



**HAL**  
open science

# Liens entre syndrome dépressif, tentatives de suicide et polymorphisme génétique des CYP450 2D6 et 2C19 : cohorte française de 244 patients souffrant de schizophrénie

Théo Korchia

► **To cite this version:**

Théo Korchia. Liens entre syndrome dépressif, tentatives de suicide et polymorphisme génétique des CYP450 2D6 et 2C19 : cohorte française de 244 patients souffrant de schizophrénie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02388883

**HAL Id: dumas-02388883**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02388883>**

Submitted on 2 Dec 2019

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

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



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Liens entre syndrome dépressif, tentatives de suicide et polymorphisme  
génétique des CYP450 2D6 et 2C19 : cohorte française de 244 patients  
souffrant de schizophrénie.**

# **T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 16 Octobre 2019**

**Par Monsieur Théo KORCHIA**

**Né le 22 janvier 1992 à Marseille 08<sup>ème</sup> (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de PSYCHIATRIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur LANÇON Christophe**

**Président**

**Madame le Docteur FAGET Catherine**

**Directeur**

**Monsieur le Professeur DA FONSECA David**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur NAUDIN Jean**

**Assesseur**





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Liens entre syndrome dépressif, tentatives de suicide et polymorphisme  
génétique des CYP450 2D6 et 2C19 : cohorte française de 244 patients  
souffrant de schizophrénie.**

# **T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 16 Octobre 2019**

**Par Monsieur Théo KORCHIA**

**Né le 22 janvier 1992 à Marseille 08<sup>ème</sup> (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de PSYCHIATRIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur LANÇON Christophe**

**Président**

**Madame le Docteur FAGET Catherine**

**Directeur**

**Monsieur le Professeur DA FONSECA David**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur NAUDIN Jean**

**Assesseur**

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

**Administrateur provisoire**: Georges LEONETTI

**Affaires Générales** : Patrick DESSI  
**Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Assesseurs** :

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

**Chargés de mission** :

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

**Chef des services généraux** : Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service** :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

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

**PROFESSEURS HONORAIRES**

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

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

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)



**1990**

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS EMERITE

### 2008

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

### 2009

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

### 2010

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

### 2011

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

### 2012

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

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

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

### 2015

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

**2016**

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

**2017**

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

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

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

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSON François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

---

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

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

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
 FILIPPI Simon

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>dispo oct 2018</i> )	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

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

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion  
REVIS Joana

**ANATOMIE 4201**

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

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

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

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

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

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

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

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

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

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

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

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

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

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

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

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

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

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

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

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

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

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

**CARDIOLOGIE 5102**

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

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

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

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

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

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

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

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

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

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

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

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

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

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

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

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

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

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

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

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

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

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

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

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

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

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

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

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



**IMMUNOLOGIE 4703**

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

FERON François (PR) (69ème section)

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

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

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

MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH)  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

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

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

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

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

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

**NUTRITION 4404**

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

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

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

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

**IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

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

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

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

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

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

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

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

**NEPHROLOGIE 5203**

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

**NEUROCHIRURGIE 4902**

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

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

**NEUROLOGIE 4901**

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

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

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

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)  
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*  
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

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

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

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

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

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

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

**PHYSIOLOGIE 4402**

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

COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 OVAERT Caroline (MCU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
 REY Marc (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

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

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

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

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

MASCAUX Céline (MCU-PH)  
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

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

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

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

**UROLOGIE 5204**

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

**Merci de ne lire que les remerciements  
qui ne vous concernent pas.**

**Un peu de pudeur...**

# **A Monsieur le Professeur Christophe LANÇON,**

## **Qui me fait l'honneur de présider cette thèse**

Que dire sur vous qui n'ait déjà été dit. Votre éloge dans la littérature des thèses rappelle ô combien vos convictions et votre détermination dans la médecine, associées au don de soi pour les patients, sont plus qu'un exemple, un chemin qui s'ouvre à nous.

J'ai moi le souvenir de bien plus que tout cela, le souvenir ému de mes passages dans le service, de la rencontre avec un homme exigeant, mais profondément juste, à l'écoute du tout jeune interne que j'étais, heureux de pouvoir répondre à ses questions et prêt à l'aider dans ses moments d'hésitations.

Toujours présent et disponible, au détour d'un couloir, d'entretien improvisé, d'un mail matinal ou d'une réunion enflammée du vendredi, vous avez constamment participé à ma quête d'amélioration personnelle.

Vous allez aujourd'hui juger mon travail. Je sais que votre indulgence est grande, mais mon ambition serait de ne pas y avoir recours.

Vous m'avez fait l'immense honneur de m'accorder votre confiance afin que le début de ma carrière de Docteur en médecine se fasse à vos côtés, je ferai tout ce que je peux afin d'en être digne.

# **A Madame le Docteur Catherine FAGET,**

## **Qui me fait l'honneur de diriger cette thèse**

Catherine, ce travail ne pouvait se concevoir sans ton aide. Tu m'as guidé avec bienveillance depuis bien deux ans, en arrivant à m'accompagner dans les bonnes directions, avec des dizaines de conseils pour que je ne me perde pas à travers la jungle des cytochromes et des allèles barbares.

Tu as su aussi me faire confiance, me laissant de l'autonomie tout en gardant toujours un œil sur l'avancée et en ayant un mot rassurant quand je venais te présenter de nouvelles idées farfelues, après une nuit à refaire des statistiques.

Je te remercie enfin plus personnellement pour ta gentillesse et ta disponibilité permanente, qui ont fait que chaque jour de ce travail était un peu moins difficile.

Je suis vraiment chanceux et heureux de continuer la route dans le service à tes côtés.

Merci

**A Monsieur le Professeur David Da FONSECA,**

**Qui me fait l'honneur de siéger à cette thèse**

Je voudrais tout d'abord vous remercier de me faire l'honneur de siéger dans ce jury de thèse.

Je souhaitais aussi, pour votre enseignement de la pédopsychiatrie et votre confiance, vous témoigner ma plus grande gratitude.

Je garderai en mémoire, parmi les souvenirs de mes deux passages chanceux dans votre service, le sourire retrouvé des adolescents de l'hôpital de jour, votre finesse de jugement en entretien, ou encore le plaisir que j'avais à pousser la porte du service le matin.

Si je n'ai pas choisi de faire de la pédopsychiatrie, vous m'en aviez pourtant donné un aperçu fantastique.

## **A Monsieur le Professeur Jean NAUDIN,**

### **Qui me fait l'honneur de siéger à cette thèse**

Vous m'avez fait découvrir une façon de penser la psychiatrie de façon nouvelle à travers la phénoménologie.

Si la pharmacocinétique semble pour autant aux antipodes d'une conception plus philosophique de la médecine, je sais aussi à quel point votre éclectisme permet bien souvent de réunir les concepts les plus lointains pour les faire cohabiter en harmonie.

Votre porte a toujours été ouverte aux échanges et aux débats passionnants avec les internes, que cela soit à travers les séminaires de phénoménologie ou les réunions cliniques. J'ai grandement apprécié l'autonomie que vous nous accordiez en service, avec une confiance sans égal.

Je suis fier que vous ayez accepté de siéger parmi mon jury de thèse.

## **Merci à tous ceux qui ont contribué à ma formation**

Au **Pr GUEDJ** pour son implication dans les travaux de recherche en psychiatrie, sa disponibilité permanente avec moi, sa gentillesse et son professionnalisme.

Au **Dr FARISSE**, qui a toujours eu les mots justes, la pédagogie et le tact nécessaire quand il fallait que j'arrête de prendre un 8° pain au chocolat pendant le staff. Je me rappelle de la réponse magique en staff Leponexxxx, de la pression des manches qui dépassent de la blouse, ou de votre bienveillance avec nous tous. Vous avez été un tuteur hors pair, et j'admurerai longtemps votre talent et votre empathie avec les patients.

Au **Dr RICHERI**, pour sa gentillesse, sa disponibilité, son aide et son investissement dans les publications, mais plus que tout cela, pour sa façon de dédramatiser les choses et la présence de Princesse dans la solitude du mois d'Aout dans le jardin du service!

Au **Dr DRAI**, pour le prix Nobel bien sûr, les premières pages dans Time's magazine, mais aussi pour son humour, ses fiches magiques et salvatrices, notre assiduité commune, et sa gentillesse permanente avec moi.

Au **Dr MALBOS**, qui m'a formé à la réalité virtuelle, mais aussi aux mangas, aux jeux vidéo, à l'astrologie, à la culture japonaise et à toujours faire ce qu'on veut vraiment.

Au **Dr FOND** pour son implication dans les travaux de recherches et son aide précieuse dans l'apprentissage de l'art des publications.



Au **Dr CERMOLACCE**, merci d'être toujours aussi exemplaire avec cet humour décalé, cette empathie et cet investissement pour tous les internes.

Au **Dr BORWELL**, pour ses conseils quotidiens, son bon sens, son pragmatisme et sa gentillesse.

Au **Dr TESTART**, merci d'abord pour Maitre Gims, mais bien sûr pour tout ton apprentissage, les after works et le recadrage de psychologue humaniste.

Au **Dr LIMOUSIN**, pour son coaching, les midis avec Mouna, son soutien et sa main de fer dans le service !

Au **Dr PONTIER**, pour son sourire, sa confiance, la super ambiance en service, les imitations avec Barbara et votre caractère en feu !

Au **Dr LAGRANGE**, pour la simplicité, l'humour et les conseils capillaires.

Aux **Dr LABRUNE, Dr JACQUET et Dr KHANSOUN**, pour m'avoir supporté en addictologie !

Aux **Dr DE STOPPELEIRE et DR BARTOLO**, pour tous les midis à la conception !

Aux **Dr JOVER, Dr BROUSSE et Dr ANKRI**, qui ont rendu, à plus d'un titre, mes deux passages de pédopsy réellement géniaux.

A **Christine DESVERGNES**, pour les débriefings catastrophes dans ton bureau en situation de crise et ta gentillesse avec les patients,.

A **Aurélie MAQUIGNEAU**, pour son jardin miniature en sable, pour les précieux conseils, pour les bouderies, pour m'avoir encadré pour le mémoire de sexe, pour m'avoir supporté (presque) la plupart du temps !

### **A la team Orion et au service du Professeur Lançon**

D'abord à **Mélanie Faugère**, pour son travail énorme et quotidien, son sens de l'investissement, son professionnalisme, sa gentillesse infinie et son aide si précieuse. Tu as contribué à rendre cette thèse possible bien sûr, mais tu aides aussi tous les internes chaque jour avec un travail que personne ne souligne suffisamment, avec un sourire et une discrétion remarquable, merci au nom de tous.

A **Claudia**, qui laisse chanter son accent corse à partir de 17h, qui s'enfuit à 22h d'Orion, qui m'a pourchassé en pédo psy, qui a pris comme moi des dizaines de vents parce que Maud était trop concentrée le matin, mais qui n'a jamais pu résister à des pattes au gorgonzola. Je signe tout de suite pour refaire le même internat à tes côtés.

A **Maud Le Bris**, perchée sur sa planète ou sur son canoé, qui connaît mieux Marseille que les marseillais, en vadrouille permanente une pomme et un pain dans le dos, à la recherche d'une soirée poulpe ou d'un plan improbable dans une calanque inconnue. Tout devient simple à tes côtés. Prévoir double ration de sushis ceci dit... !

A **Elsa**, volcan bouillonnant qui se trouve calme « mais qu'il ne faut pas chercher ». Merci d'avoir été une co interne au top et d'un soutien sans faille à tous les moments de notre internat. Et évidemment à **Amédée** qui, en dehors de son sourire permanent, a le mérite de rappeler que ce prénom existe.

A **Laura Brandejsky**, avec qui j'espère bientôt ouvrir une agence de limousines marseillaises. L'asso a parfois fait du mal aux parties de baby, mais je ne garde en tête que des spritz lunaires, des midis à la chantilly, des chansons ridicules, et un nom qu'il m'a fallu 4 ans à orthographier correctement.

A **Florence Gaillard Bigot**, qui a eu ce même rêve que moi, fait de cytochromes, de bases de données farfelues, et qui a cru dans un monde scientifique beau et limpide. Merci de ton aide salvatrice, et de ton sourire perpétuel.

A **Marine Vincenti**, que je suis secrètement depuis sa naissance, que j'ai pourchassée en maternelle, envié en primaire, épié au collège, jaloué au lycée, suivi en médecine, copié pour les choix d'ECN, admiré pendant l'internat et finalement rejoint comme CCA. Un vrai aboutissement.

A **Patrick Fiat**, pour sa bonne humeur et sa barbe légendaire.

A **Perrine**, pour ses goûts musicaux douteux, son swing et son temps de réaction catastrophique au blind test.

A **Marie-Florence**, qui m'a plus d'une fois aidé à résoudre des situations catastrophiques !

A **Erika, Monique, Valérie**, qui nous simplifient la vie au quotidien dans le service avec le sourire. J'oublierai toujours les « vu », je le précise ... !

A **Nathalie, Daouia, et Catherine**, qui sont d'une aide plus que précieuse qu'on ne souligne jamais assez.

**Et enfin aux autres internes qui ont illuminé mon internat (ou que j'ai rencontré seulement petits internes avant qu'ils ne deviennent d'illustres docteurs !)**

A **Dalia El Ferahi**, qui s'est échappée pour son dernier semestre, mais qui n'est jamais très loin de moi quand même. Tu as rendu mon internat bien plus beau, entre les restos débriefings, les ragots fous, le soutien perpétuel ou les nouveautés RAP français entre midi et deux, un must.

A **Maud Dognin**, pour sa sincérité, sa générosité, et sa présence tout au long de mon internat, d'abord en tant que maman asso de tous les internes, puis plus personnellement, comme une personne vraiment unique.

A **Mouna Houcinat**, pour son sens des soirées sushis, pour les fins de journée muret à la Valentine, les débriefings dans son bureau, la complicité et les confidences, merci pour ton amitié sans faille.

A **Mathilde Meissirel**, qui a un niveau de bonté hors du commun, et qui s'en va malheureusement sauver à elle toute seule toute une région loin de nous.

A **Marie De Grandi**, réelle concurrente au baby (Laura désolé...), co interne fantastique, d'une crédulité exceptionnelle. J'attends les honoraires pour mon agence matrimoniale : vu le résultat de folie, ils sont élevés !

A **Manon et Adrien**, les plus beaux mariés du monde, merci d'être aussi généreux, des apéros aux raclettes chez vous, que du bonheur.

A **Aude Azema**, pour sa bienveillance avec les patients, les soirées improvisées au son, sa générosité et ses sourires maléfiques.

A **Simon Dircks**, pour ses solutions permanentes et sa simplicité.

A **Mathieu Lumetta**, pour sa rigueur, son amitié, sa générosité et son sens de la fête.

A **Martin Fritsch**, pour ses citations latines, son implication, son sérieux, son second degré et sa stature professorale.

A **Barbara Lellouche**, qui a fait de mon semestre à Centaure, un moment entre fous rires, imitations, bonne humeur et tartes à la mousse à raser.

A **Léa Leclerc**, qui a fait ce qu'elle pouvait pour décorer ma voiture de confettis, canards et serpentins après l'avoir perfidement déplacée avec Barbara. Ma vengeance sera terrible.

A **Sheldon Fisher**, pour sa simplicité et tous ses précieux conseils de pédopsy ou de foot !

## A ma garde rapprochée

A **Jérémy**, qui arrive à être un ami extraordinaire alors qu'il me connaît pourtant très bien ! Qui m'a converti à la contrée, au virage Nord et à la pétanque à la Bédoule. Qui m'a fait sa célèbre déclaration d'amitié nocturne, avec qui j'ai connu l'ivresse des soirées exubérantes à Salou ou au WEI, les stratégies Games of Thrones en post squash (Gilles Simon parviendra t'il à battre Rafael Nadal ?), et la simplicité d'un homme heureux avec une femme extraordinaire. Merci **Nadège** d'avoir encore un peu plus amélioré le prototype de base.

A **Florian D**, qui raisonne comme un doux refrain irlandais après un col sur la gineste, qui est de très loin mon philosophe préféré quand la nuit tombe sur le 20000, avec ce fou rire rouge plaisir qui fait que la vie est plus belle à tes côtés. It looks like a bird, but it's not a bird ! A ces milliers d'heures passées ensemble dans des chaussures de sport, à refaire le monde après une contrée gagnée sur un capot chanceux, à s'échapper et faire un billard à Glasgow ou à être heureux au coin de la rue. Et parce que tu sais que je t'enverrai la suite de ce petit texte en fin de soirée avec tout plein de cœurs...!

A **Eve**, amie grandiose et inespérée, avec un cœur en or qui dégouline de tendresse, et cela bien qu'elle ne sache pas reconnaître son échec au Blind Test Disney ou ma profonde gentillesse lors d'un voyage espagnol passé. Tu as toujours été à mes côtés depuis que je t'ai rencontrée. Et que ce soit quand c'était moi le puni (Mr Meffre...), qu'on découvrait le WEI et la médecine, les soirées au Red avec tes histoires interminables que toi seule peut raconter, ou encore les débriefings post crise et Diam's à fond dans la voiture, je n'ai regretté aucun moment et je voudrais en avoir encore des milliers d'autres.

A **Cédric**, être lunaire arrivant d'une comète céleste en rollers agressifs pour venir éclairer d'une lumière frontale mon existence et les soirées sans folie. Bien conscient que le premier degré est infiniment plus jouissif que tous les autres, tu as cette curiosité et ce sens du tact hors du commun que je t'envierai éternellement. Mon épaule luxée te remercie encore de ta dextérité, et pour le reste, c'est moi tout entier qui tiens à t'enivrer de Perrier jusqu'à la fin des temps. Merci d'être un ami aussi précieux.

**Florian P**, le plus fou des marins, tu as sans doute pris un peu d'avance de l'autre côté du monde, quelque part entre l'Alaska et l'Argentine, au fil de ton périple voguant sur les flots et les américaines. Garde quelques souvenirs au chaud pour ton retour, et fait de la place pour les prochaines vies qui arrivent. Plein de chaleurs et d'exubérants moments nous attendent, des plages de Biscarosse aux terrasses du vieux port jusqu'aux nuits indicibles.

**Tiffany**, ma panthère du sud perdue dans la grisaille parisienne, grande prêtresse du Time's Up qui me suit maintenant depuis la P2, je tenais à te remercier d'être parfois aussi brutale que frontale avec moi, des soirées chez toi à s'improviser pizzaiolo, de ne pas me demander d'honoraires pour tes thérapies de couple, des ballades parisiennes et tes histoires palpitantes à glisser dans mon oreille. J'aime tes nouvelles quotidiennes de la capitale, moi, petit provincial sans électricité. Tarantino et des milliers de films nous attendent encore, sors le vin blanc, je m'occupe des glaces au caramel.

**Mary**, Schrek, ma conseillère Darty préférée, celle qui aurait sans doute été numéro 1 mondiale de squash s'il n'y avait pas d'autre licenciée, celle qui fredonne le soir les plus grands airs de Patrick, qui met des étoiles au fond des triples Karmelite, qui redonne à la cardiologie une dignité et une hauteur qui lui permettront peut-être un jour d'atteindre la psychiatrie... Bien que tu sois éprise de littérature complexe (Guillaume Musso, Marc Lévy, et autres génies du mal) et de pointage approximatif, je suis vraiment fier d'avoir apprivoisé ton pyjama gris, ta mono frange imaginaire, tes petites mimiques de presque strike, et tes cauchemars de camion déménageur.

A **Noémie Daurelle**, qui me pourchasse depuis le berceau médical, à côté de qui j'ai grandi depuis plusieurs années, des soirées tutorats de l'enfer avec le stress de la P1 à la démesure des soirées médecine, en passant par l'herbe matinale de la fac, les souvenirs brouillés et les poker face dans la cuisine. Je suis fier d'être ton ami. Je suis heureux qu'on se revoie de nouveau beaucoup plus souvent, et à vrai dire, je voudrais que cela ne s'arrête plus. Merci aussi pour la belle rencontre avec **Adéla**. Pas facile de dire autant de mots gentils, je n'ai pas l'habitude. Profite, les prochains seront en 2060 pour notre pot de départ, à quelques jours d'écart, je n'en doute pas...

**Amaya**, tu es à toi toute seule une ode aux messages improbables, aux rencontres étranges comme celle du plus grand chorégraphe de Los Angeles, à la danse classique, ou aux colorations multicolores des coiffeurs les plus avant gardistes. Chaque verre sur le vieux port me permet de boire aussi un peu de ta vie dingue. Inch'allah tu poursuis mon apprentissage des langues berbères. Tu sais bien qu'un jour tu reconnaitras qu'Enrique Iglesias est ton frère. Shalom.



A **Xavier**, l'ami fidèle de mon enfance et des bancs de collègue, qui s'est envolé dans la capitale loin des cigales et du pastis. Tu sais que tu reviendras un jour tatoueur de citations ritales, et qui sait, on retournera, comme les petits vieux dont on riait, rien faire ensemble sur un petit muret, peu importe où.

A **Mathilde Tranier**, qui m'a suivi secrètement depuis les courts de tennis du William de mon enfance jusqu'à ce que son frère lui fasse comprendre que je ne gagnerai jamais Roland Garros. Elle a alors attendu que je devienne son tuteur, puis son confident pour me dire à quel point notre amitié était précieuse, entre David et Piccolo, notre passion commune pour les plats de gros nous réunissait déjà. Ton exil lointain ne change rien : vivement le prochain midi !

**Morgane Julié**, tu as ce quelque chose en toi qui n'est pas de Tennessee, mais plutôt de Privat, quand le sort te place dans mon équipe de pétanque. Heureusement que tu as la patience (parfois) de me supporter. On aurait tort de minimiser la chose. Vivement que tout soit simple et à mort les non-dits.

**Aliénor**, merci de me laisser gagner au squash quand tu n'essayes pas de me briser les dents avec tes revers démoniaques, de me confier à toi si facilement que ça en devient inquiétant, merci enfin de partager la même passion pour les mars maison du Brady's et les fins d'après-midi au Red entre sportifs exténués. Une bulle d'oxygène indispensable au gout de paternel blanc dans cette fin d'internat, qui j'espère se poursuivra au moins jusqu'aux jeux olympiques de 2048.

A **Sarah Dempuré**, parce que psycho est la meilleure quoi qu'il arrive. Merci de m'avoir supporté depuis les bananes/coca de la p1.

A **Violaine et Ahmad**, que je ne peux dissocier. Merci pour vos disputes sur le féminisme 2.0 au Koweït, les cheeses Nan post cinéma et surtout parce que Ahmad « a lu une étude » !

A **Manon Nallis** qui je l'espère, prendra un jour l'accent québécois au détour d'un prochain voyage.

A **Alisée** et **Charlotte** qui ont su faire de mon externat une piscine de rigolade.

A mes acolytes de tutorat, **Arnaud et Cuges**, qui ont su m'aider à supporter Noémie. On aurait tort de sous-estimer la tâche.

A **Solène Prost**, sans qui je ne serais peut-être pas médecin. Merci de ton aide lors de ma P1, des soirées à danser chez toi quand j'avais des gros cheveux, et de ta gentillesse que je sais infinie.

A **Morgane et Mathias**, pour leur amitié, leur hospitalité et leur connaissance approfondie du zouk love qui est sans égal.

Aux copains splendides nés d'une rencontre folle avec **Limi** sur une barque à moteur au bout du monde : merci à **Sabrina et Sylvain** de rendre chaque repas impossible à préparer niveau menu, merci à **Elo et Terry** pour leur générosité permanente et les rouleaux de printemps, merci à **Laura** de rendre aussi heureuse **Yo et Noah**. Merci enfin à Yo pour les 128 petits ponts et ton cœur en or massif.

## Family time...!

**A ma mère**, la plus grande admiratrice de toutes mes erreurs, celle qui n'a eu de cesse, toute ma vie de me regarder avec les plus beaux yeux d'amour. Qui m'a transmis les choses qu'on ne dit qu'avec les silences, qui a su écrabouiller la tête des méchants en CP tout en faisant disparaître les corps, qui est le refuge dans les moments difficiles et à qui j'ai pleuré des larmes de joie dans les bras il y a quelques années maintenant. Tu as tout donné pour moi et je ne serai jamais suffisamment reconnaissant. Ma thèse, c'est la tienne.

**A mon père**, qui a su me transmettre tout ce qu'il avait : son amour débordant, sa mauvaise foi, son humour catastrophique et ses fous rires, sa poésie burlesque, ses non dits, son déhanché créole de Saint Paul Trois Châteaux, et surtout, ses titres de champion Drome Ardèche. Difficile de décrire l'admiration en quelques lignes. J'aimerais pourtant que ce soir, tu sois aussi fier de moi que ce dont je suis fier de toi depuis mes 6 ans. Et en échange, promis, je ne raterai plus de smash en finale d'un tournoi de tennis.

**A Emma**, celle dont je suis le plus fier au monde et qui ne le sait même pas, qui a émerveillé toute mon enfance avec des histoires aussi folles qu'imaginaires, qui est à elle seule une source de joie infinie, qui a la morsure d'un requin blanc, un chant lyrique hors du commun, et dont les millions de dessins de cabanes sans toit orneront toujours mon bureau, mes souvenirs, et mes rêves. Je voudrais simplement profiter de ces quelques lignes pour te dire que je t'aime.

**A mes 2 grands-mères**, qui s'en sont allées il y a tout juste quelques semaines, et que j'aurais adoré avoir à mes côtés ce soir. Vos sourires et vos cœurs énormes remplis de musiques d'Orient ou de gratin dauphinois ont illuminé toute ma jeunesse, qui s'arrête donc, à plus d'un titre, en 2019. *Oté grand-mère, chante encore pour mwin ti fleur fané*

A **Edmond**, qui a tenté à mille reprises de m'enseigner qu'on ne joue pas pour gagner mais pour le plaisir, qui m'a toujours défendu en dissimulant les vases cassés, le plus grand cuisto de l'histoire de la pizza au parfum du bonheur de l'enfance et des friands maison qu'on déguste avec les doigts.

A **René**, qui m'a appris à jouer à la pétanque, à ne pas se faire mordre en nourrissant les chevaux du Méas, à tout de suite remonter après une chute à vélo, et qui m'a répété toute ma vie lors des balades à Pierrelatte, une prophétie qui se réalise aujourd'hui : « il faut juste être heureux ».

**Elisabeth**, ton sens de l'humour et tes mimiques en duo avec Papa m'ont toujours fait penser que j'avais sans doute, moi aussi, vécu une partie de mon enfance imaginaire au Resseguin. J'aimerais multiplier les visites à Vincennes avec **Fred** et toi.

**Alexandre** mon cousin, je profite officiellement de cette thèse pour reconnaître que oui, j'avais dissimulé tes Dragibus. J'ai conscience que tu entres dans ta quinzième année de psychanalyse à cause de ça, mais sache aussi que du haut de tes 4 mètres 57, tu resteras toujours mon tout petit cousin. Les souvenirs à jouer au caporal avec **Lola et Annah** sont forcément ancrés à tout jamais dans ma mémoire, et j'espère qu'à l'avenir, on se verra encore beaucoup plus fréquemment.

A **Bernard**, mon parrain, que je tiens à remercier pour sa bonté et sa générosité, les centaines de livres et le gout de la peinture, les cartes postales lointaines qui arrivaient en période scolaire et qui faisaient rêver aux vacances.

A **Bruno et Laurence**, qui ne viennent que trop peu à la maison avec **Arnaud et Léa** (ton vœu à base de jetées de sel se réalisera !), mais qui ont ce rire si beau qu'il est communicatif et qu'il sent l'été en famille.

**Christophe**, que j'estime beaucoup et qui rend ma soeur heureuse et épanouie. Welcome home.

À **Philippine**, que je souhaite remercier ici pour la tendresse et le bonheur incroyable qu'elle m'a donné, qui a fait de moins quelqu'un de plus léger, de moins cynique et qui prend ma folie de la façon la plus belle. De la part de toute ta vraie famille, grand merci.

A **Alain et Roselyne**, pour leur gentillesse et leurs sens perpétuel de la générosité. Alain, merci de m'avoir appris à jouer aux échecs en faisant semblant de perdre.

A **Frédéric**, merci pour toutes les histoires à Noël, les repas de famille, les discussions éternelles avec papy, quand ça sentait l'enfance avec **Solène** et qu'elle m'apprenait à jouer à Mario sur sa console entre la buche et le fromage...

A **Corinne Allec**, qui m'a vu grandir en même temps qu'Alf, qui m'a trouvé légitimement insupportable sur un cours de tennis, qui est d'une générosité permanente avec moi, merci d'avoir fait en sorte que **Kevin** ne m'ait jamais assassiné à coups de raquettes. Cela n'aurait pas toujours été injustifié.

**Merci** enfin à tous ceux qui iront jusqu'à penser que je les ai oubliés dans mes remerciements, alors que j'avais simplement trop de pudeur pour évoquer leurs noms au grand jour, mais qui sont bien sûr dans un joli coin de ma tête...

# TABLE DES MATIERES

<b>TITRE DE L'ARTICLE ET AUTEURS</b> .....	4
<b>RESUME</b> .....	5
<b>INTRODUCTION</b> .....	6
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	8
Recueil des données.....	8
Génotypage des CYP2D6 et CYP2C19.....	9
Nomenclature, attribution des allèles et score d'activité .....	10
Analyses Statistiques.....	11
<b>RESULTATS</b> .....	13
<b>DISCUSSION</b> .....	15
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	18
<b>ANNEXES</b> .....	22
<b>Tableau 1.</b> Répartition des métaboliseurs des CYP2D6 (n = 150) et CYP2C19 (n = 207) dans notre population de 244 patients atteints de schizophrénie.....	23
<b>Tableau 2.</b> Analyses univariées du CYP 2D6 UM. Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques du groupe entier (n=207), du groupe CYP2D6 (EM, IM, PM) (n=138) et du groupe CYP2D6 UM (n=12). .....	24
<b>Tableau 3.</b> Analyses multivariées Calgary Depression Rating Scale in Schizophrenia (CDSS). Facteurs associés avec le score de la CDSS. ....	26
<b>Tableau 4.</b> Analyses multivariées de la dimension dépressive de la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Facteurs associés avec le score de la dimension dépressive de la PANSS. Lien avec CYP2D6.....	27

<b>Tableau 5:</b>	Analyses multivariées du score de la Suicide Behaviors Questionnaire - Revised score (SBQ-R).....	28
	Facteurs associés avec le score de la SBQ-R, lien avec le CYP2D6.....	28
<b>Tableau 6.</b>	Analyses multivariées de la présence de tentative(s) de suicide (schizophrénie).....	29
	Facteurs associés avec la présence de tentative(s) de suicide (tout au long de la vie) dans la schizophrénie. Lien avec CYP2D6 .....	29
<b>Tableau 7.</b>	Analyses univariées du CYP2C19 UM. Caractéristiques socio-démographiques, cliniques et biologiques du groupe entier (n=207), du groupe CYP2C19 (EM, IM, PM) (n=161) et du groupe CYP2C19 UM (n=46).....	30
<b>Tableau 8.</b>	Analyses multivariées de la Calgary Depression Rating Scale in Schizophrenia (CDSS). Facteurs associés avec le score de la CDSS. Lien avec CYP2C19 .....	32
<b>Tableau 9.</b>	Analyses multivariées de la dimension dépressive de la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Facteurs associés avec le score de la dimension dépressive de la PANSS. Lien avec CYP2C19 .....	33
<b>Tableau 10:</b>	Analyses multivariées du score de la Suicide Behaviors Questionnaire - Revised score (SBQ-R).....	34
	Facteurs associés avec le score de la SBQ-R. Lien avec CYP 2C19 .....	34
<b>Tableau 11.</b>	Analyses multivariées de la présence de tentative(s) de suicide.....	35
	Facteurs associés avec la présence de tentative(s) de suicide (tout au long de la vie) dans la schizophrénie. Lien avec le CYP2C19 .....	35
<b>ABREVIATIONS</b>	.....	36

Ce travail est dédié à tous les patients qui ont généreusement accepté de participer à cette étude, sans nul autre but que l'altruisme.



# **Liens entre syndrome dépressif, tentatives de suicide et polymorphisme génétique des CYP450 2D6 et 2C19 : cohorte française de 244 patients souffrant de schizophrénie.**

T. Korchia<sup>1</sup>, F. Gaillard-Bigot<sup>2,3</sup>, M. Faugere<sup>1</sup>, JL Bergé-Lefranc<sup>4</sup>, S. Quaranta<sup>5</sup>, O. Blin<sup>2,3</sup>, R. Richieri<sup>1</sup>, C. Faget-Agius<sup>1</sup>, C. Lançon<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Pôle de Psychiatrie, Addictologie et Pédopsychiatrie, AP-HM, Marseille, France.

<sup>2</sup>Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance, AP-HM, Marseille – France.

<sup>3</sup>Aix Marseille Univ, AP-HM, INSERM, Inst Neurosci Syst, Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance, Marseille – France.

<sup>4</sup>Laboratoire de Biologie moléculaire, AP-HM, Marseille – France.

<sup>5</sup>Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie, AP-HM, Marseille – France.

\*Auteur correspondant : Théo KORCHIA

Adresse conception

Tel: +33.491.38.75.63

E-mail: [theo.korchia@ap-hm.fr](mailto:theo.korchia@ap-hm.fr)

## **Résumé**

### **Introduction**

L'objectif de cette étude était de comparer les différents génotypes des CYP2D6 et CYP2C19 chez des patients atteints de schizophrénie en fonction de leurs antécédents de tentatives de suicide et de leur sémiologie dépressive.

### **Matériels et méthodes**

De Mai 2011 à Décembre 2016, nous avons inclus, de manière prospective et monocentrique (Hôpital de Jour Service Pr Lançon, AP-HM), tous les patients de nationalité française entre 18 et 85 ans, ayant un diagnostic de schizophrénie posé suivant les critères de la 4ème édition du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, en excluant les patients avec traitements inducteurs ou inhibiteurs des CYP.

### **Résultats**

Nous avons obtenu une population de 207 patients, avec pour le CYP2D6 : 12UM (8%), 132 EM ou IM (88%) et 6 PM (4%) et le CYP2C19 : 46 UM (22,2%), 158 EM ou IM (76,4%) et 3PM (1,4%). L'analyse univariée sur l'association entre tentative de suicide et statut métabolique UM du CYP2D6 et 2C19 était statistiquement significative ( $p=0,019$  et  $p=0,004$ ). Cette association restait significative en analyse multivariée ( $p=0,004$  ; OR=7,3 ; IC95% [1,9-28,2] pour CYP2D6 et  $p=0,002$  ; OR=3,2 ; IC95% [1,5-6,7] pour CYP 2C19).

### **Discussion**

Avoir un métabolisme UM pour le CYP2D6, et, dans une moindre mesure, pour le CYP2C19, pourrait être un facteur de risque, chez les patients souffrant de schizophrénie, de développer un syndrome dépressif et de passage à l'acte suicidaire. Il conviendrait donc de prévenir et de mieux cibler le risque suicidaire dans cette population, déjà à très haut risque de passage à l'acte auto agressif.

**Mots-clés : schizophrénie, tentative de suicide, CYP 450, CYP2D6, CYP2C19**

## **INTRODUCTION**

La schizophrénie est une maladie mentale chronique référencée parmi les 10 pathologies les plus invalidantes selon l'Organisation Mondiale de la Santé (1)

La prévalence mondiale de la schizophrénie est d'environ 21 millions de personnes (1), et cette maladie reste associée à un fort risque de mortalité par suicide (RR=12 en comparaison à la population générale) et risque sur vie entière de 5 à 6,5 % (2) (3).

Le traitement pharmacologique de première intention de la schizophrénie repose sur la prescription d'antipsychotiques de seconde génération (4), médicaments qui sont métabolisés pour la plupart par les cytochromes P450 (CYP).

Les CYP sont des enzymes microsomales situées dans le réticulum endoplasmique des cellules hépatiques et qui facilitent l'élimination rénale des traitements en les rendant hydrophiles (5). Les *CYP2D6* et *CYP2C19* sont impliqués dans le métabolisme d'un grand nombre de médicaments antipsychotiques et antidépresseurs (6,7). L'activité métabolique d'un individu pour un CYP donné va dépendre, entre autres, de son génotype. Or, les *CYP2D6* et *CYP2C19* ont tous deux des génotypes hautement polymorphes, une part importante de cette variabilité étant liée aux origines ethniques (7–9). L'interprétation des génotypes des *CYP2D6* et *CYP2C19*, en termes d'activité enzymatique, se répartit en quatre statuts de métaboliseurs : ultrarapide (« ultra-rapide metabolizer » ou UM), normal (« extensive metabolizer » ou EM), intermédiaire (« intermediate metabolizer » ou IM) et lent (« poor metabolizer » ou PM). En thérapeutique, la pharmacogénétique permet de détecter les variations génétiques de ces 2 enzymes, permettant ainsi de réduire la variabilité de la réponse au traitement psychotrope (10).

Dans la schizophrénie, les symptômes dépressifs sont des éléments pronostiques de la qualité de vie des patients, et sont souvent négligés (11). Une étude récente chez ces patients tend à montrer qu'un insight de bonne qualité est corrélé à la survenue plus

fréquente d'éléments dépressifs et à la mort par suicide (12). En dehors des aspects cliniques, certains aspects génétiques sont aussi en cours d'évaluation. De nombreux auteurs ont mis en lumière le lien potentiel entre le métabolisme du *CYP2C19* et la suicidalité (13,14).

Le *CYP2D6* quant à lui métabolise près de 25 % de l'ensemble des médicaments, et représente la voie de métabolisation majoritaire de la quasi-totalité des antipsychotiques (15). L'importance clinique des facteurs pharmacogénétiques impliqués dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments à usage psychiatrique est de plus en plus reconnue et l'étude des *CYP2D6* et *CYP2C19* fait désormais partie des recommandations internationales (16,17). Une autre perspective de la pharmacogénétique serait de pouvoir établir un lien entre le génotype d'un individu et le risque de développer une maladie (Hicks JK 2016). Ainsi, dans la schizophrénie, Llerena *et al.* ont mis en évidence un faible pourcentage de métaboliseurs lents du *CYP2D6* (10) par rapport à des volontaires sains (2,3% vs 8,5% respectivement). L'étude récente de Gaillard-Bigot *et al.* montre pour la première fois une fréquence significativement plus élevée de métaboliseurs rapides du *CYP2D6* chez les patients souffrant de schizophrénie (19) par rapport à des patients souffrant d'une autre pathologie psychiatrique. La pharmacogénétique apparaît donc comme un outil intéressant dans l'étude de la schizophrénie.

L'objectif de cette étude était de comparer le statut métaboliseur des *CYP2D6* et *CYP2C19* chez des patients atteints de schizophrénie en fonction de leurs antécédents de tentatives de suicide et de leur sémiologie dépressive.

## **MATERIELS ET METHODES**

De Mai 2011 à Décembre 2016, nous avons inclus, de manière prospective et monocentrique, tous les patients suivis en hôpital de jour dans le service du Pr LANÇON du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Sainte Marguerite, au sein de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM). Les critères d'inclusion étaient : patients de nationalité française entre 18 et 85 ans, diagnostic de schizophrénie posé suivant les critères de la 4<sup>ème</sup> édition du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-IV, APA, 2000), prise d'antipsychotiques depuis au moins 3 mois. Nous avons exclu les patients avec un autre diagnostic DSM que la schizophrénie en dehors de la dépendance nicotinique, les pathologies somatiques majeures et les patients souffrant de retard mental. Nous avons également exclu les patients qui avaient dans leurs traitements des inhibiteurs du *CYP2D6* ainsi que ceux qui avaient des inducteurs ou inhibiteurs du *CYP2C19*.

Tous les patients inclus ont signé un formulaire d'information et de consentement éclairé, permettant la participation à l'étude, et cela dès leur entrée à l'hôpital de jour. L'étude a été réalisée conformément à la déclaration d'Helsinki et a été approuvée par le Comité d'Éthique de l'Université Aix Marseille – France ainsi que par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL numéro 1223715).

### **Recueil des données**

Lors de son passage en hôpital de jour, chaque patient était évalué cliniquement de façon standardisée. Un bilan sanguin complet était réalisé et comprenait, entre autres, le génotypage et l'analyse des *CYP2D6* et *CYP2C19*. Le résultat du génotypage était rendu par le laboratoire de biologie moléculaire dans un délai moyen de 2 mois suivant la prise de sang.

Les données sociodémographiques étaient recueillies pour tous les patients, ainsi que des données cliniques comprenant l'âge d'entrée dans la maladie, la durée de la maladie, l'indice de masse corporelle (IMC), le statut tabagique, la consommation d'alcool et de cannabis, les symptômes psychotiques basés sur l'échelle PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale) à 5 facteurs (négatif, positif, dépression, excitation et cognitions) traduite en français (20,21). Les symptômes dépressifs étaient également évalués au moyen de l'échelle d'évaluation de la dépression pour la schizophrénie de Calgary ou CDSS (Calgary Depression rating Scale for Schizophrenia) (22,23).

Les tentatives de suicide étaient systématiquement évaluées à l'interrogatoire et par autoévaluation à l'aide du questionnaire SBQ-R ainsi que dans le dossier patient informatisé.

Enfin, l'ensemble des traitements reçus par les patients était systématiquement recueilli.

### **Génotypage des CYP2D6 et CYP2C19**

Un tube EDTA contenant le prélèvement sanguin périphérique était recueilli pour chaque patient du service, et c'est le laboratoire de biologie moléculaire du CHU Conception qui centralisait et traitait les données afin de déterminer le génotype des 2D6 et 2C19.

Le dispositif QIASymphony (Qiagen) a été utilisé pour isoler l'ADN génomique.

Le gène CYP2D6 se trouve sur le bras long du chromosome 22, en position 22q13.1. Une combinaison de polymorphisme d'un seul nucléotide (SNP) exonique et intronique communs du gène *CYP2D6* a été génotypée par séquençage des produits de PCR via l'appareil 3500 XI Dx (Applied Biosystems, Foster City, California), et cela à partir des exons 1 à 6 mais aussi des séquences introniques 6-7, comme décrit par Ann K. Daly (24).

Le système d'analyse TaqMan® (Applied Biosystems, Foster City, California) permettait quant à lui la détection des duplications du gène CYP2D6 et ses délétions CYP2D6\*5.

Le gène CYP 2C19 se trouve sur le bras long du chromosome 10 en position q24. Deux SNP correspondants aux allèles *CYP2C19\*2* et *CYP2C19\*17* (NCBI SNP ID: rs4244285 (681G>A) et rs12248560 (-806C>T)) étaient génotypés par séquençage des produits de PCR issus des séquences 5'-UTR et de l'exon 5. Le séquençage direct était réalisé par le même appareil que pour le CYP 2D6. Les travaux de Blaisdell et Fukushima-Uesaka (25,26) ont permis de sélectionner les amorces pour l'amplification et le séquençage des PCR.

La CDSS a été spécialement conçue pour identifier une symptomatologie dépressive spécifique, qui ne peut pas être liée à des symptômes négatifs de la schizophrénie. Un score total supérieur ou égal à 6 oriente ainsi vers une dépression.

### **Nomenclature, attribution des allèles et score d'activité**

La nomenclature allélique a été attribuée aux haplotypes *CYP2D6* et *CYP2C19* afin d'assurer une standardisation dans la dénomination des différents polymorphismes génétiques (27). Le diplotype rend possible la catégorisation des *CYP2D6* et *CYP2C19* en groupes fonctionnels, en fonction de l'activité prédite de l'enzyme codée (28).

Pour le *CYP2D6*, Gaedigk *et al.* ont établi un système de cotation permettant une attribution cohérente du phénotype prédit (29), qui est reconnu et recommandé par le *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) et le *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG)(28,30).

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

intermédiaire (IM) pour un score égal à 0,5 et métaboliseur lent (PM) pour un score égal à 0 (29).

Pour le *CYP2C19*, les phénotypes prédits sont définis comme suit : EM pour un patient porteur de deux allèles fonctionnels; IM pour un patient porteur d'un allèle fonctionnel associé à l'allèle *CYP2C19\*2* ou porteur de l'allèle *CYP2C19\*17* associé à l'allèle *CYP2C19\*2* ; PM pour un patient porteur du diplotype *CYP2C19\*2* et UM pour un patient porteur d'un diplotype *CYP2C19\*17* ou d'un allèle fonctionnel associé à l'allèle *CYP2C19\*17* (28).

Les métaboliseurs extrêmes étaient définis par un phénotype prédit UM ou PM, pour le *CYP2D6*, le *CYP2C19* ou les deux (Tableau 1).

### **Analyses Statistiques**

Les analyses statistiques ont comparé les groupes suivants : patients souffrant de schizophrénie possédant un génotype UM, et patients souffrant de schizophrénie possédant un autre génotype (à savoir IM, EM ou PM). Deux analyses ont été réalisées : une pour le 2D6 et une pour le 2C19.

Les tentatives de suicides étaient cotées de façon binaire, en fonction de la présence ou non dans les antécédents de passage à l'acte suicidaire. Le dossier patient informatisé était également vérifié à chaque reprise avant d'exclure la possibilité d'une tentative de suicide dans l'anamnèse. L'absence de verbalisation de passage à l'acte antérieur lors de l'entretien à l'hôpital de jour, notamment lors des questionnaires, l'absence d'éléments en faveur dans le dossier médical et des courriers des médecins adresseurs faisaient coter non à l'item.

Les associations univariées entre les données démographiques, cliniques, et biologiques des groupes ont été testées avec des test de chi-deux pour les variables catégorielles, et avec des test-t de Student pour les variables continues, dans les groupes schizophrénie avec un génotype UM et schizophrénie avec un autre génotype, pour le 2D6 comme pour le 2C19. Quand les analyses univariées ont révélé une



association significative, il a été réalisé une analyse multivariée de type régression linéaire, pour expliquer les variables continues, ou régression logistique pour les variables catégorielles. Les régressions multivariées ont été ajustées sur les potentielles variables explicatives suivantes : sexe, âge, doses d'antipsychotiques en équivalent chlorpromazine, durée de la maladie, consommation de tabac active et le génotype. Tous les tests furent bilatéraux. La significativité statistique a été définie comme  $p < 0.05$ . Les analyses statistiques ont été réalisées avec la version 20 du logiciel SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## **RESULTATS**

Au total, parmi les 1778 patients admis à l'hôpital de jour durant la période concernée par l'étude, 244 ont reçu le diagnostic de schizophrénie.

Parmi eux, 37 patients ont été exclus de l'étude du fait de traitements inducteurs du *CYP2C19* ou de traitements inhibiteurs des *CYP2D6* ou *2C19*). 21 patients avaient un métabolisme EM et/ou IM pour les *CYP2D6* et *2C19*, 12 étaient UM pour le *CYP2C19*, 3 étaient UM pour le *CYP2D6*, et 1 était UM à la fois pour le *CYP2D6* et le *CYP2C19*.

Nous avons donc obtenu une population de 207 patients, avec en termes de prévalence de métabolisme pour le 2D6 : 12UM (8,0%), 132 EM ou IM (88,0%) et 6 PM (4,0%) et le 2C19 : 46 UM (22,2%), 158 EM ou IM (76,4%) et 3PM (1,4%) (Tableau 1).

L'âge moyen sur la cohorte était de 35,3 ans ( $\pm 11,6$ ), il y avait 149 hommes (72,0%), avec une durée moyenne de la maladie de 12,9 ans ( $\pm 10,2$ ). Les caractéristiques socio démographiques et cliniques des patients de notre cohorte sont résumées dans le Tableau 2.

Les symptômes dépressifs étaient plus fréquents chez les patients présentant un métabolisme ultra-rapide pour le *CYP2D6* et le *CYP2C19* que chez les patients présentant un autre métabolisme (EM, PM ou IM). Cette différence persiste après analyse multivariée (tableaux 3-6 pour le *CYP2D6* et tableaux 8-11 pour le *CYP2C19*).

**Concernant le *CYP2D6***, l'association retrouvée lors des analyses univariées (tableau 2) avec le score de la CDSS ( $p=0,058$ ) nous a permis d'effectuer des analyses multivariées où le score de la CDSS était significativement lié ( $p=0,016$  et  $\beta=0,214$ ) au métabolisme ultra-rapide pour le *CYP2D6* (Tableau3).

De même, les analyses univariées avec la dimension dépressive de la PANSS ( $p=0.030$ ), ainsi que les analyses multivariées ( $p=0.012$  et  $\beta=0.216$ ), ont montré une association significative avec le statut métaboliseur ultra-rapide pour le *CYP2D6* (tableau 4).

L'analyse univariée sur l'association entre tentative de suicide et statut métabolique UM du *CYP2D6* était statistiquement significative ( $p=0,019$ ) (Tableau 2). Enfin, cette association restait significative en analyse multivariée ( $p=0,004$  ; OR=7,34 ; IC<sub>95%</sub> [1,9-28,2] ; tableau 6).

**Concernant le *CYP2C19***, nous n'avons pas retrouvé d'association entre les échelles CDSS, PANSS, SBQ-R et le statut métaboliseur ultra-rapide lors des analyses univariées (tableau7).

En revanche, l'analyse univariée (Tableau 7) puis les analyses multivariées (Tableau 11) sur l'association entre tentative de suicide et statut métabolique UM du *CYP2C19* étaient statistiquement significatives ( $p=0,004$  et  $p=0,002$  ; OR=3,19 ; IC<sub>95%</sub> [1,5-6,7] respectivement).

## **DISCUSSION**

Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude qui explore le lien entre le statut métabolique des *CYP2D6* et *2C19*, les tentatives de suicide et la symptomatologie dépressive d'une population française de 244 patients souffrant de schizophrénie.

Nous avons identifié une fréquence plus élevée de symptômes dépressifs chez les patients présentant un métabolisme ultra-rapide pour le *CYP2D6* que chez les patients présentant un autre métabolisme (EM, PM ou IM).

Cette étude montre également, pour la première fois, une fréquence plus élevée de tentatives de suicide chez les patients présentant un métabolisme ultra-rapide pour le *CYP2D6* et le *CYP2C19* que chez les patients présentant un autre métabolisme (EM, PM ou IM).

Les différences observées dans notre étude ne peuvent pas s'expliquer par les origines ethniques (étude mono-centrique) ou par un biais de mesure (tous les prélèvements étaient analysés dans le même laboratoire suivant le même protocole). De plus, dans notre analyse, nous avons pris en compte les biais de confusion potentiellement liés à l'âge, au sexe, à la présence d'un tabagisme actif, à la durée de la maladie et aux traitements des patients.

Nos résultats tendent à montrer que le fait d'avoir un métabolisme UM pour le *CYP2D6*, et, dans une moindre mesure, pour le *CYP2C19*, pourrait être un facteur de risque chez les patients souffrant de schizophrénie : 1) de développer un syndrome dépressif ( $p=0.012$  pour le *CYP2D6*) ; 2) de passage à l'acte suicidaire (OR ajustés de 7,34 et 3,19 pour le *CYP2D6* et le *CYP2C19* respectivement). Il a été montré par ailleurs que les patients souffrant de schizophrénie signalent moins spontanément leur symptômes dépressifs (31) alors que, paradoxalement, cette reconnaissance des symptômes permettrait une meilleure prise en charge avec un meilleur pronostic (32,33). De plus, la littérature récente souligne à quel point les décès par suicide sont très fréquemment précédés d'une tentative de suicide l'année précédente (avec un

OR=9,9) (34). Nos résultats renforcent donc la nécessité de mieux dépister ces éléments dépressifs (souvent moins bruyants dans la symptomatologie que le syndrome positif), en particulier dans les populations présentant un statut UM pour le *CYP2D6* ou le *CYP2C19*. Et ce d'autant plus que le statut UM pour le *CYP2D6* est plus fréquent dans la population souffrant de schizophrénie, comme l'a récemment montré Gaillard-Bigot *et al.* (19).

Concernant les résultats de notre étude pour le métabolisme UM du le *CYP2C19*, il existerait également un risque de passage à l'acte suicidaire chez les patients souffrant de schizophrénie (OR ajustés de 3,19). Il apparaît moins surprenant que ce risque soit inférieur à celui du métabolisme UM du *CYP2D6* (OR ajustés de 7,34) puisque le *CYP2C19* n'intervient que dans la cascade enzymatique secondaire de la clozapine et dans le métabolisme des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou tricycliques (35). L'étude de Jukic *et al.* a ainsi montré l'existence d'une plus grande suicidabilité chez les patients avec un métabolisme UM pour le *CYP2C19* dans une population de patients souffrant de dépression et traités par antidépresseurs (36). Ces auteurs ont aussi retrouvé une association entre une réduction du volume de l'hippocampe, une altération de l'homéostasie de la sérotonine de l'hippocampe et du facteur neurotrophique issu du cerveau (BDNF) et la présence d'un métabolisme UM pour le *CYP2C19* (37).

Par ailleurs, concernant le *CYP2D6*, LLerena *et al.* ont montré qu'en dehors des traitements psychotropes, le *CYP2D6* avait aussi un rôle dans le métabolisme des neurotransmetteurs (38,39). Ces éléments ont été confirmés pour la dopamine (40), la sérotonine (41) et les stéroïdes neuroactifs (42). Ainsi, les résultats retrouvés dans notre étude pourraient être expliqués par un rôle direct du *CYP2D6* dans la dégradation de certains neurotransmetteurs impliqués dans la pathogenèse et la physiopathologie de la schizophrénie. La production de dopamine via la métabolisation intra cérébrale

du *CYP2D6* (43) pourrait donc avoir un rôle direct sur le syndrome dépressif, en dehors de son rôle de récepteur du traitement antipsychotique.

Cette étude va à l'encontre de 2 études anciennes (44,45) qui laissaient à penser qu'il n'y avait pas de lien entre les CYP et le développement de la schizophrénie ou des différentes phases cliniques en découlant (notamment les dépressions associées).

En conclusion, l'apport clinique des tests de pharmacogénétique est de plus en plus reconnue et la pharmacogénétique fait désormais partie des « guidelines » internationales (16,17). Nos résultats suggèrent que les patients souffrant de schizophrénie avec un métabolisme UM pour le *CYP2D6* ont une plus grande vulnérabilité dépressive. De façon plus marquante, nos résultats suggèrent que le métabolisme UM pour les *CYP2D6* et *2C19* est associé à un risque accru de tentative de suicide, qu'il conviendrait donc de prévenir et de mieux cibler, dans cette population déjà à très haut risque suicidaire.

Il serait donc intéressant et nécessaire de poursuivre cette étude en utilisant des examens d'imagerie cérébrale comme le débit sanguin cérébral, couramment effectué chez les patients suivis à hôpital de jour du Pr LANÇON du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Sainte Marguerite, au sein de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM). L'objectif serait de comparer les débits sanguins cérébraux de patients souffrant de schizophrénie avec un métabolisme extrême à un échantillon de patients souffrant de schizophrénie ayant un métabolisme normal.

Une perspective future serait de mettre au point un biomarqueur permettant de cibler les récepteurs du *CYP2D6* en imagerie cérébrale nucléaire, afin de faire un pas de plus vers la compréhension du mécanisme des CYP dans la cascade moléculaire des symptômes psychotiques et dépressifs.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. World Health Organization. Schizophrenia. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>.
2. Hor K, Taylor M. Review: Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol*. nov 2010;24(4\_suppl):81-90.
3. Nordentoft M. Absolute Risk of Suicide After First Hospital Contact in Mental Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1 oct 2011;68(10):1058.
4. Guelfi J, Rouillon R. Manuel de psychiatrie. In: Manuel de psychiatrie. Masson.
5. Trevor Anthony J, Katzung BG, Kruidering-Hall M. Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 11e. In.
6. de Leon J, Susce MT, Murray-Carmichael E. The AmpliChip™ CYP450 Genotyping Test. *Mol Diag Ther*. 1 mai 2006;10(3):135-51.
7. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P 450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J*. févr 2005;5(1):6-13.
8. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics*. févr 2006;47(1):75-85.
9. Desta Z, Zhao X, Shin J-G, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(12):913-58.
10. Nebert DW. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist? *Clin Genet*. oct 1999;56(4):247-58.
11. Raha Pazoki, Bochao Danae Lin, Kristel R van Eijk. Phenome-wide and Genome-wide Analyses of Quality of Life in Schizophrenia.
12. Ehrminger M, Urbach M, Passerieux C, Aouizerate B, Berna F, Bohec A-L, et al. Modeling the Longitudinal Effects of Insight on Depression, Quality of Life and Suicidality in Schizophrenia Spectrum Disorders: Results from the FACE-SZ Cohort. *JCM*. 10 août 2019;8(8):1196.
13. Persson A, Sim SC, Viriding S, Onishchenko N, Schulte G, Ingelman-Sundberg M. Decreased hippocampal volume and increased anxiety in a transgenic mouse model expressing the human CYP2C19 gene. *Mol Psychiatry*. juin 2014;19(6):733-41.

14. Sim SC, Nordin L, Andersson TM-L, Viriding S, Olsson M, Pedersen NL, et al. Association between CYP2C19 polymorphism and depressive symptoms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* sept 2010;153B(6):1160-6.
15. Trevor Anthony J, Katzung BG, Kruidering-Hall M. Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 11e. In.
16. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuro psychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry.* janv 2018;51(1-02):9-62.
17. Mrazek DA. Psychiatric pharmacogenomic testing in clinical practice. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12(1):69-76.
18. Llerena A, Dorado P, M Peñas-Lledó E, Cáceres M, De la Rubia A. Low frequency of CYP2D6 poor metabolizers among schizophrenia patients. *The pharmacogenomics journal.* 1 déc 2007;7:408-10.
19. Gaillard-Bigot F. Description du polymorphisme génétique des cytochromes P450 2C19 et 2D6 (CYP2C19 et CYP2D6) d'une large cohorte française de patients suivis en psychiatrie. 2019;53.
20. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76.
21. Lançon C, Reine G, Llorca PM, Auquier P. Validity and reliability of the French-language version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Acta Psychiatr Scand.* sept 1999;100(3):237-43.
22. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry Suppl.* déc 1993;(22):39-44.
23. Reine G, Bernard D, Auquier P, Le Fur B, Lançon C. [Psychometric properties of French version of the Calgary depression scale for schizophrenics (CDSS)]. *Encephale.* févr 2000;26(1):52-61.
24. Daly AK, Leathart JB, London SJ, Idle JR. An inactive cytochrome P450 CYP2D6 allele containing a deletion and a base substitution. *Hum Genet.* mars 1995;95(3):337-41.
25. Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Maekawa K, Ozawa S, Hasegawa R, Kajio H, et al. Genetic variations and haplotypes of CYP2C19 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet.* août 2005;20(4):300-7.



26. Blaisdell J, Mohrenweiser H, Jackson J, Ferguson S, Coulter S, Chanas B, et al. Identification and functional characterization of new potentially defective alleles of human CYP2C19. *Pharmacogenetics*. déc 2002;12(9):703-11.
27. Robarge JD, Li L, Desta Z, Nguyen A, Flockhart DA. The star-allele nomenclature: retooling for translational genomics. *Clin Pharmacol Ther*. sept 2007;82(3):244-8.
28. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckband SG, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. août 2015;98(2):127-34.
29. Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, Bradford LD, Kennedy MJ, Leeder JS. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin Pharmacol Ther*. févr 2008;83(2):234-42.
30. Gaedigk A, Dinh JC, Jeong H, Prasad B, Leeder JS. Ten Years' Experience with the CYP2D6 Activity Score: A Perspective on Future Investigations to Improve Clinical Predictions for Precision Therapeutics. *J Pers Med [Internet]*. 17 avr 2018 [cité 15 août 2019];8(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023391/>
31. Selten JP, Wiersma D, van den Bosch RJ. Discrepancy between subjective and objective ratings for negative symptoms. *J Psychiatr Res*. févr 2000;34(1):11-3.
32. Bottlender R, Sato T, Groll C, Jäger M, Kunze I, Möller H-J. Negative symptoms in depressed and schizophrenic patients: how do they differ? *J Clin Psychiatry*. août 2003;64(8):954-8.
33. Mäkinen J, Miettunen J, Isohanni M, Koponen H. Negative symptoms in schizophrenia: a review. *Nord J Psychiatry*. 2008;62(5):334-41.
34. Clapham E, Bodén R, Brandt L, Jönsson EG, Bahmanyar S, Ekblom A, et al. Suicide Ideation and Behavior as Risk Factors for Subsequent Suicide in Schizophrenia: A Nested Case–Control Study. *Suicide Life Threat Behav*. août 2019;49(4):996-1005.
35. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong M-L, Licinio J, Roots I, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*. mai 2004;9(5):442-73.
36. Jukic MM, Smith RL, Haslemo T, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Effect of CYP2D6 genotype on exposure and efficacy of risperidone and aripiprazole: a retrospective, cohort study. *Lancet Psychiatry*. mai 2019;6(5):418-26.

37. Jukic M, Opel N, Ström J, Carrillo-Roa T, Miksys S, Novalen M, et al. Elevated CYP2C19 expression is associated with depressive symptoms and hippocampal homeostasis impairment. *Molecular Psychiatry*. 29 nov 2016;22.
38. Llerena A, Edman G, Cobaleda J, Benítez J, Schalling D, Bertilsson L. Relationship between personality and debrisoquine hydroxylation capacity. Suggestion of an endogenous neuroactive substrate or product of the cytochrome P4502D6. *Acta Psychiatr Scand*. janv 1993;87(1):23-8.
39. Llerena A, Naranjo MEG, Rodrigues-Soares F, Penas-Lledó EM, Fariñas H, Tarazona-Santos E. Interethnic variability of *CYP2D6* alleles and of predicted and measured metabolic phenotypes across world populations. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. nov 2014;10(11):1569-83.
40. Hiroi T, Imaoka S, Funae Y. Dopamine formation from tyramine by CYP2D6. *Biochem Biophys Res Commun*. 28 août 1998;249(3):838-43.
41. Yu A-M, Idle JR, Byrd LG, Krausz KW, Küpfer A, Gonzalez FJ. Regeneration of serotonin from 5-methoxytryptamine by polymorphic human CYP2D6. *Pharmacogenetics*. mars 2003;13(3):173-81.
42. Niwa T, Hiroi T, Tsuzuki D, Yamamoto S, Narimatsu S, Fukuda T, et al. Effect of genetic polymorphism on the metabolism of endogenous neuroactive substances, progesterone and p-tyramine, catalyzed by CYP2D6. *Brain Res Mol Brain Res*. 22 oct 2004;129(1-2):117-23.
43. Haduch A, Daniel WA. The engagement of brain cytochrome P450 in the metabolism of endogenous neuroactive substrates: a possible role in mental disorders. *Drug Metab Rev*. 2018;50(4):415-29.
44. Jönsson EG, Dahl ML, Roh HK, Jerling M, Sedvall GC. Lack of association between debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) gene polymorphisms and schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 1998;8(1):25-8.
45. Pirmohamed M, Wild MJ, Kitteringham NR, O'Brien K, Buchan IE, Back DJ, et al. Lack association between schizophrenia and the CYP2D6 gene polymorphisms. *Am J Med Genet*. 9 avr 1996;67(2):236-7.

## **ANNEXES**

**Tableau 1.** Répartition des métaboliseurs des *CYP2D6* (n = 150) et *CYP2C19* (n = 207) dans notre population de 244 patients atteints de schizophrénie.

**Tableau 2.** Analyses univariées du CYP 2D6 UM. Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques du groupe entier (n=207), du groupe *CYP2D6* (EM, IM, PM) (n=138) et du groupe *CYP2D6* UM (n=12).

**Tableau 3.** Analyses multivariées CDSS (schizophrénie). Facteurs associés avec le score de la Calgary Depression Rating Scale in Schizophrenia.

**Tableau 4.** Analyses multivariées de la dimension dépressive de la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Facteurs associés avec le score de la dimension dépressive de la PANSS. Lien avec CYP2D6

**Tableau 5:** Analyses multivariées du score de la Suicide Behaviors Questionnaire - Revised score (SBQ-R)

Facteurs associés avec le score de la SBQ-R, lien avec le *CYP2D6*

**Tableau 6.** Analyses multivariées de la présence de tentative(s) de suicide (schizophrénie)

Facteurs associés avec la présence de tentative(s) de suicide (tout au long de la vie) dans la schizophrénie. Lien avec CYP2D6

**Tableau 7.** Analyses univariées du *CYP2C19* UM. Caractéristiques socio-démographiques, cliniques et biologiques du groupe entier (n=207), du groupe *CYP2C19* (EM, IM, PM) (n=161) et du groupe *CYP2C19* UM (n=46).

**Tableau 8.** Analyses multivariées de la Calgary Depression Rating Scale in Schizophrenia (CDSS). Facteurs associés avec le score de la CDSS. Lien avec CYP2C19

**Tableau 9.** Analyses multivariées de la dimension dépressive de la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Facteurs associés avec le score de la dimension dépressive de la PANSS. Lien avec CYP2C19

**Table 10:** Analyses multivariées du score de la Suicide Behaviors Questionnaire - Revised score (SBQ-R)

Facteurs associés avec le score de la SBQ-R. Lien avec CYP 2C19

**Tableau 11.** Analyses multivariées de la présence de tentative(s) de suicide (schizophrénie)

Facteurs associés avec la présence de tentative(s) de suicide (tout au long de la vie) dans la schizophrénie. Lien avec le CYP2C19

**Tableau 1.** Répartition des métaboliseurs des CYP2D6 (n = 150) et CYP2C19 (n = 207) dans notre population de 244 patients atteints de schizophrénie.

CYP2D6* CYP2C19**	UM	EM or IM	PM	Total CYP2C19
UM	2	30	1	46
EM or IM	10	99	5	158
PM	0	3	0	3
Total CYP2D6	12	132	6	207 150

**Tableau 2.** Analyses univariées du CYP 2D6 UM. Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques du groupe entier (n=207), du groupe CYP2D6 (EM, IM, PM) (n=138) et du groupe CYP2D6 UM (n=12).

	Entire Group		CYP2D6 EM, IM, PM		CYP2D6 UM		CYP2D6UM vs. CYP2D6 others
	Mean (%)	SD	Mean (%)	SD	Mean (%)	SD	
Number of patients (n)	207	-	138 (92.0%)	-	12 (8.0%)	-	
<b>Socio-demographic characteristics</b>							
Gender							
Men	149 (72.0%)	-	96 (69.6%)	-	9 (75.0%)	-	
Women	58 (28.0%)	-	42 (30.4%)	-	3 (25.0%)	-	1.000
Age (years)	35.31	11.63	34.33	10.97	41.22	13.18	<b>0.042</b>
Education level (>12 years)	116 (56.0%)	-	80 (58.0%)	-	6 (50.0%)	-	0.762
Duration of disorder (years)	12.89	10.17	12.35	9.25	17.83	14.37	<b>0.063</b>
<b>Clinical characteristics</b>							
Antipsychotics (presence)	196 (94.7%)	-	131 (94.9%)	-	12 (100%)	-	1.000
Chlorpromazine equivalent	876.55	831.36	926.68	885.82	516.67	346.46	<b>0.114</b>
Antidepressants (presence)	43 (20.8%)	-	29 (21.0%)	-	4 (33.3%)	-	0.299
<b>Comorbidities</b>							
Current daily tobacco smoking	113 (54.6%)	-	76 (55.1%)	-	8 (66.7%)	-	0.551
Metabolic Syndrome	33 (15.9%)	-	21 (15.2%)	-	2 (16.7%)	-	1.000
<b>CDSS</b>							
C1	0.68	0.91	0.58	0.83	1.17	1.19	<b>0.026</b>
C2	0.60	0.88	0.54	0.86	1.42	1.17	<b>0.001</b>
C3	0.54	0.90	0.57	0.93	0.75	1.14	0.537
C4	0.35	0.74	0.39	0.77	0.67	1.07	0.396
C5	0.40	0.69	0.40	0.71	0.58	0.79	0.386
C6	0.28	0.62	0.25	0.61	0.42	0.52	0.359
C7	0.18	0.58	0.19	0.59	0.00	0.00	<b>&lt;0.001</b>
C8	0.58	1.03	0.62	1.08	1.00	1.21	0.252
C9	0.28	0.54	0.23	0.47	0.25	0.45	0.866
Calgary score	3.90	4.40	3.77	4.24	6.25	4.75	<b>0.058</b>
Current MDD (CDSS total score > 6)	50 (24.2%)	-	35 (25.4%)	-	4 (33.3%)	-	0.744
<b>PANSS<sup>d</sup></b>							
Total score	73.06	21.06	73.42	21.45	75.75	15.36	0.714
Negative	28.56	10.24	28.57	9.92	27.92	9.16	0.826
Positive	17.63	7.43	17.79	7.68	18.25	6.24	0.842
Excited	8.75	3.81	9.00	4.05	8.33	3.42	0.581
Depressive	10.69	4.22	10.73	4.23	13.50	3.78	<b>0.030</b>
Cognitive	7.35	3.01	7.20	2.85	7.75	2.86	0.523
Fagerström	27.32	27.39	20.80	24.27	13.88	19.56	0.374
GAF	50.67	15.53	50.73	14.97	47.33	16.71	0.457
CGI	4.30	1.15	4.33	1.15	4.33	1.07	1.000
SBQ-R	7.26	4.26	7.57	4.20	9.67	5.34	<b>0.160</b>
MARS	6.70	2.12	6.65	2.14	6.50	2.39	0.816
<b>Biological characteristics</b>							
BMI	26.46	5.21	26.21	5.29	27.90	4.21	0.284
High CRP level	83 (40.1%)	-	50 (36.2%)	-	6 (50.0%)	-	0.374
CYP2C19 UM	46 (22.2%)	-	31 (22.5%)	-	2 (16.7%)	-	1.000
Deceased (September, 2019)	3 (1.4%)	-	2 (1.4%)	-	1 (8.3%)	-	0.223
Suicide attempt (lifetime)	41 (27.3%)	-	34 (24.6%)	-	7 (58.3%)	-	<b>0.019</b>

- <sup>a</sup> Test du chi-deux pour les variables qualitatives.
- <sup>b</sup> Calgary Depression rating Scale for Schizophrenia
- <sup>c</sup> Major Depressive Disorder.
- <sup>d</sup> Positive and Negative Syndrome Scale.
- <sup>e</sup> Fagertröm Test for Nicotine Dependence.
- <sup>f</sup> Global Assessment Functioning.
- <sup>g</sup> Clinical Global Impression scale.
- <sup>h</sup> The Suicide Behaviors Questionnaire-Revised.
- <sup>i</sup> Medical Adherence Rating Scale.
- <sup>j</sup> Body Mass Index.
- <sup>k</sup> C-Reactive Protein

**Tableau 3.** Analyses multivariées Calgary Depression Rating Scale in Schizophrenia (CDSS). Facteurs associés avec le score de la CDSS.

Factors	$\beta$	p-value
Sex	0.148	0.086
Age	-0.194	0.149
Chlorpromazine equivalent	0.044	0.621
Duration of disorder	-0.022	0.870
Current tobacco smoking	-0.022	0.799
CYP2D6 UM	0.214	<b>0.016</b>

**Tableau 4.** Analyses multivariées de la dimension dépressive de la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Facteurs associés avec le score de la dimension dépressive de la PANSS. Lien avec CYP2D6

Factors	$\beta$	p-value
Sex	0.089	0.282
Age	-0.085	0.492
Chlorpromazine equivalent	0.097	0.258
Duration of disorder	-0.048	0.700
Current tobacco smoking	-0.004	0.959
CYP2D6 UM	0.216	<b>0.012</b>



**Tableau 5:** Analyses multivariées du score de la Suicide Behaviors Questionnaire - Revised score (SBQ-R)

Facteurs associés avec le score de la SBQ-R, lien avec le CYP2D6

Factors	$\beta$	p-value
Sex	0.035	0.700
Age	-0.119	0.363
Chlorpromazine equivalent	-0.022	0.819
Duration of disorder	0.132	0.321
Current tobacco smoking	-0.078	0.395
CYP2D6 UM	0.130	0.162

**Tableau 6.** Analyses multivariées de la présence de tentative(s) de suicide (schizophrénie)

Facteurs associés avec la présence de tentative(s) de suicide (tout au long de la vie) dans la schizophrénie. Lien avec CYP2D6

Factors	Adjusted odds ratio	95%CI <sup>a</sup>	p-value
Sex	1.284	0.557-2.957	0.558
Age	0.939	0.882-1.001	0.053
Chlorpromazine equivalent	1.000	1.000-1.001	0.053
Duration of disorder	1.030	0.962-1.103	0.393
Current tobacco smoking	1.589	0.722-3.495	0.250
CYP2D6 UM	7.340	1.914-28.153	<b>0.004</b>

a Intervalle de confiance

**Tableau 7.** Analyses univariées du CYP2C19 UM. Caractéristiques socio-démographiques, cliniques et biologiques du groupe entier (n=207), du groupe CYP2C19 (EM, IM, PM) (n=161) et du groupe CYP2C19 UM (n=46).

	Entire Group		2C19 EM, IM, PM		CYP2C19 UM		CYP2C19UM vs. CYP2C19 others
	Mean (%)	SD	Mean (%)	SD	Mean (%)	SD	
Number of patients (n)	207	-	161		46		
<b>Socio-demographic characteristics</b>							
Gender							
Men	149 (72.0%)	-	111 (68.9%)	-	38 (82.6%)		
Women	58 (28.0%)	-	50 (31.1%)	-	8 (17.4%)	-	<b>0.093</b>
Age (years)	35.31	11.63	36.08	11.64	32.62	11.29	<b>0.075</b>
Education level (>12 years)	116 (56.0%)	-	92 (57.1%)	-	24 (52.2%)	-	0.614
Duration of disorder (years)	12.89	10.17	13.30	10.18	11.46	10.10	0.280
<b>Clinical characteristics</b>							
Antipsychotics (presence)	196 (94.7%)	-	155 (96.3%)	-	41 (89.1%)	-	<b>0.070</b>
Chlorpromazine equivalent	876.55	831.36	879.63	853.78	865.76	756.35	0.921
Antidepressants (presence)	43 (20.8%)	-	34 (21.1%)	-	9 (19.6%)	-	1.000
<b>Comorbidities</b>							
Current daily tobacco smoking	113 (54.6%)	-	89 (55.6%)	-	24 (52.2%)	-	0.738
Metabolic Syndrome	33 (15.9%)	-	25 (15.5%)	-	8 (17.4%)	-	0.820
<b>CDSS</b>							
C1	0.68	0.91	0.74	0.94	0.48	0.74	<b>0.058</b>
C2	0.60	0.88	0.61	0.89	0.55	0.86	0.681
C3	0.54	0.90	0.55	0.89	0.52	0.92	0.875
C4	0.35	0.74	0.34	0.71	0.38	0.83	0.754
C5	0.40	0.69	0.40	0.68	0.40	0.73	0.987
C6	0.28	0.62	0.26	0.57	0.36	0.76	0.388
C7	0.18	0.58	0.17	0.57	0.21	0.61	0.638
C8	0.58	1.03	0.62	1.06	0.45	0.92	0.362
C9	0.28	0.54	0.32	0.58	0.14	0.35	<b>0.017</b>
Calgary score	3.90	4.40	4.03	4.50	3.48	4.07	0.476
Current MDD (CDSS total score > 6)	50 (24.2%)	-	39 (27.3%)	-	11 (26.2%)	-	1.000
<b>PANSS<sup>d</sup></b>							
Total score	73.06	21.06	72.88	21.36	73.67	20.21	0.827
Negative	28.56	10.24	28.55	10.44	28.58	9.62	0.988
Positive	17.63	7.43	17.32	7.27	18.69	7.95	0.277
Excited	8.75	3.81	8.85	4.05	8.38	2.82	0.374
Depressive	10.69	4.22	10.73	4.11	10.56	4.62	0.807
Cognitive	7.35	3.01	7.31	2.93	7.49	3.32	0.733
Fagerström	27.32	27.39	27.62	27.45	26.26	27.65	0.821
GAF	50.67	15.53	50.73	16.13	50.45	13.48	0.918
CGI	4.30	1.15	4.29	1.20	4.33	0.98	0.811
SBQ-R	7.26	4.26	7.26	4.28	7.28	4.26	0.976
MARS	6.70	2.12	6.85	2.10	6.16	2.16	<b>0.056</b>
							0.575
<b>Biological characteristics</b>							
BMI	26.46	5.21	26.57	5.18	26.08	5.35	
High CRP level	83 (40.1%)	-	64 (41.0%)	-	19 (42.2%)	-	1.000
CYP2C19 UM	46 (22.2%)	-					
Deceased (September, 2019)	3 (1.4%)	-	0 (0%)	-	3 (6.5%)	-	<b>0.010</b>
Suicide attempt (lifetime)	53 (25.6%)	-	33 (20.5%)	-	20 (43.5%)	-	<b>0.004</b>

- <sup>a</sup> Test du chi-deux pour les variables qualitatives.
- <sup>b</sup> Calgary Depression rating Scale for Schizophrenia
- <sup>c</sup> Major Depressive Disorder.
- <sup>d</sup> Positive and Negative Syndrome Scale.
- <sup>e</sup> Fagertröm Test for Nicotine Dependence.
- <sup>f</sup> Global Assessment Functioning.
- <sup>g</sup> Clinical Global Impression scale.
- <sup>h</sup> The Suicide Behaviors Questionnaire-Revised.
- <sup>i</sup> Medical Adherence Rating Scale.
- <sup>j</sup> Body Mass Index.
- <sup>k</sup> C-Reactive Protein

**Tableau 8.** Analyses multivariées de la Calgary Depression Rating Scale in Schizophrenia (CDSS). Facteurs associés avec le score de la CDSS. Lien avec CYP2C19

Factors	$\beta$	p-value
Sex	0.140	0.067
Age	-0.137	0.253
Chlorpromazine equivalent	-0.046	0.539
Duration of disorder	0.057	0.637
Current tobacco smoking	0.033	0.662
CYP2C19 UM	-0.042	0.580

**Tableau 9.** Analyses multivariées de la dimension dépressive de la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Facteurs associés avec le score de la dimension dépressive de la PANSS. Lien avec CYP2C19

Factors	$\beta$	p-value
Sex	0.109	0.135
Age	-0.034	0.759
Chlorpromazine equivalent	0.027	0.709
Duration of disorder	-0.044	0.695
Current tobacco smoking	0.075	0.297
CYP2C19 UM	-0.008	0.917

**Tableau 10:** Analyses multivariées du score de la Suicide Behaviors Questionnaire - Revised score (SBQ-R)

Facteurs associés avec le score de la SBQ-R. Lien avec CYP 2C19

Factors	$\beta$	p-value
Sex	0.051	0.535
Age	-0.170	0.159
Chlorpromazine equivalent	-0.080	0.333
Duration of disorder	0.214	0.079
Current tobacco smoking	<0.001	0.996
CYP2C19 UM	0.001	0.990

**Tableau 11.** Analyses multivariées de la présence de tentative(s) de suicide  
Facteurs associés avec la présence de tentative(s) de suicide (tout au long de la vie)  
dans la schizophrénie. Lien avec le CYP2C19

Factors	Adjusted odds ratio	95%CI <sup>a</sup>	p-value
Sex	1.799	0.863-3.751	0.117
Age	0.949	0.901-1.000	0.051
Chlorpromazine equivalent	1.000	1.000-1.001	0.405
Duration of disorder	1.034	0.975-1.096	0.269
Current tobacco smoking	1.817	0.912-3.620	0.089
CYP2C19 UM	3.191	1.528-6.667	<b>0.002</b>

<sup>a</sup> Intervalle de confiance.



## **ABREVIATIONS**

**APA :** American Psychiatric Association.

**AP-HM :** Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille.

**BDNF :** Brain-Derived Neurotrophic Factor (Facteur neurotrophique issu du cerveau)

**CPIC :** Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium.

**CYP :** cytochrome P450.

**DPWG :** Dutch Pharmacogenetics Working Group.

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

**EM :** extensive metabolizer (métaboliseur normal).

**IM :** intermediate metabolizer (métaboliseur intermédiaire).

**IMV :** intoxication médicamenteuse volontaire

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

**PM :** poor metabolizer (métaboliseur lent).

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

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

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## **Résumé**

### **Introduction**

L'objectif de cette étude était de comparer les différents génotypes des CYP2D6 et CYP2C19 chez des patients atteints de schizophrénie en fonction de leurs antécédents de tentatives de suicide et de leur sémiologie dépressive.

### **Matériels et méthodes**

De Mai 2011 à Décembre 2016, nous avons inclus, de manière prospective et monocentrique (Hôpital de Jour Service Pr Lançon, AP-HM), tous les patients de nationalité française entre 18 et 85 ans, ayant un diagnostic de schizophrénie posé suivant les critères de la 4ème édition du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, en excluant les patients avec traitements inducteurs ou inhibiteurs des CYP.

### **Résultats**

Nous avons obtenu une population de 207 patients, avec pour le CYP2D6 : 12UM (8%), 132 EM ou IM (88%) et 6 PM (4%) et le CYP2C19 : 46 UM (22,2%), 158 EM ou IM (76,4%) et 3PM (1,4%). L'analyse univariée sur l'association entre tentative de suicide et statut métabolique UM du CYP2D6 et 2C19 était statistiquement significative ( $p=0,019$  et  $p=0,004$ ). Cette association restait significative en analyse multivariée ( $p=0,004$  ;  $OR=7,3$  ;  $IC95\% [1,9-28,2]$  pour CYP2D6 et  $p=0,002$  ;  $OR=3,2$  ;  $IC95\% [1,5-6,7]$  pour CYP 2C19).

### **Discussion**

Avoir un métabolisme UM pour le CYP2D6, et, dans une moindre mesure, pour le CYP2C19, pourrait être un facteur de risque, chez les patients souffrant de schizophrénie, de développer un syndrome dépressif et de passage à l'acte suicidaire. Il conviendrait donc de prévenir et de mieux cibler le risque suicidaire dans cette population, déjà à très haut risque de passage à l'acte auto agressif.

**Mots-clés : schizophrénie, tentative de suicide, CYP 450, CYP2D6, CYP2C19**