étude est présenté dans cet article. Les objectifs secondaires sont d'étudier l'association de ces anomalies avec les caractéristiques liées au patient et à sa pathologie, ainsi que la recherche d'autres anomalies fonctionnelles du gène *CYP2D6*. Cette étude inclue 22 patients mineurs de 4 secteurs de pédopsychiatrie ayant présenté une pharmacorésistance à au moins deux psychotropes métabolisés par *CYP2D6*. La mise en évidence d'un lien entre pharmacorésistance et polymorphismes génétiques du *CYP2D6* associés à un phénotype métaboliseur ultrarapide pourrait permettre de privilégier l'utilisation de molécules non métabolisées par le *CYP2D6* ayant une AMM très restrictive, plus précocement dans l'évolution de la maladie psychiatrique.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Pharmaco-résistance ; Pharmacogénétique ; Antipsychotique ; Antidépresseur ; Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ; *CYP2D6* duplication

Abstract

Background. – Psychotropic drugs such as antipsychotics (AP) and antidepressant (AD) are frequently used in children and adolescents for the treatment of psychiatric diseases, with a constantly increasing prescription rate for atypical AP. Nevertheless, in France, only two atypical AP have marketing authorization in children, and 5 in adolescents. Consequently, a significant part of AP prescriptions in the pediatric population is

* Auteur correspondant. Service universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, hôpitaux pédiatriques de Nice, CHU-Lenval, 57, avenue de la Californie, 06200 Nice, France.

Adresse e-mail : thummler.s@pediatrie-chulenal-nice.fr (S. Thümmler).

<https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2018.12.003>

0222-9617/© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

off-label and depends on the experience of each clinician. In addition, some patients are pharmaco-resistant inducing exposure to several psychotropic molecules, long and/or repeated hospitalizations, relapses, and sometimes interruption of care pathways. Many psychotropic treatments are metabolized at the hepatic level by cytochrome P450 and in particular its subunit CYP2D6. In child psychiatry, most commonly prescribed AP and AD drugs are metabolized by CYP2D6, e.g., risperidone, aripiprazole and fluoxetine. Duplication of the *CYP2D6* gene is linked to very rapid metabolizer phenotype and thus typically to clinical inefficiency of treatment. The frequency of this pharmacogenetic anomaly is up to 10 % in the general population in Southern Europe.

Methods. – We describe the implementation of a biomedical study, whose main objective is to describe the prevalence of duplication or polymorphisms of *CYP2D6* gene associated with very rapid metabolizer phenotype, in the pediatric population pharmaco-resistant to CYP2D6-metabolized psychotropic drugs (AP or AD). Secondary objectives are to study the associations between the presence of functional anomalies of *CYP2D6* gene and the characteristics related to patient and mental health disease. This study will include 22 children or adolescents patients from 4 child and adolescent psychiatry (CAP) departments. CYP2D6 genotyping will be realized from salivary sampling.

Findings. – The expected results on the main judgment criterion might highlight a link between pharmacoresistance and duplication of CYP2D6 in our patient population. The results on secondary endpoints should help to better characterize the population of drug-resistant patients and mental health diseases in CAP.

Perspectives. – The demonstration of a link between drug resistance and duplication of the *CYP2D6* gene should help to develop treatment strategies using molecules not metabolized by CYP2D6 and/or having a very restrictive marketing authorization earlier in the evolution of psychiatric illness, as well as the intensification of non-pharmacological treatment strategies in such patients. Overall, many links between CYP2D6 and psychiatry remain to be studied, and highlighting functional genetic anomalies of CYP2D6 in psychotropic drug-resistant children and adolescents should participate to the development of personalized medicine in CAP, and thus improve the quality of life and the prognosis of our patients.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Pharmaco-resistance; Pharmacogenetics; Antipsychotic; Antidépresseur; Child and adolescent psychiatry; CYP2D6 duplication

1. Introduction

1.1. Contexte

Les médicaments psychotropes sont fréquemment utilisés chez l'enfant et l'adolescent en France avec un taux de prescription de 2,5 % [1]. Les antipsychotiques (AP) et antidépresseurs (AD) concernent chacun 0,3 % de la prescription en population pédiatrique [1].

En France, comme dans d'autres pays, la prescription des AP atypiques a beaucoup augmenté ces 15 dernières années, accompagnée d'une diminution de prescription des AP typiques, notamment en raison d'effets indésirables moins fréquents [2].

Les AP sont autorisés pour le traitement de maladies psychiatriques comme la schizophrénie et le trouble bipolaire, ainsi que pour les troubles du comportement et l'autisme. Néanmoins, seulement deux AP atypiques (ou de 2^e génération) ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant en France (risperidone et sulpiride, [Tableau 1](#)). Chez l'adolescent, l'aripiprazole, la loxapine et la clozapine ont également une AMM [3], [Tableau 1](#).

En conséquence, une partie non négligeable des prescriptions d'AP, notamment dans les services de pédopsychiatrie se fait hors AMM et dépend de l'expérience de chaque clinicien [4].

Dans le contexte pédiatrique, le profil de tolérance de ces molécules reste insuffisamment étudié, or il est admis que la population pédiatrique présente une particulière fragilité avec des effets indésirables fréquents [5,6].

Au niveau des traitements antidépresseurs, 5 molécules ont une AMM chez l'enfant et l'adolescent, avec uniquement la fluoxétine pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés, [Tableau 2](#) [3].

Malgré un traitement pharmacologique adapté, certains patients sont pharmaco-résistants et présentent une persistance des symptômes et une inefficacité des traitements psychotropes. Ces enfants et adolescents sont généralement exposés à de nombreuses molécules psychotropes, et souvent à une polythérapie, pouvant induire des risques plus importants d'effets secondaires, d'hospitalisations longues, de rechutes, et de rupture de parcours de soin. [5].

La résistance aux psychotropes est définie comme l'échec d'au moins deux traitements adaptés à dose efficace et d'une durée suffisante (Agence Européenne du Médicament), [6–11]. Pour la schizophrénie de l'adulte, Suzuki et al., 2012 propose la définition de l'échec d'au moins deux antipsychotiques à une dose équivalente à la chlorpromazine de ≥ 600 mg/j et d'une durée de 6 semaines consécutives [9]. Pour la dépression, on parle d'une résistance en cas d'échec de deux traitements AD de classes différentes à dose efficace et d'une durée suffisante de 4 à 8 semaines [7,12].

1.2. Métabolisation des traitements psychotropes par le cytochrome P450 CYP2D6

Les cytochromes P450 sont des hémoprotéines exprimées dans différents organes et impliquées dans le métabolisme, notamment au niveau hépatique [13,14]. Il existe un grand nombre de cytochromes P450 exprimés au niveau hépatique et intestinal, répartis en une vingtaine de familles (ex., CYP1, CYP2, CYP3 et CYP4). On distingue également des sous-familles (ex., CYP1A, CYP2D) avec des isoenzymes (ex., CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2) [15,16]. Les isoenzymes les plus impliqués dans la variabilité de la réponse aux médicaments en psychiatrie sont : CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2 [17].

Tableau 1
Récapitulatif des antipsychotiques avec une AMM chez l'enfant et/ou l'adolescent.

Antipsychotique	Génération	AMM Enfant	AMM adolescent (> 15ans)
Risperidone (c RISPEDAL [®])	2 ^e	> 5 ans : trouble des conduites, troubles du comportement avec retard mental associé	
Sulpiride (ex. DOGMATIL [®] , SYNEDIL [®] , AIGLONYL [®])	2 ^e	> 6 ans : troubles graves du comportement	
Aripiprazole (ex. ABILIFY [®])	2 ^e	Non	> 15 ans : schizophrénie
Clozapine (ex. LEPONEX [®])	2 ^e	Non	> 13 ans : épisode maniaque du trouble bipolaire de type I
Loxapine (ex. LOXAPAC [®])	2 ^e	Non	> 16 ans : schizophrénie résistante
Cyamémazine (ex. TERCIAN [®])	1 ^{re}	> 3 ans : troubles graves du comportement	> 15 ans : états psychotiques aigus et chroniques, état d'agitation, anxiété associée à des troubles psychotiques
Halopéridol (ex. HALDOL [®])	1 ^{re}	> 6 ans : agressivité sévère persistante, enfants atteints d'autisme ou de troubles envahissants du développement	> 13 ans : schizophrénie résistante
Lévomépromazine (ex. NOZINAN [®])	1 ^{re}	> 10 ans : syndrome de Gilles de la Tourette	
Chlorpromazine (ex. LARGACTIL [®])	1 ^{re}	> 3 ans : troubles graves du comportement	
Pimozide (ex. ORAP [®])	1 ^{re}	> 3 ans : troubles graves du comportement	
Propériciazine (ex. NEULEPTIL [®])	1 ^{re}	> 6 ans : troubles graves du comportement, syndrome de Gilles de la Tourette	
Pipampéron (ex. DIPIPERON [®])	1 ^{re}	> 3 ans : troubles graves du comportement	
Tiapride (ex. TIAPRIDALI [®] , EQUILIUM [®] , TIAPRIDE [®] , CLEMENTAL [®])	1 ^{re}	> 5 ans : troubles du comportement	
		> 3 ans : maladie de Gilles de la Tourette	

Tableau 2
Récapitulatif des antidépresseurs ayant une AMM chez l'enfant et l'adolescent [3].

Antidépresseurs	AMM enfant/ AMM adolescent (> 15ans)
Sertraline (ex. ZOLOFT [®])	> 6 ans : trouble obsessionnel compulsif
Fluoxétine (ex. PROZAC [®])	> 8 ans : épisode dépressif caractérisé
Amitriptyline (ex. LAROXYL [®])	> 6ans : énurésie nocturne
Clomipramine (ex. ANAFRANIL [®])	> 10ans : troubles obsessionnels compulsifs
	> 6ans : énurésie fonctionnelle
Imipramine (ex. TOFRANIL [®])	> 6ans : énurésie fonctionnelle

Tableau 3
Antipsychotiques et antidépresseurs métabolisés par CYP2D6, ou en interaction avec ce métabolisme.

Substrats du CYP2D6Antipsychotiques	Antidépresseurs
Risperidone ^a (ex. RISPEDAL [®])	Sertraline ^a (ex. ZOLOFT [®])
Aripiprazole ^a (ex. ABILIFY [®])	Fluoxétine ^a (ex. PROZAC [®])
Quetiapine ^a (ex. XEROQUEL [®])	Citalopram (ex. SEROPRAM [®])
Pimozide (ex. ORAP [®])	Escitalopram (ex. SEROPLEX [®])
Halopéridol (ex. HALDOL [®])	Venlafaxine (ex. EFFEXOR [®])
Lévomépromazine (ex. NOZINAN [®])	Paroxétine (ex. DEROXAT [®])
Zuclophentixol (ex. CLOPIXOL [®])	Amitriptyline (ex. LAROXYL [®])
Inhibiteurs du CYP2D6Antipsychotiques	Antidépresseurs
Risperidone ^a (ex. RISPEDAL [®])	Fluoxétine ^a (ex. PROZAC [®])
Halopéridol (ex. HALDOL [®])	Paroxétine (ex. DEROXAT [®])
Lévomépromazine (ex. NOZINAN [®])	

^a Antipsychotiques les plus fréquemment utilisés chez l'enfant et l'adolescent en France et métabolisés par CYP2D6 [16–19].

Bien que le CYP2D6 ne représente que 2 % des CYP exprimés au niveau hépatique, la plupart des traitements psychotropes et notamment les AP et AD sont métabolisés par ce CYP2D6 (Tableau 3) [16–19]. Aussi, les psychotropes ayant l'AMM dans

la population pédiatrique et couramment prescrits en pédo-psychiatrie sont métabolisés majoritairement par le CYP2D6 (ex., risperidone, aripiprazole, sertraline, fluoxétine ; Tableaux 1 et 2).

Enfin, certains AP et AD interagissent avec CYP2D6 en tant qu'inhibiteur (Tableau 3) et peuvent en conséquence modifier les taux sanguins des molécules métabolisés par ce cytochrome et induire des surdosages (Tableau 3) [20].

Le gène *CYP2D6* est localisé sur le bras long (q) du chromosome 22 (22q13.1; 42.125.656-42.135.378). Il existe plusieurs polymorphismes génétiques du CYP2D6 avec près de 100 allèles [21], lié à plusieurs phénotypes cliniques. Ainsi, les phénotypes de l'activité du CYP2D6 sont classés en métaboliseur rapide (MR, activité enzymatique normale), métaboliseur ultrarapide (MUR, activité enzymatique augmentée), métaboliseur lent (ML, activité enzymatique déficitaire) et métaboliseur intermédiaire (MI, activité enzymatique réduite) [22,23]. Certains polymorphismes génétiques les plus fréquemment retrouvés dans la population caucasienne sont le plus souvent recherchés. Ils doivent être analysés et combinés pour former un score d'activité qui traduit la capacité de métabolisation du CYP2D6. Le CYP2D6 peut entraîner soit une métabolisation trop rapide des médicaments (MUR), soit une métabolisation trop lente (ML ou MI) [16].

Le phénotype métabolisation ultrarapide a souvent été associé à une mauvaise réponse clinique aux traitements [24,25], alors qu'une métabolisation lente est plus préférentiellement associée à de nombreux, et parfois très graves, effets indésirables [23,25,26].

Plus généralement, l'efficacité clinique d'un traitement psychotrope est liée en partie à son métabolisme et, par suite, au génotype CYP2D6 du patient [25,27–29].

Une duplication du gène du cytochrome *CYP2D6* est liée à un phénotype métaboliseur ultrarapide. La fréquence de cette anomalie pharmacogénétique en population générale dépend de la région et de l'origine ethnique. La prévalence va jusqu'à 10 % de la population générale au sud de l'Europe (comme en Italie et en Espagne), alors qu'elle est plus basse dans le nord de l'Europe (1–3 % en Suède et en Allemagne) [30]. Elle est plus élevée sur le continent africain allant jusqu'à 29 % [31]. Il est à noter qu'à ce jour, il n'existe pas d'étude en population générale française sur la prévalence des anomalies génétiques du CYP2D6.

Plusieurs études montrent un lien entre le génotype CYP2D6 et l'efficacité d'un traitement psychotrope et/ou la sévérité de la maladie [18,25,26,28,32]. La duplication/multiplication du gène *CYP2D6* et en conséquence le phénotype MUR sont liés à une diminution significative de l'efficacité clinique se traduisant par la persistance des symptômes cliniques et une pharmacorésistance [21,24,25]. Néanmoins, des anomalies fonctionnelles de type MUR ont été également observés chez des patients présentant de nombreux effets indésirables, pouvant être lié à l'accumulation des métabolites en aval [18]. Il a été également démontré que les durées d'hospitalisation en psychiatrie étaient augmentées chez les patients porteurs d'anomalies du métabolisme du CYP2D6 (MUR ou ML) en comparaison avec les patients dont le métabolisme de CYP2D6 ne présentait pas d'anomalie [33]. Les différents phénotypes et génotypes *CYP2D6* et leur conséquences cliniques et thérapeutiques sont résumés dans le Tableau 4.

Le profil pharmacogénétique individuel peut être exploré par l'intermédiaire d'un génotypage du cytochrome P450 CYP2D6 [21]. Cet examen spécialisé est proposé par certains services de pharmacologie français et permet la caractérisation du métabolisme individuel [21]. Cet examen n'est pas remboursé par la sécurité sociale à l'heure actuelle.

En France, à ce jour, le praticien pédopsychiatre n'utilise que rarement l'évaluation pharmacogénétique comme outil complémentaire pour la prescription de psychotropes. Néanmoins, une prescription individualisée prenant en considération le métabolisme individuel du patient devrait participer au développement d'une médecine ciblée personnalisée. De plus, elle est développée dans certaines disciplines médicales, notamment en cancérologie [34]. Pour les personnes nécessitant un traitement psychotrope, son développement devrait participer à l'amélioration de la balance du bénéfice-risque et est un réel enjeu pour les années à venir [5,35].

1.3. Étude préliminaire

Une étude préliminaire a été réalisée au SUPEA de Nice afin de rechercher des anomalies du cytochrome P450 2D6 chez les enfants et adolescents présentant une pathologie psychiatrique pharmaco-résistante [18]. Neuf patients résistants aux psychotropes (4 filles et 5 garçons) de 11 à 16 ans ont bénéficié d'un génotypage du CYP2D6 entre janvier 2015 et avril 2016. Cinq patients présentaient un diagnostic de schizophrénie, deux de trouble du spectre autistique, deux de déficience intellectuelle associée à des troubles du comportement, un de trouble oppositionnel, un de trouble de stress post-traumatique avec trouble bipolaire. Ces patients ont reçu en moyenne 6,1 (3–9) psychotropes différents et notamment 5 (3–7) antipsychotiques distincts. Cinq patients (56 %) présentaient une anomalie du métabolisme du CYP2D6 : 3 patients (33 %) étaient métaboliseurs ultrarapide (MUR) avec une duplication du gène du *CYP2D6* et 2 patients métaboliseurs lents (ML) [18]. Dans la population de cette étude, la prévalence de ces anomalies était donc supérieure à celle observée en population générale (10 % au sud de l'Europe) [7]. Néanmoins, devant le faible nombre de patients, il est difficile de conclure, et des études complémentaires sont nécessaires dans cette population pédopsychiatrique.

2. Protocole d'étude M4P

Dans ce contexte, le service universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent (SUPEA) a mis en place une étude biomédicale intitulée « médecine personnalisée : recherche d'anomalie pharmacogénétiques chez l'enfant et l'adolescent avec pharmacorésistance aux psychotropes (M4P) ».

L'objectif principal de cette étude est d'étudier la prévalence d'une duplication ou de polymorphismes du gène *CYP2D6*, associés à un phénotype métaboliseur ultrarapide, dans une population d'enfants et d'adolescents pharmaco-résistants aux psychotropes de type antipsychotiques et antidépresseurs. Les objectifs secondaires sont ;

Tableau 4
Phénotypes du CYP2D6 et implications cliniques.

Phénotype	Génotype	Activité enzymatique	Métabolisation	Efficacité du traitement	Clinique	Effets indésirables		Examen à prescrire
						Antipsychotique	Antidépresseurs	
						Métabolisés par CYP2D6 (cf. Tableau 3)		
Métaboliseur Rapide (Normal)	Individu porteur de 2 allèles fonctionnels Ou individu porteur d'un allèle fonctionnel et un allèle non fonctionnel Ou individu porteur d'un allèle fonctionnel et un allèle à fonction réduite							
Métaboliseur UltraRapide (MUR)	Individu porteur de duplication d'allèles fonctionnels	Augmentée	Augmentée	Baisse d'efficacité, inefficacité, résistance	Persistance des symptômes, échec thérapeutique Effets indésirables par accumulation de certains métabolites actifs	Selon le métabolite en cause		Génotypage CYP2D6, recherche duplication Prélèvement salivaire ou sanguin
Métaboliseur Lent (ML)	Individu porteur de 2 allèles non fonctionnels	Déficience enzymatique	Diminuée, ralentie	Accrue	Effets indésirables importants pour des posologies usuelles	Symptômes neurovégétatifs Cardiotoxicité Effets métaboliques (prise de poids) Symptômes neuromusculaires Anomalies biologiques (dyslipidémies, hyperprolactinémie, élévation des CPK, hyperglycémie, hyperinsulinémie)	Symptômes neurovégétatifs (anxiété, nervosité, céphalées, hyperactivité motrice, convulsions, sédation) Symptômes psychiatriques : (exaltation thymique, hallucinations, confusion, agitation...) Cardiotoxicité Effets cutanés (éruption, prurit)	Génotypage CYP2D6 Prélèvement salivaire ou sanguin
Métaboliseur Intermédiaire (MI)	Individu porteur d'un allèle de fonction réduite et d'un allèle non fonctionnel	Diminuée	Diminuée, ralentie	Augmentée	Effets indésirables			

- d'étudier les associations entre la présence d'une duplication ou de polymorphismes du gène *CYP2D6* et les caractéristiques liées au patient et à sa pathologie (diagnostic psychiatrique, sévérité de la maladie, traitement psychotrope actuel et antérieur, effets indésirables lors des différents traitements psychotropes) ;
- la recherche d'autres anomalies du gène *CYP2D6* ;
- la description du phénotype clinique des patients.

Le critère d'inclusion principal est la présence d'une pharmacorésistance aux psychotropes (âge < 18 ans). La pharmacorésistance est défini comme échec ou l'inefficacité d'un traitement AP/AD adapté, à dose efficace et d'une durée suffisante de deux ou plus de traitements AP/AD métabolisés par CYP2D6.

Il s'agit d'une étude biomédicale interventionnelle, multicentrique, non contrôlée, s'étendant sur une durée de 24 mois

Tableau 5
Étude M4P - critères d'évaluation des objectifs secondaires.

Caractérisation du diagnostic	Évaluation générale : diagnostic clinique DSM-5, CIM-10 (Dossier médical, MINI/MINI-KID, K-SADS-PL [36]) Évaluation spécifique : ADI/CARS en cas d'autisme ; PANSS/SANS en cas de schizophrénie ; CDI/YMRS en cas de trouble de l'humeur ; évaluation psychométrique (WPPSI-III, WPPSI-IV, WISC-IV, WISC-V, WAIS-IV, WISC ABREGÉ)
Retentissement de la maladie	Clinical Global Impression Scale (CGI-I) Échelle du fonctionnement social (CGAS) Nombre et durée d'hospitalisations Impact sur la qualité de vie (SDS) Évaluation du comportement socio-adaptatif (Vineland-II)
Étude des prescriptions médicamenteuses	Nombre, durée, type et dose maximale des traitements psychotropes actuels et antérieurs Effets indésirables secondaires aux prescriptions : dossier médical, examen clinique (poids, taille, IMC, TA, FC), bilan sanguin, ECG (QTc)
Recherche d'anomalie du gène <i>CYP2D6</i>	Séquençage haut débit de type HTS (High Throughput Sequencing)

sur 4 secteurs de pédopsychiatrie (secteurs des hôpitaux pédiatriques de Nice CHU-Lenval, centre hospitalier de Fréjus). Le protocole de cet essai a été approuvé par le comité local d'éthique (CPP « Sud Méditerranée V », n° 16.043).

L'examen de génotypage sera effectué par le laboratoire de pharmacogénétique, hôpital de Bicêtre, AP-HP.

M4P a reçu l'autorisation de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM, numéro 2016060600141), conformément à l'Article L1123-9 du code de la santé publique. L'étude est financée dans le cadre d'un appel offre interne (AOI 2016) des hôpitaux pédiatriques de Nice CHU Lenval.

Le recrutement attendu est de 22 patients. En effet, selon notre hypothèse et au vu de nos données préliminaires [18] et de la littérature [30], nous avons estimé, que la prévalence de l'anomalie de type duplication ou polymorphisme du gène *CYP2D6* s'élève à au moins 35 % dans la population de notre étude, comparé à 10 % dans la population générale. Ainsi, l'effectif nécessaire pour montrer une différence statistiquement significative entre notre population et la littérature aux termes de cette hypothèse est de 22 patients (risque α à 5 % et puissance de 80 %).

Le critère d'évaluation de l'objectif principal est la recherche par génotypage des anomalies à type de duplication ou polymorphismes du gène *CYP2D6*, connues pour être associés à un phénotype métaboliseur ultrarapide. Ce génotypage se fait à partir d'un prélèvement salivaire (2 mL), à l'aide d'un kit spécifique (ORAGENE DNA OG 500, DNA Genotek, Ottawa, Canada).

Les critères d'évaluation des objectifs secondaires sont résumés dans le Tableau 5 et regroupent l'évaluation du diagnostic psychiatrique, des évaluations psychométriques, de la sévérité de la maladie, des traitements psychotropes actuels et antérieurs, des effets indésirables lors des différents traitements

psychotropes (passés ou en cours) ; ainsi que la recherche d'autres anomalies du gène *CYP2D6*.

Une collection biologique sera constituée et stockée au CRB Paris Sud en vue de recherches futures sur la même thématique (facteurs pharmacologiques, pharmacogénétiques, biomarqueurs liés à une résistance aux psychotropes).

Les résultats des examens effectués dans le cadre de l'étude seront systématiquement transmis au patient et au médecin psychiatre du patient, qui adaptera la prise en charge en cas de besoin.

L'analyse statistique comportera une étude descriptive de la population de l'étude avec évaluation des fréquences absolues et relatives (et leurs intervalles de confiance à 95 %) pour les variables catégorielles, et évaluation des moyennes et écart-type, médianes et interquartiles pour les variables quantitatives. La proportion de patients inclus porteurs d'une duplication ou de polymorphismes du gène *CYP2D6* sera calculée ainsi que son intervalle de confiance à 95 % par la méthode du score de Wilson. Un test du Chi² d'adéquation sera réalisé pour comparer cette proportion à la proportion théorique attendue en population générale de 10 %. Les types d'anomalies (duplication ou polymorphisme) et leurs fréquences seront également présentés. Les analyses statistiques seront réalisées à l'aide du logiciel SAS[®] version 9.3.1.

2.1. Discussion et perspectives

La mise en évidence d'une anomalie fonctionnelle du gène du cytochrome *CYP2D6* a un impact direct pour la prise en charge du patient et le choix du traitement psychotrope par le clinicien (Tableau 6). Il pourrait être dans ce cas envisageable de privilégier soit un traitement non métabolisé par le cytochrome P450 (comme l'amisulpride (®SOLIAN) ou le lithium (®THERALITE), soit un traitement métabolisé par une autre famille du CYP450 (comme la clozapine, ®LEPONEX et l'olanzapine, ®ZYPREXA, métabolisés par CYP1A2) [18]. Ces traitements sont habituellement peu utilisés en pédiatrie ou bien après plusieurs échecs et nécessitent pour certains, une prescription hors AMM et un cadre de surveillance strict. En effet, la clozapine est un traitement indiqué dans les cas de schizophrénie résistante à partir de 16 ans [37], et nécessite une surveillance rapprochée (en lien avec l'imputabilité à cette molécule d'un risque d'agranulocytose notamment) [38]. Quant au lithium, qui dispose d'une AMM à partir de 16 ans dans le cas de trouble bipolaire, une surveillance étroite de la fonction rénale et thyroïdienne s'impose face au risque d'insuffisance rénale par néphropathie tubulo-interstitielle chronique et de dysthyroïdie, ainsi qu'une surveillance de la croissance face au risque d'anomalies du métabolisme calcique [39,40].

Ainsi, la connaissance du génotype individuel pourrait permettre l'adaptation des traitements psychotropes, par exemple en privilégiant l'utilisation des molécules ayant une AMM très restrictive en pédopsychiatrie, plus tôt dans l'évolution de la maladie psychiatrique et/ou par l'intensification des traitements non médicamenteux. Les connaissances de la pharmacogénétique individuelle pourraient ainsi contribuer à une diminution

Tableau 6
Discussion et retombées.

	Objectif principal	Objectifs secondaires
Quelles retombées	Permettre une adaptation thérapeutique (changement de molécule, adaptation des doses) selon le profil pharmacogénétique : diminution des effets indésirables ; diminution de la pharmacorésistance ; amélioration de la qualité de vie, de la prise en charge et du pronostic des patients	Caractériser la population pharmacorésistante (l'impact sur la qualité de vie, les effets indésirables des traitements, les prescriptions selon le diagnostic établi) Regard sur nos pratiques face à une pharmacorésistance
Quels questionnements	Peu d'AMM en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent : prescriptions hors AMM ; adaptation du cadre des AMM selon le profil pharmacogénétique ? <i>CYP2D6</i> n'est pas seul impliqué dans l'efficacité thérapeutique : phénotype de l'individu, métabolisme complexe du médicament et de ses métabolites, posologie, interactions ; autres cytochromes P450, transporteurs	Lien entre pharmacorésistance et type de pathologies psychiatriques ? Liens entre <i>CYP2D6</i> et pathologies psychiatriques (<i>CYP2D6</i> impliqué dans la formation des neurotransmetteurs) ?
Quelles suites à donner :	Augmentation de la puissance de l'étude : une étude de plus grande ampleur, sur un effectif plus important Une population plus homogène avec des pathologies semblables (ex. schizophrénie précoce) afin de mieux définir la pharmacorésistance Une étude future pour évaluer l'impact d'une telle médecine personnalisée	

des effets indésirables, de la sévérité de la maladie, de la durée et du nombre d'hospitalisations ainsi qu'à l'amélioration de la qualité de vie du patient et de sa famille.

L'analyse des objectifs secondaires pourraient également aider à comprendre un éventuel lien entre diagnostic et pharmacorésistance. En effet, dans l'étude préliminaire sus citée [18], réalisée par le SUPEA de Nice, on note une majorité de patients inclus ayant un diagnostic de schizophrénie. Parmi les patients présentant une anomalie pharmacogénétique du *CYP2D6* ($n=5$), 60 % présentaient un diagnostic de schizophrénie. On peut ainsi se poser la question d'une proportion plus élevée d'anomalie pharmacogénétique du *CYP2D6* chez les patients schizophrènes.

De plus, les résultats d'une étude comme M4P peuvent renforcer la nécessité du travail et de prise de décisions collégiales et pluridisciplinaires face aux patients pharmaco-résistants et à la décision d'une prescription éventuelle hors AMM.

Le nombre d'inclusions dans notre étude M4P (22 patients) reste limité. En conséquence, il serait nécessaire d'envisager par la suite une étude de plus grande ampleur (ex., multicentrique nationale) sur des effectifs plus importants avec un groupe contrôle (ex., patients non résistants aux psychotropes métabolisés par *CYP2D6*). Une étude future devrait également se limiter aux patients avec des maladies mentales homogènes (ex., schizophrénie précoce), afin de pouvoir mieux définir la pharmacorésistance et de limiter l'impact du diagnostic. En effet, la schizophrénie précoce est une maladie sévère nécessitant un traitement psychotrope pour la grande majorité des patients, avec un impact majeur en cas de pharmacorésistance. Néanmoins, il s'agit d'une maladie rare chez l'enfant, limitant ainsi le nombre potentiel des inclusions [41].

Par ailleurs, des études complémentaires seront nécessaires afin d'évaluer l'impact d'un changement thérapeutique en cas d'anomalie pharmacogénétique du gène *CYP2D6* sur l'évolution de la maladie et la balance bénéfice-risque.

Il est décrit que la pharmacorésistance est généralement associée à un phénotype métaboliseur ultrarapide et les effets indésirables sont plus généralement retrouvés chez les patients métaboliseurs lents [21]. Cependant, dans l'étude préliminaire [18], nous ne retrouvons pas de corrélation entre le type d'anomalie métabolique du *CYP2D6* (MUR ou ML) et la présence d'une pharmacorésistance aux psychotropes et/ou d'effets indésirables liés aux traitements. En effet, la métabolisation des traitements est complexe, ce qui doit être pris en considération pour l'interprétation de nos résultats. Par exemple, un patient MUR pour *CYP2D6* peut présenter de nombreux effets indésirables suite à l'instauration d'une molécule métabolisée par *CYP2D6* en raison de l'accumulation d'un ou de plusieurs métabolites (décrit lors d'un traitement par codéine [42]). En effet, le métabolisme d'un médicament ne dépend pas uniquement de la pharmacogénétique du *CYP2D6*, mais également de la pharmacogénétique globale de l'individu (autres cytochromes, métabolisation des métabolites...), ainsi que de variables cliniques [43]. Effectivement, la pharmacocinétique et pharmacodynamique des psychotropes ne sont pas encore pleinement élucidées et ne dépendent pas uniquement du *CYP2D6* mais aussi d'autres enzymes du *CYP450* (ex., *CYP1A2*, *3A4/5*, *2C9*, *2C19*) ainsi que des gènes de transporteurs et de récepteurs [44]. De plus, certains antipsychotiques (ex., risperidone) ou antidépresseurs (ex., fluoxétine) sont en plus inhibiteurs du *CYP2D6* ou d'autres *CYP*, ce qui devrait être considéré dans l'analyse. [19] En conséquence, il est souhaitable que des futures études incluent l'analyse d'un grand nombre des gènes impliqués dans le transport, l'action et le métabolisme des traitements psychotropes, ce qui est maintenant devenu possible par le développement des analyses par HTS (High Throughput Sequencing) de panels de gènes. Cette approche permettra une analyse plus globale, pouvant ainsi répondre aux questionnements des résistances et d'effet indépendant du *CYP2D6*. Cette

analyse est également prévue dans un 2^e temps dans le cadre de notre étude M4P.

Par ailleurs, en plus de son rôle dans le métabolisme hépatique, CYP2D6 est également exprimé au niveau cérébral et impliqué dans la formation des neurotransmetteurs, pouvant ainsi jouer un rôle dans la réponse à court et long terme aux traitements psychotropes [41]. De plus, des polymorphismes du cytochrome P450 ont été liés aux troubles mentaux, ce qui pourrait avoir un impact notamment chez l'enfant en développement, dépassant ainsi son rôle métabolique au niveau hépatique [45].

3. Conclusion

La recherche d'anomalies pharmacogénétiques du CYP2D6 chez les enfants et adolescents pharmaco-résistants aux psychotropes pourrait ouvrir la voie à la médecine personnalisée en pédopsychiatrie et ainsi améliorer la qualité de vie et le pronostic de nos patients. Néanmoins, de nombreux liens entre la pharmacogénétique et la pédopsychiatrie restent à étudier, pouvant ainsi permettre le développement de cet axe dans notre discipline.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Kovess V, Choppin S, Gao F, Pivette M, Husky M, Leray E. Psychotropic medication use in French children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25:168–75.
- [2] Verdoux H, Tournier M, Bégaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:4–10.
- [3] Dictionnaire Vidal 2018. Édition Vidal, application version 4.6 (1304).
- [4] Cohen D. Les antipsychotiques atypiques chez l'adolescent : quels enjeux pour l'avenir ? *Encephale* 2011;37:H15–7.
- [5] Menard ML, Thümmeler S, Giannitelli M, Olliac B, Bonnot O, Cohen D, et al. Incidence of adverse events in antipsychotic-naïve children and adolescents treated with antipsychotic drugs: a French multicentre naturalistic study protocol (ETAPE). *BMJ Open* 2016;6:e011020.
- [6] AFSSAPS. Le bon usage des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent. Mise au point. Janvier 2008. ANSM. [Internet]. [cité 07/10]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Traitements-par-antidépresseurs/Traitement-par-antidépresseurs/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Traitements-par-antidépresseurs/Traitement-par-antidépresseurs/(offset)/0).
- [7] Vieta E, Colom F. Therapeutic options in treatment-resistant depression. *Ann Med* 2011;43:512–30.
- [8] Samalin L, Guillaume S, Courtet P, Abbar M, Lancrenon S, Llorca P-M. French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology task force. Formal consensus for the treatment of bipolar disorder: an update. (2014). *Encephale* 2015;41:93–102.
- [9] Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Uchida H, Rajji TK, Graff-Guerrero A, et al. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review and recommendation. *Psychiatry Res* 2012;197:1–6.
- [10] Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression [Internet]. [cité 07/10/2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143770.pdf.
- [11] Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia [Internet]. [cité 07/10/2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143770.pdf.
- [12] Trevino K, McClintock SM, McDonald Fischer N, Vora A, Husain MM. Defining treatment-resistant depression: a comprehensive review of the literature. *Ann Clin Psychiatry* 2014;26:222–32.
- [13] Guéguen Y, Mouzat K, Ferrari L, Tissandie E, Lobaccaro JMA, Batt A-M, et al. Les cytochromes P450 : métabolisme des xénobiotiques, régulation et rôle en clinique. *Ann Biol Clin (Paris)* 2006;64:535–48.
- [14] Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:361–90.
- [15] Ogu CC, Maxa JL. Drug interactions due to cytochrome P450. *Proc Bayl Univ Med Cent* 2000;13:421–3.
- [16] Van der Weide J, Hinrichs JW. The influence of cytochrome P450 pharmacogenetics on disposition of common antidepressant and antipsychotic medications. *Clin Biochem Rev* 2006;27:17–25.
- [17] Quaranta S, Dupouey J, Colle R, Verstuyft C. Pharmacogénétique des médicaments antidépresseurs: état des connaissances et des pratiques-recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPgX). *Thérapie* 2017;72:301–9.
- [18] Thümmeler S, Dor E, David R, Leali G, Battista M, David A, et al. Pharmacoresistant severe mental health disorders in children and adolescents: functional abnormalities of cytochrome P450 2D6. *Front Psychiatry* 2018;9:2.
- [19] Table des interactions 2017 [Internet]. Disponible sur: https://www.hugge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf.
- [20] Fernandez A, Dor E, Menard ML, Askenazy F, Thümmeler S. Surdosage en carbamazépine par interaction avec les psychotropes: à propos de deux cas. *Arch Ped* 2015;22:536–9.
- [21] 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* 2013;93:402–8.
- [22] Allorge D, Loriot MA. La pharmacogénétique ou la promesse d'une médecine personnalisée : variations du métabolisme et du transport des médicaments. *Ann Biol Clin (Paris)* 2004;62:499–511.
- [23] Sallee FR, Devane CL, Ferrell RE. Fluoxetine-related death in a child with cytochrome P-450 2D6 genetic deficiency. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:27–34.
- [24] Kawanishi C, Lundgren S, Agren H, Bertilsson L. Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse. A pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59:803–7.
- [25] Youngster I, Zachor DA, Gabib LV, Bar-Chaim A, Benveniste-Levkovitz P, Britzi M, et al. CYP2D6 genotyping in paediatric patients with autism treated with risperidone: a preliminary cohort study. *Dev Med Child Neurol* 2014;56:990–4.
- [26] Butwicki A, Krystyna S, Retka W, Wolańczyk T. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent with CYP2D6 deficiency. *Eur J Pediatr* 2014;173:1639–42.
- [27] Prows CA, Nick TG, Saldaña SN, Pathak S, Liu C, Zhang K, et al. Drug-metabolizing enzyme genotypes and aggressive behavior treatment response in hospitalized pediatric psychiatric patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:385–94.
- [28] Almoquera B, Riveiro-Alvarez R, Lopez-Castroman J, Dorado P, Vaquero-Lorenzo C, Fernandez-Piqueras J, et al. CYP2D6 poor metabolizer status might be associated with better response to risperidone treatment. *Pharmacogenet Genomics* 2013;23:627–30.
- [29] Nussbaum L, Grădinaru R, Andreescu N, Dumitrascu V, Tudor A, Suciuc L, Tefănescu R, Puiu M. The response to atypical antipsychotic drugs in correlation with the CYP2D6 genotype: clinical implications and perspectives. *Farmacia* 2014;62:1191–201.
- [30] Scordo MG, Caputi AP, D'Arrigo C, Fava G, Spina E. Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population. *Pharmacol Res* 2004;50:195–200.
- [31] Aklillu E, Persson I, Bertilsson L, Johansson I, Rodrigues F, Ingelman-Sundberg M. Frequent distribution of ultrarapid metabolizers of debrisoquine in an Ethiopian population carrying duplicated and multiplicated functional CYP2D6 alleles. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;278:441–6.

- [32] Nussbaum LA, Dumitrașcu V, Tudor A, Grădinaru R, Andreescu N, Puiu M. Molecular study of weight gain related to atypical antipsychotics: clinical implications of the CYP2D6 genotype. *Romanian J Morphol Embryol* 2014;55:877–84.
- [33] Chou WH, Yan FX, de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Cronin M, et al. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:246–51.
- [34] Filipiński KK, Mechanic LE, Long R, Freedman AN. Pharmacogenomics in oncology care. *Front Genet* 2014;5:73.
- [35] Ozomaro U, Wahlestedt C, Nemeroff CB. Personalized medicine in psychiatry: problems and promises. *BMC Med* 2013;11:132.
- [36] Thümmler S, Askenazy F. K-SADS-PL DSM-5 French version Mai 2018 (of K-SADS-PL DSM-5 November 2016, Kaufmann J, Birmaher B, Axelson D, Perepletchikova F, Brent D, Ryan N). [Internet]. [cité 07/10/2018]. Disponible sur: <http://sfepeada.fr/k-sads-pl-dsm-5-version-francaise-2018/>.
- [37] Leponex, H.A.S commission de la transparence, avis du 22 Février 2017 [Internet] [cité 07/10/2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT150211.LEPONEX.PIS.RI_Avis2_.pdf.
- [38] Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 07/10/2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0220251.htm>.
- [39] Carbonate de lithium, HAS commission de la transparence, avis du 2 mars 2016 [Internet]. [cité 07/10/2018] Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2617880/fr/teralithe.
- [40] Bulteau S, Vigneau C, Bronnec M, Etcheverrigaray F, Maulaz B, Guitteny M, et al. Modalités de surveillance des sels de lithium en psychiatrie: des guidelines à la pratique. *Ann Med Psychol Rev Psychiatr* 2016;174:64–9.
- [41] Häfner H, Nowotny B. Epidemiology of early-onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245:80–92.
- [42] Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *The Lancet* 2006;368:704.
- [43] Fabbri C., Serretti, A. Clinical application of antidepressant pharmacogenetics: Considerations for the design of future studies. *Neurosci Lett* [Internet]. juin 2018 [cité 10 oct 2018]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394018304233>.
- [44] Brandl EJ, Kennedy JL, Müller DJ. Pharmacogenetics of Antipsychotics. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr* 2014;59:76–88.
- [45] Ingelman-Sundberg M, Persson A, Jukic MM. Polymorphic expression of CYP2C19 and CYP2D6 in the developing and adult human brain causing variability in cognition, risk for depression and suicide: the search for the endogenous substrates. *Pharmacogenomics* 2014;15:1841–4.

2. Article soumis (Neuropsychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent) :
 « Pédopsychiatrie et pharmacogénétique : Pharmacorésistance aux psychotropes et duplication du cytochrome P450 2D6, à propos de 3 cas cliniques », A.DAVID, A.FERNANDEZ, M-L.MENARD, E.DOR, N. DUGAND, C.VERSTUYFT, F.ASKENAZY, S.THUMMLER.

Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence

Pédopsychiatrie et pharmacogénétique : Pharmacorésistance aux psychotropes et duplication du cytochrome P450 2D6, à propos de trois cas cliniques

--Projet de manuscrit--

Numéro du manuscrit:	
Type d'article:	Cas clinique
Mots-clés:	Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, pharmacorésistance, pharmacogénétique, cytochrome P450, duplication CYP2D6, métaboliseur ultrarapide, antipsychotique, antidépresseur
Auteur correspondant:	Susanne Thümmeler, M.D., Ph.D. Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-LENVAL; Université Côte d'Azur Nice, FRANCE
Premier auteur:	Alexia David
Ordre des auteurs:	Alexia David Arnaud FERNANDEZ Marie-Line MENARD Emmanuelle DOR Nathalie DUGAND Céline VERSTUYFT Florence Askenazy Susanne Thümmeler, M.D., Ph.D.

Titre:

Pédopsychiatrie et pharmacogénétique : Pharmacorésistance aux psychotropes et duplication du cytochrome P450 2D6, à propos de trois cas cliniques.

Title:

Child and adolescent psychiatry and pharmacogenetics : Pharmacoresistance to psychotropic drugs and duplication of cytochrome P450 2D6, about three clinical cases.

Authors:

Alexia DAVID¹, Arnaud FERNANDEZ^{1,2}, Marie-Line MENARD^{1,2}, Emmanuelle DOR^{1,2}, Nathalie DUGAND¹, Céline VERSTUYFT^{3,4}, Florence ASKENAZY^{1,2}, Susanne THÜMMLER^{1,2,*}

Affiliations :

¹Département Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-Lenval, 06200 Nice, France

²Université Côte d'Azur, CoBTEK, France

³Service de Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie, Centre de Ressource Biologie Paris-Sud, Hôpital Bicêtre, Groupe Hospitalier Paris Sud, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France

⁴Université Paris-Sud, CESP/UMR-S1178, Équipe "Dépression et Antidépresseurs", Université Paris-Sud, Faculté de Médecine, INSERM, Le Kremlin Bicêtre, Paris, France

***Auteur correspondant** : Susanne THÜMMLER, Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-Lenval, 57, avenue de la Californie, 06200 NICE

Tél: +33 4 92 03 03 26

Fax: +33 4 92 03 04 43

Courriel : thummler.s@pediatrie-chulenal-nice.fr

Lien d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Abstract

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Les troubles mentaux graves chez l'enfant et l'adolescent - tels que la schizophrénie, la bipolarité ou la dépression - sont des maladies invalidantes chroniques qui représentent un enjeu important de santé publique. Malgré un traitement médicamenteux adéquat, certains patients présentent une pharmacorésistance et en conséquence souvent une polythérapie. Ces patients sont alors à plus grand risque d'effets secondaires, et à des prises en charges hospitalières ou ambulatoires plus longues.

Les psychotropes sont majoritairement métabolisés au niveau hépatique, et pour un grand nombre, par la sous-unité CYP2D6 du cytochrome P450. Une anomalie fonctionnelle de cette sous-unité a comme conséquence un trouble de la métabolisation de ces traitements (inefficacité ou effets secondaires). Plusieurs études ont démontré un lien entre pharmacogénétique et efficacité des traitements.

Cette présentation clinique décrit trois patients pharmacorésistants âgés de 13 à 16 ans. Tous présentaient des troubles psychiatriques évoluant depuis plusieurs années et ayant nécessité une ou plusieurs hospitalisations dans un service de pédopsychiatrie temps plein. Les traitements psychotropes ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou couramment prescrits dans notre spécialité se sont montrés sans efficacité clinique sur la symptomatologie de ces adolescents. La prise en charge impliquait alors des polythérapies, des effets secondaires, des hospitalisations répétées avec un retentissement social, familial et scolaire conséquent. Dans ce contexte de résistance aux psychotropes, des tests pharmacogénétiques ont été réalisés.

Concernant les deux patients qui ont présenté des anomalies fonctionnelles du cytochrome P450 2D6 type phénotype métaboliseur ultrarapide, les décisions thérapeutiques avaient été révisées en utilisant des psychotropes non métabolisés par CYP2D6 ainsi que des approches non pharmacologiques. Cette réadaptation avait permis une amélioration clinique impliquant une réhabilitation psychosociale.

Le dernier patient que nous décrivons ne présentait pas d'anomalie pharmacogénétique du CYP2D6, illustrant le fait que la pharmacorésistance reste un mécanisme complexe ne s'expliquant pas uniquement par une anomalie du CYP2D6. Ce cas clinique nous permet également de nous questionner sur nos pratiques.

Abstract (English)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Severe mental health diseases in children and adolescents – such as schizophrenia, bipolar disorder or depression – are chronic impairing diseases representing a major public health issue. Despite adequate pharmacological treatment, some patients will present pharmacoresistant disease and in consequences psychotropic poly-therapy. Those patients are at more important risk to present adverse events as well as longer in- our outpatient treatment. Psychotropics are predominantly metabolised at hepatic level, and for a high number of them by cytochrome P450 and its CYP2D6 subunit. A functional abnormality of this subunit induces a dysfunctioning of metabolisation of these treatments (inefficiency or adverse events). Several studies demonstrated a link between pharmacogenetics and treatment efficiency.

This clinical presentation describes three pharmacoresistant patients aged between 13 and 16 years. All presented psychiatric disease since several years and requiring one or several full-time hospitalisation in a child and adolescent psychiatry department. Psychotropic treatments with market authorization or frequently used in our speciality had been without clinical efficiency for the symptomatology of these adolescents. As a consequence, clinical management implicated poly-therapy, adverse events and repeated hospitalisation with a high impact on social, family and school functioning. In this context of pharmacoresistance, pharmacogenetic testing has been realised.

Two patients presented functional pharmacogenetic anomalies of cytochrome P450 2D6 and were ultrarapid metaboliser for CYP2D6. Accordingly, treatment decisions had been revised using psychotropics not metabolized by CYP2D6 as well as non-pharmacological approaches. This readjustment was followed by clinical improvement and psychosocial rehabilitation. The third patient we describe did not present a pharmacogenetic abnormality of CYP2D6, thus illustrating the complex mechanism of pharmacoresistance, not only explained by CYP2D6 dysfunctioning. This clinical case also allows questioning about our clinical practices.

Manuscrit

Introduction :

Certains enfants et adolescents présentant des troubles mentaux nécessitent une prise en charge pharmacologique. Dans notre pratique, nous constatons que malgré un traitement médicamenteux adéquat, certains patients présentent une réelle pharmacorésistance impliquant souvent une polythérapie, ce qui les expose à des effets secondaires et des prises en charges hospitalières ou ambulatoires plus longues [1]. Les psychotropes sont majoritairement métabolisés au niveau hépatique par la sous-unité *CYP2D6* du cytochrome P450 [2-4], tableau 1. Une anomalie de cette sous-unité impliquera donc un trouble de la métabolisation de ces traitements (inefficacité ou effets secondaires) [5-12]. Certaines molécules ont un effet inhibiteur ou inducteur sur *CYP2D6* pouvant impliquer également un trouble de la métabolisation des psychotropes concernés [13]. Ces mécanismes sont plus détaillés dans la présentation de notre protocole de recherche « Pharmacorésistance aux psychotropes et anomalies pharmacogénétiques du cytochrome *P450 2D6* : vers une médecine personnalisée en pédopsychiatrie, présentation d'un protocole de recherche » [14].

Dans ce contexte, la recherche d'anomalies pharmacogénétiques du *CYP2D6* peut aider à comprendre la pharmacorésistance, permettre une réadaptation thérapeutique, et donc être bénéfique au patient concerné. Nous illustrons cette thématique par la présentation clinique de trois adolescents pharmacorésistants aux psychotropes, prescrits pour des troubles psychiatriques lourds évoluant depuis plusieurs années, et ayant bénéficié dans ce contexte d'une analyse pharmacogénétique du *CYP2D6* [14].

Cas cliniques :

I. Premier cas clinique : Une adolescente présentant un diagnostic de trouble thymique avec impulsivité avec pharmacorésistance aux psychotropes.

1. Histoire de la maladie

La patiente 1 est âgée de 18 ans, elle est prise en charge en pédopsychiatrie depuis ses 13 ans. Elle est admise fréquemment aux urgences dans des contextes de passages à l'acte auto agressif : automutilations puis tentatives de suicide (TS). Une hospitalisation en service de pédopsychiatrie est mise en place, et est marquée par un échec du retour à domicile, avec des mises en danger de plus en plus rapprochées et une intentionnalité suicidaire s'intensifiant. Une nouvelle hospitalisation en pédopsychiatrie est alors décidée. Elle présente une labilité thymique importante avec des fléchissements thymiques réactionnels à des « souvenirs ». Dans ces moments de tristesse, elle présente des comportements de mise en danger impulsifs : fugues de l'hôpital en pleine nuit avec mises en danger d'allure sexuelle, errance, intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) lors de permissions. Le respect du cadre de l'hospitalisation est difficile. Pour autant, les tentatives de retour à domicile et les autres projets hors hospitalisation sont systématiquement mis en échec. Les mises en danger et les TS sont de plus en plus sévères. La patiente évoque même à plusieurs reprises une date de suicide programmée.

Le bilan organique, réalisé afin d'éliminer une étiologie somatique à ce tableau clinique, est normal. Les différents traitements introduits depuis le début de la prise en charge, dans ce contexte de trouble thymique avec mises en danger répétées, s'avèrent inefficaces.

2. Biographie, histoire de vie

La patiente vit avec sa mère. Les parents ont divorcé quand elle était jeune enfant. Les relations mère-fille sont très conflictuelles depuis l'enfance. Le père vit dans une autre région avec sa nouvelle compagne. Les contacts avec lui sont très irréguliers. Il est décrit par sa fille comme « instable ». La patiente a une sœur adolescente avec qui elle s'entend bien. A l'âge de 13 ans, elle aurait allégué à des amies des attouchements de la part de son beau-père, qui auraient duré plusieurs années. En justice, un non-lieu est prononcé, le beau-père niant les accusations. Dans l'histoire familiale nous retrouvons également des allégations de viols sur la mère alors qu'elle était enfant. Il est à noter que la patiente garde dans sa chambre la photo d'un demi-frère/sœur mort-né pendant son enfance. La scolarité se déroule bien jusqu'en 4^{ème} où l'adolescente se déscolarise progressivement. Actuellement, elle est en rupture scolaire malgré plusieurs tentatives d'aménagement scolaire.

3. Antécédents

Dans les antécédents personnels nous retrouvons un tabagisme actif. Au niveau familial, nous notons un alcoolisme chronique et une consommation de cannabis chez le père. Des symptômes dépressifs sont décrits chez les deux parents.

...

Références bibliographiques :

- 1 Menard M-L, Askenazy F, Auby P, Bonnot O, Cohen D. Améliorer la surveillance de la tolérance pédiatrique des antipsychotiques en France. Arch Pédiatrie 2015;22 :92-7
- 2 Table « Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp) » 2017, https://www.hugge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
- 3 [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
- 4 Zanger U, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6 : overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2004;369 :23-37
- 5 Kawanishi C, Lundgren S, Agren H, Bertilsson L. Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse. A pilot study. Eur J Clin Pharmacol 2004;59 :803-7.
- 6 Nussbaum L, Grădinaru R, Andreescu N, Dumitrascu V, Tudor A, Suci L, et al. The response to atypical antipsychotic drugs in correlation with the CYP2D6 genotype: clinical implications and perspectives. Farmacia 2014;62 :1191-201
- 7 Youngster I, Zachor DA, Gabis LV, Bar-Chaim A, Benveniste-Levkovitz P, Britzi M, et al. CYP2D6 genotyping in paediatric patients with autism treated with risperidone: a preliminary cohort study. Dev Med Child Neurol 2014;56 :990-4
- 8 Sallee FR, Devane CL, Ferrell RE. Fluoxetine-Related Death in a Child with Cytochrome P-450 2D6 Genetic Deficiency. J Child Adolesc Psychopharmacol 2000;10 :27-34.
- 9 Butwicka A, Krystyna S, Retka W, Wolańczyk T. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent with CYP2D6 deficiency. Eur J Pediatr 2014;173 :1639-42
- 10 Prows CA, Nick TG, Saldaña SN, Pathak S, Liu C, Zhang K, et al. Drug-metabolizing enzyme genotypes and aggressive behavior treatment response in hospitalized pediatric psychiatric patients. J Child Adolesc Psychopharmacol 2009;19 :385-94
- 11 Almoguera B, Riveiro-Alvarez R, Lopez-Castroman J, Dorado P, Vaquero-Lorenzo C, Fernandez-Piqueras J, et al. CYP2D6 poor metabolizer status might be associated with better response to risperidone treatment. Pharmacogenet Genomics 2013;23 :627-30
- 12 Thümmeler S, Dor E, David R, Leali G, Battista M, David A, et al. Pharmacoresistant Severe Mental Health Disorders in Children and Adolescent: Functional Abnormalities of Cytochrome P450 2D6. Front Psychiatry 2018;9 :2
- 13 Allorge D, Loriot M-A. La pharmacogénétique ou la promesse d'une médecine personnalisée : variations du métabolisme et du transport des médicaments. Ann Biol Clin 2004 ;62 :499-511
- 14 David A, Fernandez A, Menard M-L, Dor E, Leali G, Maria F, et al. Pharmacorésistance aux psychotropes et anomalies pharmacogénétiques du cytochrome P450 2D6 : vers une médecine personnalisée en pédopsychiatrie, présentation d'un protocole de recherche. Neuropsychiatr Enfance Adolesc 2019 ;67 :109-117
- 15 Fernandez A, Dor E, Menard ML, Askenazy F, Thümmeler S. Surdosage en carbamazépine par interaction avec les psychotropes: à propos de deux cas. Archives de pédiatrie 2015;22 :536-9
- 16 Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan R. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes : an opportunity for individualized drug treatment. TIPS 1999; 20:342-9
- 17 Pharmacocinétique et variabilité de réponse au médicament [Internet] : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique-et-variabilite-de-reponse-au-medicament>

...

XIII. SERMENT D'HIPPOCRATE :

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie
d'Hippocrate,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de
la Médecine.*

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont 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.

*Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon
travail.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma
conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni
ne provoquerai délibérément la mort.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes
compétences.*

Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

XIV. RÉSUMÉ

PROVENZANI-DAVID Alexia

Thèse d'exercice de Médecine, le 4 avril 2019

Pharmacorésistance aux psychotropes et anomalies pharmacogénétiques du cytochrome P450 2D6 : vers une médecine personnalisée en pédopsychiatrie

Les troubles mentaux graves chez l'enfant et l'adolescent - tels que la schizophrénie, la bipolarité ou la dépression - sont des maladies invalidantes chroniques représentant un enjeu important de santé publique. Malgré un traitement médicamenteux adéquat, certains patients présentent une pharmacorésistance et en conséquence souvent une polythérapie, les exposant à des effets secondaires, et des prises en charges plus longues. Les psychotropes sont majoritairement métabolisés au niveau hépatique par la sous-unité CYP2D6 du cytochrome P450. Une anomalie fonctionnelle de cette sous-unité a comme conséquence un trouble de la métabolisation de ces traitements (inefficacité ou effets secondaires). Nous avons mis en place une étude biomédicale multicentrique « M4P » dont l'objectif est d'étudier la prévalence de duplications ou de polymorphismes du CYP2D6 associés à un phénotype Métaboliseur UltraRapide (MUR) chez l'enfant et l'adolescent pharmacorésistants aux psychotropes. La présence de phénotype MUR concerne un patient (4,5%) dans notre étude. Cette prévalence est donc inférieure à celle qui a été observée lors d'une étude préliminaire (33%) et celle en population générale au sud de l'Europe (10%). En conséquence, ces résultats ne nous permettent donc pas de conclure sur la présence d'un lien entre pharmacorésistance aux psychotropes et anomalie type duplication du *CYP2D6*. L'analyse des résultats sur les objectifs secondaires nous permet de caractériser la population de patients pharmacorésistants dont la sévérité et le retentissement de leur pathologie sont majeurs, les prises en charges longues, les prescriptions multiples et les effets secondaires nombreux. La présentation clinique d'un adolescent, illustre néanmoins le bénéfice individuel après réadaptation thérapeutique en cas d'anomalie pharmacogénétique. Sans perdre de vue que l'abord pharmacologique ne suffit évidemment pas, ce travail questionne sur l'apport d'une médecine personnalisée en pédopsychiatrie et ouvre la voie à d'autres projets de recherche afin de mieux comprendre la pharmacorésistance de nos patients, de questionner notre manière d'y répondre et éventuellement de la prévenir.

Présidente du jury de Thèse : Madame le Professeur Florence ASKENAZY

Directrice de Thèse : Madame le Docteur Susanne THUMMLER

Pharmacorésistance aux psychotropes et anomalies pharmacogénétiques du cytochrome P450 2D6 : vers une médecine personnalisée en pédopsychiatrie

Les troubles mentaux graves chez l'enfant et l'adolescent - tels que la schizophrénie, la bipolarité ou la dépression - sont des maladies invalidantes chroniques représentant un enjeu important de santé publique. Malgré un traitement médicamenteux adéquat, certains patients présentent une pharmacorésistance et en conséquence souvent une polythérapie, les exposant à des effets secondaires, et des prises en charges plus longues. Les psychotropes sont majoritairement métabolisés au niveau hépatique par la sous-unité CYP2D6 du cytochrome P450. Une anomalie fonctionnelle de cette sous-unité a comme conséquence un trouble de la métabolisation de ces traitements (inefficacité ou effets secondaires). Nous avons mis en place une étude biomédicale multicentrique « M4P » dont l'objectif est d'étudier la prévalence de duplications ou de polymorphismes du CYP2D6 associés à un phénotype Métaboliseur UltraRapide (MUR) chez l'enfant et l'adolescent pharmacorésistants aux psychotropes. La présence de phénotype MUR concerne un patient (4,5%) dans notre étude. Cette prévalence est donc inférieure à celle qui a été observée lors d'une étude préliminaire (33%) et celle en population générale au sud de l'Europe (10%). En conséquence, ces résultats ne nous permettent donc pas de conclure sur la présence d'un lien entre pharmacorésistance aux psychotropes et anomalie type duplication du *CYP2D6*. L'analyse des résultats sur les objectifs secondaires nous permet de caractériser la population de patients pharmacorésistants dont la sévérité et le retentissement de leur pathologie sont majeurs, les prises en charges longues, les prescriptions multiples et les effets secondaires nombreux. La présentation clinique d'un adolescent, illustre néanmoins le bénéfice individuel après réadaptation thérapeutique en cas d'anomalie pharmacogénétique. Sans perdre de vue que l'abord pharmacologique ne suffit évidemment pas, ce travail questionne sur l'apport d'une médecine personnalisée en pédopsychiatrie et ouvre la voie à d'autres projets de recherche afin de mieux comprendre la pharmacorésistance de nos patients, de questionner notre manière d'y répondre et éventuellement de la prévenir.

Présidente du jury de Thèse : Madame le Professeur Florence ASKENAZY**Directrice de Thèse : Madame le Docteur Susanne THUMMLER**