



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 042

PHARMACOGENOMIQUE :
APPLICATION EN PSYCHIATRIE

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2023

PAR

Monsieur Mohamed EL-BICHRY

Né le 29 Septembre 1994 à Youssoufia

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Pharmacogénomique; psychiatrie; Biomarqueurs; Médecine personnalisée

Membres du Jury :

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Président du jury

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique

Directeur de thèse

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Juge

Madame Yasmina TADLAOUI

Professeur de Pharmacie Clinique

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ أَعْمَلُوا فَسِيرَى اللَّهِ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ
وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَىٰ عِلْمِ الْغَيْبِ
وَالشَّهَادَةِ فَيُنبِّئُكُمْ بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

DOYENS HONORAIRES :

1962 _ 1969:	Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974:	Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981:	Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989:	Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997:	Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003:	Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013:	Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022:	Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOUL
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des](#)

[Orangers Rabat](#)

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)
Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de](#)

[Pharmacovigilance](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
[la FMPA](#)

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de](#)

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. d'Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique –[Doyen de la FMPR](#)
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilal
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale [Directeur de l' ERPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie [Directeur HM Avicenne-Marrakech](#)
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal

Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*
 Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
 Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-Entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir

l'UM6SS

Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation [Directeur ERSSM](#)
Médecine Aéronautique

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie [Doyen de la Faculté de Pharmacie de](#)

Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI NIZARE
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham

Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie *Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV*
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie pédiatrique

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr. ZINE Ali*

Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH

Mohammed Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Généologie-Obstétrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFI	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAC Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

DEDICACES

*A celui qui m'a donné le vouloir et la capacité d'aller jusqu'au
bout de cette formation,*

*Au Dieu fort et puissant, celui en qui il n'y a point d'ombre de
variation, merci de m'avoir appris au travers de cette aventure à
te faire confiance et à croire en tes bontés qui se renouvellent
sans cesse dans ma vie, à toi seul soient honneur, louange et
gloire pour les siècles des siècles ; Amen !!*



A l'âme de ma mère

La mort d'une mère est le premier chagrin qu'on pleure sans elle.

Je t'aime maman.

A mon père qui n'a pas pu voir mon travail

A mon cher frère, et mes chères sœurs

Pour leur affection, compréhension et patience.

A tous mes amis et tous ceux qui me sont chers

Que Dieu vous garde.

REMERCIEMENTS

À notre Maître et Président du jury de thèse

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

On vous doit de sincères remerciements pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse. Vos qualités éthiques, humaines et professionnelles susciteront toujours notre admiration. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

À notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur BOUATIA Mustapha

Professeur de chimie analytique et bromatologie.

Je vous exprime mes remerciements pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant d'être rapporteur de cette thèse. Ce travail n'aurait pas pu être élaboré sans vos précieuses instructions, vos conseils avisés, votre écoute et vos compétences. La gentillesse et la bienveillance avec lesquels vous m'avez guidé dans ce travail m'ont inspiré à faire de mon mieux. Vous m'avez toujours accueilli avec sympathie, sourire et grand charisme, malgré vos obligations professionnelles. Veuillez trouver l'expression de ma profonde appréciation et mes sincères remerciements dans ce travail.

À notre Maître et juge de thèse

Monsieur Jaouad E.L HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

C'est un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. J'ai eu la chance d'avoir profité de votre savoir. C'est l'occasion de vous témoigner cher professeur à travers ce travail ma profonde estime et grand respect.

À notre Maître et juge de thèse

Madame Yasmina TADLAOUI

Professeur de Pharmacie Clinique

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de siéger parmi le jury de cette thèse. Je tiens à vous remercier pour votre bienveillance et votre sympathie. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde estime, respect et admiration.

LISTE DES ABREVIATIONS

ABCB1	: Adenosine Triphosphate-binding Cassette Subfamily B Member 1
ADN	: Acide Desoxyribonucleique
ARN	: Acide Ribonucleique
ATC	: Antidépresseurs Tricycliques
AOS	: Apnée Obstructive du Sommeil
CIM-11	: Classification Internationale des Maladies, onzième édition
COMT	: Catéchol-O-méthyltransférase
CPIC	: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
CPNDS	: Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety
CYP	: Cytochrome P450
DPWG	: Dutch Pharmacogenetics Working Group
DRESS	: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
DSM-5	: Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux
DT	: Dyskinésie Tardive
EDS	: Somnolence Diurne Excessive
EEG	: Électroencéphalogramme
EIM	: Effets Indésirables des Médicaments
EMA	: Agence Européenne des Médicaments
EPM	: Exanthème Maculopapulaire
DPWG	: Dutch Pharmacogenetics Working Group
FDA	: Food And Drug Administration
G6PD	: Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
HLA	: Antigène de Leucocyte Humain
ICH	: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IM	: Métaboliseurs Intermédiaires
IMAO	: Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase
IMPACT	: Individualized Medicine: Pharmacogenetics Assessment and Clinical Treatment
IRDN	: Inhibiteur de la Recapture de la Dopamine et de la Noradrénaline
IRSN	: Inhibiteur du Recaptage de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISPG	: International Society of Psychiatric Genetics
ISRS	: Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
LGS	: Syndrome de Lennox-Gastaut
LICE	: Ligue Internationale Contre l'Épilepsie
NAT2	: N-acétyltransférase 2

NDV	: N-Desméthyl-Venlafaxine
NET	: Nécrolyse Épidermique Toxique
NIH	: National Institute of Health
NM	: Métaboliseurs Normaux
ODV	: O-desméthyl Venlafaxine
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PGx	: Pharmacogénomique
PM	: Métaboliseurs Médiocres
POLG	: Gène de l'ADN Polymérase Gamma
RM	: Métaboliseurs Rapides
SJS	: Syndrome de Stevens-Johnson
SNP	: Single Nucleotide Polymorphism
SV2A	: Synaptic Vesicle Protein 2A
TDAH	: Trouble de Déficit de l'Attention / Hyperactivité
TDM	: Tomodensitométrie
TUC	: Troubles du Cycle de l'Urée
UGT	: UDP-glucuronyl Transferase
UM	: Métaboliseurs Ultrarapides
VKORC1	: Vitamin K Epoxide Reductase Complex Subunit 1
VLX	: Venlafaxine

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Anémie hémolytique après la consommation de fèves chez les personnes présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).....	5
Figure 2: Les variations génétiques et leurs impacts sur la réponse d'un patient aux médicaments	8
Figure 3: Mécanisme pharmacogénomique pharmacocinétique et pharmacodynamique.....	9
Figure 4: Classification des biomarqueurs selon leur application clinique principale.....	15
Figure 5 : Variabilité ethnique dans les phénotypes CYP450. Les fréquences alléliques des phénotypes 2C19, 2D6 et 3A4 varient selon les groupes ethniques.	23
Figure 6: Voie métabolique de l'amitriptyline.....	30
Figure 7: Principales voies métaboliques de la venlafaxine (VEN) chez l'homme.	31
Figure 8: Voie métabolique de l'amphétamine.....	35
Figure 9: Principales voies métaboliques du clobazam chez l'homme	47
Figure 10: Voie métabolique du diazépam.	48

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Lignes directrices du Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) pour la prise en compte du génotype et du dosage des médicaments ou la sélection des antidépresseurs.	20
Tableau 2 : Biomarqueurs pharmacogénomiques de la Food and Drug Administration (FDA) dans l'étiquetage des médicaments antidépresseurs.	28
Tableau 3 : Biomarqueurs pharmacogénomiques de la Food and Drug Administration (FDA) dans l'étiquetage des médicaments contre le TDAH et la narcolepsie.	34
Tableau 4 : Biomarqueurs pharmacogénomiques de la Food and Drug Administration (FDA) dans l'étiquetage des médicaments antipsychotiques.	40
Tableau 5 : Biomarqueurs pharmacogénomiques de la Food and Drug Administration (FDA) dans l'étiquetage des médicaments antiépileptique.	44

SOMMAIRE

Introduction	1
1. Pharmacogénétique et pharmacogénomique.....	5
1.1. Historique et définition.....	5
1.1.1. Historique de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique	5
1.1.2. Définitions	7
1.2. Mécanismes pharmacogénomiques.....	9
1.2.1. Pharmacocinétique.....	10
1.2.2. Pharmacodynamie	11
1.2.3. Immunologiques	11
1.3. Les applications cliniques de la pharmacogénétique	11
1.3.1. Amélioration de la sécurité et de l'efficacité des médicaments	12
1.3.2. Codéveloppement de médicaments et de tests de pharmacogénétique	12
1.3.3. Surveillance post-commercialisation.....	13
2. Biomarqueurs	14
2.1. Historique et définition.....	14
2.2. Types et rôle des biomarqueurs dans la pratique clinique	15
2.2.1. Biomarqueurs de diagnostique	16
2.2.2. Biomarqueurs de surveillance	16
2.2.3. Biomarqueurs pharmacodynamiques ou de réponse	17
2.2.4. Biomarqueurs prédictifs	17
2.2.5. Biomarqueurs pronostique.....	17
2.2.6. Biomarqueurs de sécurité	18
2.2.7. Biomarqueur de sensibilité ou de risque.....	19
2.3. Enzymes du cytochrome P450	19
2.3.1. CYP2D6.....	24

2.3.2. CYP2C19.....	24
2.3.3. CYP1A2.....	25
2.3.4. CYP3A4.....	26
2.3.5. Développement et activité du système P450	26
3. Biomarqueurs pharmacogénomiques et leurs Applications en psychiatrie	27
3.1. Pharmacogénomique de la dépression	27
3.1.1. Amitriptyline	29
3.1.2. Venlafaxine.....	30
3.2. Pharmacogénomique du trouble de déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH) et narcolepsie.....	33
3.2.1. Amphétamine.....	35
3.2.2. Atomoxétine	36
3.2.3. Modafinil	36
3.2.4. Pitolisant	37
3.3. Pharmacogénomique de la psychose avec schizophrénie ou trouble bipolaire.....	37
3.3.1. Aripiprazole	41
3.3.2. Clozapine	41
3.3.3. Rispéridone	42
3.3.4. Thioridazine.....	42
3.3.5. Lithium	43
3.4. Pharmacogénomique de l'épilepsie.....	43
3.4.1. Brivaracétame	45
3.4.2. Carbamazépine	45
3.4.3. Clobazam	46
3.4.4. Diazépam	48
3.4.5. Lacosamide	49
3.4.6. Oxcarbazépine	49

3.4.7. Phénytoïne	50
3.4.8. Acide valproïque.....	51
4. Transposer la pharmacogénomique à la pratique clinique.....	52
5. Perspectives d'application des test pharmacogénomiques en psychiatrie.....	55
Conclusion.....	56
Résumés.....	58
Bibliographie.....	62

INTRODUCTION

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'environ 25 % de la population mondiale souffrira d'au moins un trouble mental à un moment donné de sa vie (1). La dépression et l'anxiété sont parmi les troubles les plus courants, et ceux-ci peuvent affecter les personnes sans distinction d'âge, de sexe, d'ethnie ou d'origine. Les patients atteints de troubles mentaux souffrent d'une pharmacothérapie sous-optimale, avec une efficacité limitée et des taux élevés d'effets indésirables. De longs processus d'essais et d'erreurs sont courants pour identifier le traitement le plus efficace pour chaque patient. Il est clair que la pharmacothérapie à " dose standard " et à " taille unique " chez les patients atteints de troubles psychiatriques est l'exception plutôt que la règle (2). Nous ne comprenons pas entièrement ce qui cause la plupart des cas de troubles mentaux, mais on sait que des facteurs tant génétiques qu'environnementaux peuvent souvent contribuer à la prédisposition d'un individu à un trouble particulier. Dans d'autres cas, des blessures graves ou des événements traumatiques provoquent des symptômes psychologiques qui persistent pendant une longue période de temps (3). Des médicaments peuvent être utilisés afin de réduire l'intensité des symptômes ou de traiter plusieurs troubles psychiatriques. La réponse d'un patient aux nombreux médicaments utilisés pour traiter divers troubles psychiatriques peut être très variable (4). La réponse aux médicaments dépend de facteurs de risque personnels pour la santé (par exemple, le sexe, l'âge, les fonctions hépatique et rénale, la pression artérielle, la graisse corporelle, l'alcool et les drogues, et les interactions médicamenteuses). En outre, les facteurs génétiques, c'est-à-dire la constitution génétique unique de l'individu, peuvent affecter la réponse au médicament en influençant à la fois les paramètres pharmacocinétiques en provoquant une activité variable des systèmes responsables de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament et les paramètres pharmacodynamiques, comme les mécanismes d'action du médicament (5). La pharmacogénomique (PGx) désigne l'étude de la réponse aux médicaments en relation avec les variations génétiques individuelles potentielles. Pour un nombre croissant de médicaments, des tests pharmacogénomiques sont disponibles et utilisés pour présélectionner les patients et les aider à choisir le médicament et la dose en conséquence (6). Aujourd'hui, plus de 10 % des médicaments approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis fournissent des informations pharmacogénomiques dans leur étiquetage. Cette proportion augmente progressivement à mesure que de nouveaux biomarqueurs pharmacogénomiques sont

découverts et validés. Il existe de solides raisons de procéder à des tests pharmacogénomiques. Certains médicaments ne sont efficaces que pour des génotypes spécifiques et le test peut éviter des réactions médicamenteuses imprévisibles, graves et potentiellement mortelles. En outre, pour certains médicaments, l'ascendance du patient est la considération essentielle. Par exemple, pour la carbamazépine, un médicament antiépileptique couramment utilisé, la FDA recommande que, si les patients sont des descendants de populations génétiquement à haut risque, ils passent un test PGx pour détecter la présence de HLA-B*15:02 avant le traitement (7). Les porteurs de cette variante, que l'on retrouve fréquemment chez les descendants des Chinois Han, sont très sensibles au développement du syndrome de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique, qui conduisent souvent à des pathologies graves, au cours d'un traitement par carbamazépine. Les allèles de la variante HLA-B ne sont qu'un exemple de ces effets indésirables des médicaments (EIM). En fait, il existe une pléthore de variantes génétiques qui sont associées aux EIM. Pour un nombre croissant de médicaments, les tests pharmacogénomiques constituent un moyen d'optimiser le choix et la dose du médicament. Les étiquettes des médicaments contiennent non seulement des informations sur la posologie standard, mais aussi des recommandations pour ajuster la dose du médicament ou choisir un autre médicament, si nécessaire, en fonction de la constitution génétique du patient, si les interrelations entre gènes et médicaments sont bien comprises. Les exigences ou les recommandations d'ajustement de la dose se trouvent principalement dans les variantes des gènes qui codent les enzymes de métabolisation des médicaments ou les transporteurs de médicaments (8). Ainsi, les biomarqueurs PGx dans les variantes génétiques qui sont importantes pour les variations interindividuelles de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique ont été très utiles pour l'optimisation de la pharmacothérapie. Plusieurs institutions indépendantes, dont la FDA (9), l'Agence européenne des médicaments (EMA), le Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) (10), le Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS) (11) et le Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG), ont fourni des instructions sur la manière dont les résultats des tests PGx peuvent être interprétés en termes de choix et de dose de médicament.

Les données accumulées sont ensuite communiquées à la FDA, dont le tableau des biomarqueurs pharmacogénomiques dans l'étiquetage des médicaments est largement utilisé comme ligne directrice standard (9). Les informations PGx ne sont incluses sur les étiquettes que lorsqu'elles sont utiles pour informer les cliniciens de l'impact du génotype sur le phénotype - interrelations gène-médicament - ou pour indiquer si un test PGx est disponible pour un médicament particulier. Les informations pharmacogénomiques sont importantes : elles peuvent maximiser l'efficacité des médicaments et réduire/éviter leur toxicité. Dans ce récit, nous décrivons le fardeau des troubles mentaux et leur traitement pharmacologique, plusieurs aspects du PGx en relation avec la psychiatrie, et les perspectives du PGx en psychiatrie.

1. Pharmacogénétique et pharmacogénomique

1.1. Historique et définition

1.1.1. Historique de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique

Les premières origines de la pharmacogénomique ne sont pas claires ; peut-être était-ce en 510 avant JC lorsque Pythagore rapporta qu'un sous-ensemble de personnes ingérant des fèves souffrait d'anémie hémolytique potentiellement mortelle, alors que d'autres non (Figure 1). Des siècles plus tard, il a été démontré que cela était dû à une déficience héréditaire en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), qui prédispose également à l'hémolyse de la rasburicase et de la primaquine antipaludique. En 1909, étudiant un autre haricot (*Phaseolus vulgaris*), le pharmacien danois Wilhelm Johannsen a inventé les termes génotype et phénotype, liant génotype aux effets des composés organiques volatils, présage de la pharmacogénétique. Un regroupement des activités des enzymes métabolisant les médicaments par groupes raciaux suggère fortement une composante génétique à la variation de la population.

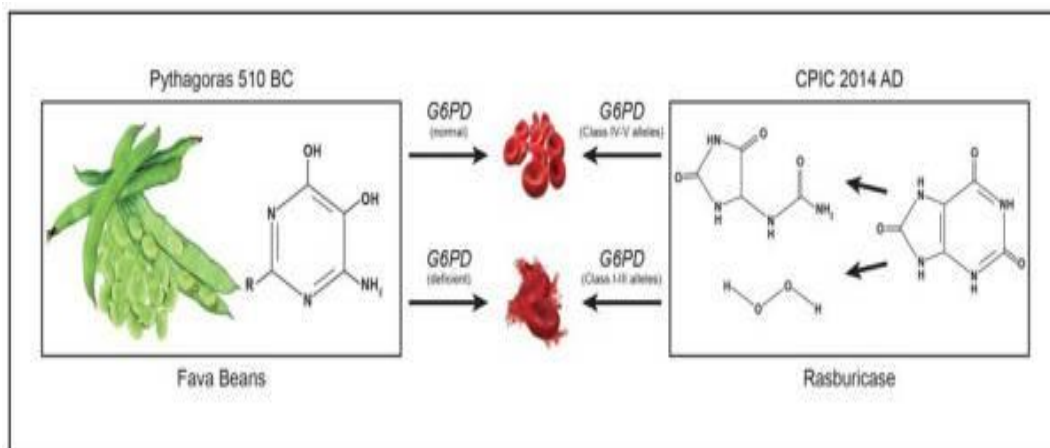


Figure 1: Anémie hémolytique après la consommation de fèves chez les personnes présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)(12)

En 1959, Friedrich Vogel a inventé pour la première fois le terme « pharmacogénétique », un concept renforcé par des études marquantes d'Elliott Vesell et de George Page montrant que la pharmacocinétique de l'antipyrine était beaucoup plus similaire chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes. La pertinence clinique de la pharmacogénétique a été renforcée lorsque des études familiales ont indiqué que les différences raciales dans le métabolisme de l'isoniazide et son effet secondaire de névrite périphérique étaient hérités comme un trait récessif autosomique. Des décennies plus tard, il a été démontré que le polymorphisme génétique dans l'acétylation de l'isoniazide était causé par des variantes héréditaires du gène codant pour la N-acétyltransférase 2 (NAT2). Des études familiales supplémentaires dans les années 1960 à 1980 ont documenté le modèle d'hérédité de nombreux effets des médicaments, ce qui a finalement conduit à des études de génétique moléculaire qui ont révélé les déterminants hérités de bon nombre de ces traits, le CYP2D6 étant le premier gène humain polymorphe métabolisant les médicaments à être cloné et caractérisé en 1987. Dans les années 1990, l'utilité clinique potentielle de la pharmacogénomique a été clairement illustrée pour plusieurs gènes, y compris le déficit héréditaire en thiopurine-méthyltransférase et la toxicité hématopoïétique de la mercaptopurine et de l'azathioprine bien que la mise en œuvre en clinique ait progressé lentement à cette époque. Comme dans la plupart des domaines de la recherche en génétique, les découvertes pharmacogénétiques ont été accélérées par le projet du génome humain et par les progrès des technologies d'interrogation de la variation génétique à l'échelle du génome. Cela a raccourci le délai de découverte et permis des études agnostiques à l'échelle du génome de populations de patients qui avaient été phénotypés pour des effets médicamenteux spécifiques (efficacité ou toxicité du traitement), conduisant souvent à l'identification de variants génétiques imprévus qui étaient statistiquement associés aux effets médicamenteux. Ces stratégies pangénomiques ont permis d'introduire la « pharmacogénomique » dans le lexique. Les découvertes issues de stratégies pangénomiques ou de gènes candidats nécessitent une validation indépendante avant leur traduction en diagnostics cliniques, ce qui peut être facilité par l'élucidation du ou des mécanismes sous-jacents par lesquels la variation du génome modifie la réponse aux médicaments. Parce que les variantes génétiques diffèrent souvent selon l'ascendance, cela peut confondre la traduction des traits pharmacogénétiques d'une population à une autre, comme récemment illustré par les

polymorphismes génétiques dans CYP2C9 et VKORC1 et leur influence spécifique à la population sur les effets anticoagulants de la warfarine. En outre, il devient de plus en plus évident que de nombreux effets des médicaments sont influencés par de multiples variantes du même gène (dont certaines sont rares) et/ou par des variantes de plusieurs gènes chez le même patient. Le projet 100 000 génomes du Royaume-Uni et le réseau de recherche pharmacogénomique des NIH américains sont deux des nombreux efforts en cours pour faciliter les découvertes de génomes et leur traduction en nouveaux diagnostics qui pourraient éventuellement être utilisés pour optimiser la sélection et le dosage des médicaments chez les patients individuels. La découverte et la traduction des déterminants héréditaires de la réponse aux médicaments et des variantes du génome acquises somatiquement dans le cancer sont des éléments pharmacogénomiques importants de ces initiatives et d'autres(12).

1.1.2. Définitions

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) donne les définitions suivantes:

- La pharmacogénomique est l'étude des variations des caractéristiques de l'ADN et de l'ARN en relation avec la réponse aux traitements ;
- La pharmacogénétique est une sous discipline de la pharmacogénomique qui étudie des variations des caractéristiques de l'ADN (seulement) en relation avec la réponse aux traitements.

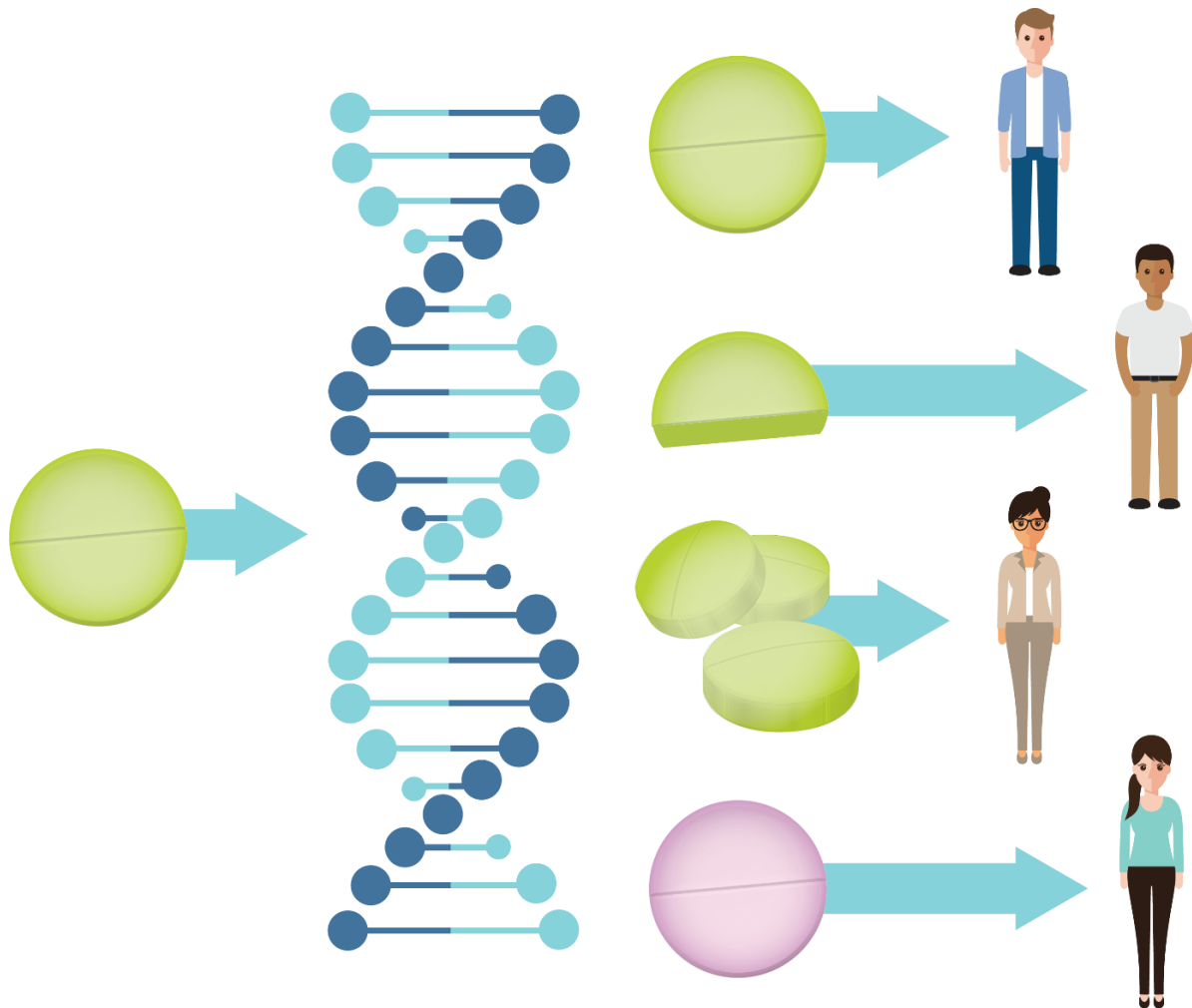


Figure 2: Les variations génétiques et leurs impacts sur la réponse d'un patient aux médicaments(12)

Cependant, ces deux termes sont utilisés indifféremment aujourd'hui. Les différences individuelles dans la réponse aux traitements et la toxicité des médicaments sont bien connues. L'une des principales raisons de cette inter- et intra-variabilité est la variation pharmacocinétique et pharmacodynamique, qui est influencée par les polymorphismes génétiques (différentes séquences d'ADN chez différents individus). La prédiction et l'identification des polymorphismes sont d'un grand intérêt pour les pharmacologues cliniques et les chercheurs impliqués dans le développement de médicaments et peuvent améliorer notre compréhension de la pharmacocinétique et pharmacodynamie, réduction des effets secondaires et amélioration de la structure logique des médicaments. Le but ultime est de réduire la mortalité et la morbidité associées aux médicaments dans le monde.

1.2. Mécanismes pharmacogénomiques

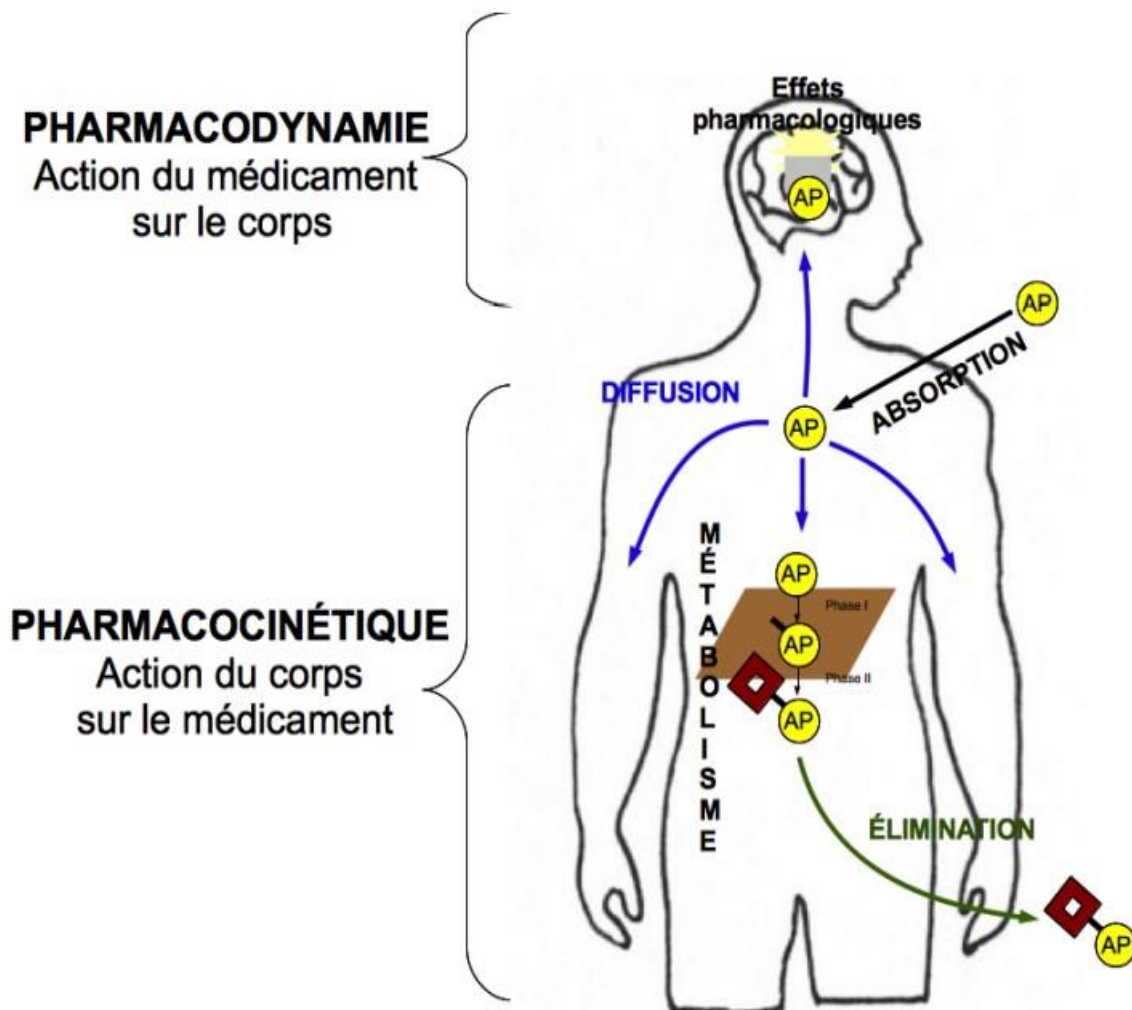


Figure 3: Mécanisme pharmacogénomique pharmacocinétique et pharmacodynamique(13)

1.2.1. Pharmacocinétique

La majorité des médicaments utilisés pour traiter les troubles psychiatriques subissent un métabolisme hépatique, bien que certains, comme le lithium, soient éliminés uniquement par les reins. Un certain nombre de gènes codant pour des enzymes de métabolisation oxydative (phase 1) et conjugative (phase 2) contiennent des variantes connues pour influencer l'activité enzymatique. En outre, les variations génétiques des transporteurs de médicaments exprimés dans le foie, l'intestin et au niveau de la barrière hémato-encéphalique peuvent modifier la distribution des médicaments et ainsi altérer leur profil pharmacocinétique. Les enzymes du métabolisme des médicaments qui présentent actuellement la plus grande importance clinique pour les médicaments psychiatriques couramment utilisés sont les enzymes CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6 (cytochrome P450)(14). Bien que les gènes codant pour les enzymes conjugatives, telles que les enzymes UDP-glu curonosyltransférase (UGT) et catéchol-O-méthyltransférase (COMT), ainsi que le transporteur de médicaments P-glycoprotéine (ABCB1), puissent également être pertinents, leur utilité clinique n'a pas encore été établie. La superfamille CYP est sans doute le système enzymatique le plus important pour le métabolisme des médicaments. Les variants alléliques des gènes CYP sont généralement désignés par la nomenclature en étoile (*)(15). Les génotypes (signalés comme des diplotypes en étoile, par exemple CYP2D6 * 1/ * 2) sont ensuite traduits en phénotypes de métaboliseurs. Le système de classification des phénotypes le plus largement utilisé comprend : les métaboliseurs ultrarapides (UM), les métaboliseurs rapides (RM), les métaboliseurs normaux (NM, activité de référence ou somme des variants alléliques dont l'activité est similaire à celle de la référence), les métaboliseurs intermédiaires (IM) et les métaboliseurs médiocres (PM, activité enzymatique faible ou nulle) [10]. Dans ce contexte, le terme "activité" fait référence à la capacité métabolique d'une enzyme, qui inclut largement l'activité catalytique et l'abondance de l'enzyme(16) .

1.2.2. Pharmacodynamie

La pharmacodynamie désigne les effets biochimiques, cellulaires et physiologiques des médicaments et leur mécanisme d'action (13). En pharmacologie psychiatrique, l'accent a toujours été mis sur la variation des gènes codant pour les récepteurs des neurotransmetteurs et les transporteurs de recapture situés sur les membranes cellulaires pré- ou postsynaptiques. Plus récemment, l'attention s'est portée sur les gènes impliqués dans la transduction du signal, la transcription des gènes, le repliement des protéines. Cependant, notre compréhension de la façon dont les variations génétiques affectent la pharmacodynamie des médicaments psychiatriques est encore en évolution.

1.2.3. Immunologiques

Les mécanismes immunologiques sont souvent impliqués dans les réactions d'hypersensibilité aux médicaments. Des variations dans certains gènes de l'antigène leucocytaire humain (HLA) sont impliquées dans le risque de réactions d'hypersensibilité potentiellement graves et fatales à certains anticonvulsivants/stabilisateurs de l'humeur(17).

1.3. Les applications cliniques de la pharmacogénétique

Bien que les tests pharmacogénétiques ne fassent pas partie de la pratique courante, bon nombre de ces tests sont encore disponibles et peuvent être utilisés à différents niveaux de la pratique clinique. Pour bien comprendre les représentations (perceptions), les attentes et les barrières associées à leur translation, il est important de distinguer les différentes applications de ces tests. L'application la plus courante consiste à améliorer l'innocuité et l'efficacité des médicaments déjà sur le marché ou de médicaments développés conjointement à un test de pharmacogénétique (combos ou produits combinés). D'autres applications gagnent en popularité. Par exemple, la remédiation des médicaments arrêtés ou rejetés dans les essais cliniques (Phase II et III) et la surveillance post-commercialisation (pharmacovigilance) des médicaments.

1.3.1. Amélioration de la sécurité et de l'efficacité des médicaments

L'application la plus connue des tests pharmacogénétiques consiste à améliorer l'innocuité ou l'efficacité des médicaments commercialisés en ajustant les ordonnances. Comme mentionné précédemment, cette adaptation est possible après mise en évidence d'une variabilité génétique qui prédispose aux effets secondaires ou à la non-réponse aux médicaments. Il existe un certain nombre d'avantages que l'on peut attendre spécifiquement pour ce type d'application. On vise ainsi une meilleure prise en charge thérapeutique à travers des traitements plus efficaces, les risques de toxicité et les effets secondaires réduits, voire éliminés, réduisant ainsi la mortalité et les coûts d'hospitalisations. La réduction de la prescription par « essais-erreurs » fait également partie des avantages attendus. Enfin, il est envisageable d'augmenter l'observance de certains patients dans le cas où les écarts de conduite sont reliés aux effets secondaires. Selon Melzer (2005), la majorité des effets indésirables influencés par un polymorphisme proviendraient de l'utilisation de médicaments commercialisés depuis longtemps, d'où l'importance de la translation des tests de pharmacogénétique dans la clinique(18).

1.3.2. Codéveloppement de médicaments et de tests de pharmacogénétique

Pour certains auteurs, la pharmacogénétique et la pharmacogénomique auront réellement un impact dans la pratique clinique par la commercialisation de produits combinés (combos). Ces combos correspondent au codéveloppement de tests et de médicaments qui doivent obligatoirement être utilisés conjointement. Afin de favoriser le codéveloppement de médicaments et de tests de pharmacogénétique. Les développements actuels se font particulièrement dans le domaine du cancer. Les exemples les plus connus sont l'Herceptin, le Gleevec et l'Erbitux(19).

1.3.3. Surveillance post-commercialisation

Une des applications sur lesquelles misent de plus en plus les agences de réglementation consiste en la surveillance post-commercialisation (pharmacovigilance) de la sécurité des médicaments. En effet, avec l'aide de la PGx, une surveillance accrue en phase IV deviendrait possible par une gestion des notifications d'effets indésirables des médicaments. Cette application est de plus en plus intéressante depuis la médiatisation de controverses majeures sur la sécurité de médicaments tels que le Vioxx® et certains antidépresseurs. Il est connu que des effets indésirables se produisent après la commercialisation d'un médicament et donnent lieu à des notifications (signalement des effets indésirables) auprès des agences de santé. Ces notifications pourraient encourager le génotypage des utilisateurs du médicament afin de détecter si des mutations génétiques sont impliquées dans l'effet indésirable signalé. L'utilisation du médicament pourrait être restreinte aux personnes n'ayant pas le génotype responsable de l'effet indésirable (réétiquetage) (20).

2. Biomarqueurs

2.1. Historique et définition

Au cours des 50 dernières années, la définition de biomarqueur a été modifiée en fonction des progrès scientifiques et cliniques. Le terme « biomarqueur » a été utilisé pour la première fois en 1973 pour indiquer la présence ou l'absence de matériel biologique. Cependant, le concept est plus ancien, référencé comme « marqueur biochimique » en 1949 (21) et « marqueur biologique » en 1957 (22). En 2000, le groupe de travail sur la définition des biomarqueurs, soutenu par le National Institute of Health (NIH) des États-Unis, a défini un biomarqueur comme « une caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme une indication de processus biologiques normaux, de processus pathogènes ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique »(23). Cette définition comporte deux limites majeures. La première réside dans le fait qu'un biomarqueur est parfois mesuré par des paramètres subjectifs. Le second est le fait que les processus ou réponses supplémentaires au-delà de ceux couverts par la définition sont exclus. En 2016, Fitzgerald et ses collègues ont redéfini le concept de biomarqueur comme "une variante fonctionnelle ou un indice quantitatif d'un processus biologique qui prédit ou reflète l'évolution ou la prédisposition à une maladie ou une réponse à une thérapie"(24). Néanmoins, cette description ne tient pas compte des variantes structurelles et de l'indice qualitatif en tant que biomarqueurs potentiels. Afin d'harmoniser le terme de biomarqueur, la Food and Drug Administration (FDA) en collaboration avec le NIH Joint Leadership Council a convoqué le groupe de travail FDA-NIH sur les biomarqueurs en 2016. Ce groupe a simplifié la définition du biomarqueur étant considéré comme "une caractéristique définie qui est mesuré comme un indicateur de processus biologiques normaux, de processus pathogènes ou de réponses à une exposition ou à une intervention "(25). Cette définition, plus claire et plus concise, définit un biomarqueur en précisant ses principales applications sans complexité inutile ni information contradictoire. Par ailleurs, pour assurer son utilisation clinique, un bon biomarqueur doit être mesuré avec une reproductibilité élevée, présenter un rapport signal sur bruit important et, surtout, remplir la condition d'être modifié de manière dynamique et fiable au fur et à mesure de l'évolution de l'état clinique. De plus, un biomarqueur doit être accessible pour sa détection et sa mesure, comme ce serait le cas d'un paramètre

plasmatique ou d'un marqueur génétique, ou être détecté par des techniques histologiques ou d'imagerie/neuroimagerie (26).

2.2. Types et rôle des biomarqueurs dans la pratique clinique

Selon leurs applications, les biomarqueurs peuvent fournir des informations complémentaires sur la maladie ou l'intervention envisagée. Les biomarqueurs peuvent être identifiés lors de tout événement survenant depuis la pathogenèse, l'apparition des premières manifestations cliniques, le diagnostic, le résultat du traitement ou la guérison. Le groupe de travail FDA-NIH sur les biomarqueurs a distingué plusieurs types de biomarqueurs en fonction de leur principale application clinique : biomarqueurs de diagnostic, de surveillance, de pharmacodynamique/réponse, prédictifs, pronostiques, de sécurité et de sensibilité/risque (figure 4). Un biomarqueur peut répondre à plusieurs critères pour différentes utilisations ou présenter des caractéristiques spécifiques qui permettent son utilisation particulière(27).

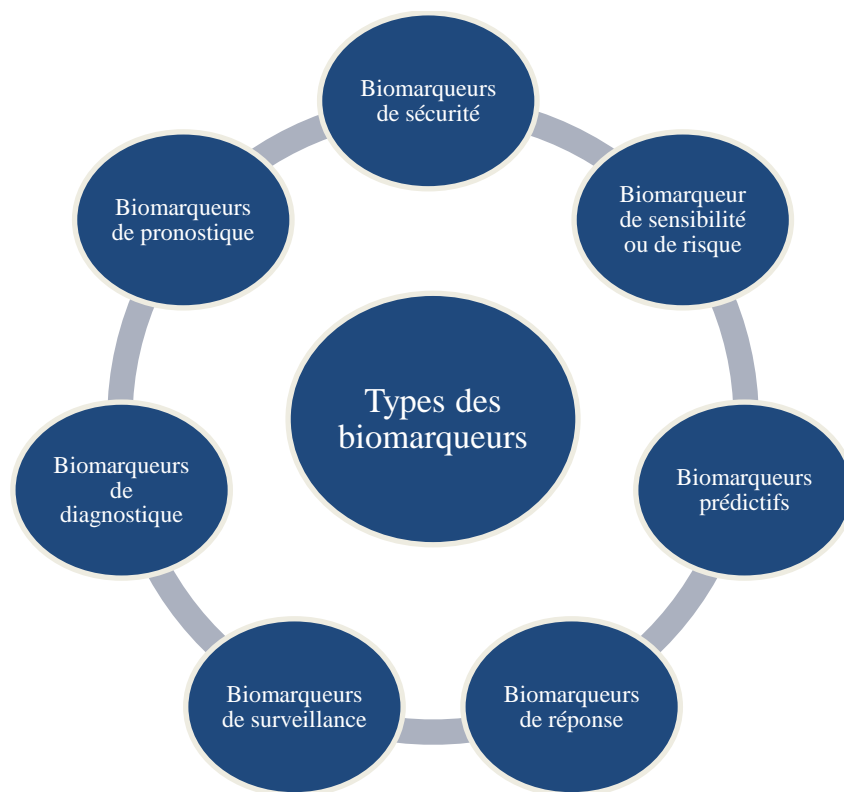


Figure 4: Classification des biomarqueurs selon leur application clinique principale.(28)

2.2.1. Biomarqueurs de diagnostique

Englobe une variété de biomarqueurs utilisés pour détecter ou confirmer la présence d'une maladie ou d'un état pathologique. Ce type de biomarqueur peut être utilisé pour identifier des sous-types de maladies. L'avènement de l'ère de la médecine de précision souligne le fait que les biomarqueurs de diagnostique sont utiles non seulement pour identifier les patients atteints d'une maladie, mais aussi pour redéfinir sa classification. Il s'agit d'une caractéristique importante, car de nombreuses maladies présentent des sous-types dont le pronostic ou la réponse au traitement diffèrent. Ainsi, les biomarqueurs diagnostiques contribueraient à améliorer la médecine personnalisée en augmentant l'efficacité de la réponse thérapeutique. Ces biomarqueurs peuvent également jouer un rôle essentiel en tant que biomarqueurs pronostiques ou prédictifs des résultats du traitement (25).

2.2.2. Biomarqueurs de surveillance

Cette catégorie comprend les biomarqueurs qui sont analysés à différents moments pour surveiller l'état d'une maladie ou d'un état pathologique, et comme marqueur de la réponse à une intervention, y compris l'exposition à un produit médical ou à un agent environnemental (25). les changements dans les valeurs des biomarqueurs sont considérés comme des indicateurs de la progression de l'état clinique et comme des mesures de la réponse pharmacologique et d'autres types d'interventions cliniques (26). Les biomarqueurs de surveillance peuvent être appliqués dans différentes situations, y compris les soins cliniques ou les essais cliniques, au début d'un traitement, à des fins de développement de produits médicaux, comme mesure du risque de développer une maladie ou pour évaluer la pharmacodynamie d'une intervention clinique.

2.2.3. Biomarqueurs pharmacodynamiques ou de réponse

Proposé pour être un outil potentiel utile dans la pratique clinique fournissant des informations utiles pour la gestion des patients. Un biomarqueur pharmacodynamique est modifié en réponse à une condition médicale ou une intervention clinique, y compris les traitements médicamenteux(25). En raison de la nature sérielle de leur évaluation, ce type de biomarqueur est fréquemment considéré comme un biomarqueur de surveillance(29) . La principale utilité de ce biomarqueur est de guider la gestion clinique, en fournissant des informations cruciales pour décider de la poursuite ou non du traitement. Ainsi, les biomarqueurs pharmacodynamiques déterminent la progression du traitement.

2.2.4. Biomarqueurs prédictifs

Un marqueur est considéré comme un biomarqueur prédictif lorsque sa présence ou sa modification permet de prédire quel patient ou groupe de patients est le plus susceptible de ressentir un effet suite à une exposition à un produit médical ou à un agent environnemental (25). Cet effet pourrait être un bénéfice symptomatique, une augmentation des taux de survie ou un événement indésirable. Ces biomarqueurs sont fréquemment utilisés dans les essais cliniques contrôlés randomisés de nouvelles thérapies. Dans ce contexte, le biomarqueur est utilisé pour sélectionner les patients à participer ou pour les stratifier en groupes d'intervention. Si le biomarqueur prédit un résultat favorable, sa présence peut indiquer un effet plus important de la nouvelle thérapie par rapport à la thérapie de contrôle (29). Ainsi, l'utilisation de biomarqueurs prédictifs facilite la sélection de patients spécifiques plus susceptibles de répondre ou non au traitement.

2.2.5. Biomarqueurs pronostique

Couramment utilisé pour identifier la probabilité de développer un événement clinique chez les patients diagnostiqués avec une maladie ou une condition médicale(25) . Ces événements incluent le décès, la progression ou la récurrence de la maladie, ou le développement d'une nouvelle condition médicale. Dans les essais cliniques, les biomarqueurs pronostiques sont utilisés pour identifier les patients les plus susceptibles de développer un événement clinique ou une progression de la maladie, permettant d'identifier les populations à risque plus

élevé. Dans ce contexte, les biomarqueurs pronostiques sont utilisés comme critères d'inclusion ou d'exclusion (26). Une utilité supplémentaire des biomarqueurs pronostiques réside dans la sélection du traitement. Ils peuvent fournir des informations sur la sécurité des traitements, guider l'hospitalisation des patients ou leur entrée dans les unités de soins intensifs. Plusieurs facteurs influencent le résultat clinique, notamment la gravité de l'état clinique, les effets induits par tous les traitements et les caractéristiques intrinsèques des patients. Certaines de ces caractéristiques peuvent être utilisées comme biomarqueur pronostique, permettant d'identifier les patients les plus susceptibles de connaître un événement clinique, une récurrence ou une progression de la maladie, et tout effet (favorable ou défavorable) induit par un produit médical ou un agent environnemental (29) .

2.2.6. Biomarqueurs de sécurité

Est-ce toute mesure évaluable avant et après l'exposition à une intervention médicale, ou à un agent environnemental, permettant d'identifier la probabilité de développer des signes de toxicité comme événement indésirable, de détecter la présence d'une toxicité, et de surveiller son extension (25). Pour de nombreuses thérapies, la surveillance des fonctions hépatiques, rénales et cardiovasculaires est essentielle pour détecter la toxicité garantissant la sécurité de la thérapie à l'étude. Tous les biomarqueurs de sécurité ont en commun leur capacité à détecter ou à prédire la toxicité avant l'apparition des signes cliniques et avant les dommages irréversibles. La toxicité peut être déterminée par la détection ou les modifications du niveau de biomarqueur. Une autre utilité des biomarqueurs de sécurité est l'identification des patients chez lesquels des thérapies particulières ne doivent pas être initiées en raison de risques de sécurité importants. Par exemple, les variations génétiques des enzymes CYP2D6 modifient la réponse à certains médicaments couramment utilisés en psychiatrie comme près de 50 % des médicaments antipsychotiques. Des altérations du métabolisme des médicaments peuvent modifier son efficacité, diminuer la réponse au traitement ou augmenter le risque de toxicité chez les patients (24). Dans le cas de l'antipsychotique rispéridone, il existe une corrélation entre le nombre de gènes CYP2D6 actifs et sa toxicité cardiaque. L'intervalle QTc est plus long chez les sujets avec un gène CYP2D6 actif par rapport aux patients avec deux. L'étude a révélé que le nombre de gènes actifs du CYP2D6 était lié à la concentration plasmatique corrigée de rispéridone (30).

Les biomarqueurs de sécurité sont utilisés à cette fin en santé publique ou dans des interventions épidémiologiques visant à contrôler ou atténuer l'exposition au risque.

2.2.7. Biomarqueur de sensibilité ou de risque

Un biomarqueur qui indique le potentiel de développer une maladie ou une condition médicale chez une personne qui n'a pas actuellement de maladie cliniquement apparente ou la condition médicale est classé comme un biomarqueur de risque. Le concept est similaire aux biomarqueurs pronostiques, sauf que le problème clé est l'association avec le développement d'une maladie plutôt que le pronostic après que l'on a déjà le diagnostic. Ces types de biomarqueurs sont fondamentaux pour la conduite d'études épidémiologiques sur le risque de maladie(29).

2.3. Enzymes du cytochrome P450

Le système du cytochrome P450 fait référence à un groupe d'enzymes appelées monoxygénases qui sont essentielles à l'élimination de nombreux médicaments. Ils sont exprimés dans tous les tissus bien que la plus grande expression soit observée dans le tissu hépatique. Collectivement, ces enzymes représentent le métabolisme de phase I; ils catalysent la transformation des médicaments lipophiles en composés plus polaires qui sont ensuite excrétés par les reins. Les gènes, et par conséquent les protéines qu'ils codent, sont très variables car plusieurs allèles existent pour chaque cytochrome (par exemple, CYP2D6—plus de 100 allèles ont été identifiés). Des allèles spécifiques peuvent coder pour une enzyme entièrement fonctionnelle ou une enzyme avec une activité réduite ou absente. De plus, un individu peut exprimer plusieurs copies d'un allèle actif ou d'un allèle à activité accrue, entraînant une augmentation du taux métabolique par rapport au type sauvage (c'est-à-dire le phénotype dominant ou la forme « normale » dans la population). Une désignation "étoile" est utilisée pour désigner des allèles spécifiques, *1 désignant la norme par laquelle l'activité des enzymes codées par d'autres allèles est mesurée.

Le phénotype métaboliseur d'un individu pour un cytochrome particulier tient compte de l'activité de chacun des deux allèles du patient (par exemple, *1/*2). Compte tenu de la variation associée à chaque cytochrome, la classification des patients en quatre groupes principaux en fonction du phénotype métabolique représente l'approche la plus courante pour attribuer des phénotypes. En utilisant la terminologie standard actuelle du Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium du Pharmacogenomics Research Network,(31) les individus sont classés comme métaboliseurs rapides (normaux), faibles, intermédiaires et ultrarapides (Tableau I).

Tableau 1 : Lignes directrices du Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) pour la prise en compte du génotype et du dosage des médicaments ou la sélection des antidépresseurs.

Médicament	Cytochrome	Phénotype	Recommandation	Force de la recommandation
Paroxétine	<i>CYP2D6</i>	Ultrarapide	Sélectionner un autre médicament non métabolisé par le <i>CYP2D6</i>	Fort
		Extensif	Initier le traitement à la dose initiale standard	Fort
		Intermédiaire	Initier le traitement à la dose initiale standard	Modéré
		Pauvre	Envisager une réduction de 50 % de la dose initiale recommandée ou sélectionner un autre médicament	Optionnel
Fluvoxamine	<i>CYP2D6</i>	Ultrarapide	Aucune recommandation en raison du manque de données	
		Extensif	Initier le traitement à la dose initiale standard	Fort
		Intermédiaire	Initier le traitement à la dose initiale standard	Modéré
		Pauvre	Envisager une réduction de 25 à 50 % de la dose initiale ou utiliser un autre médicament	Optionnel

Citalopram, escitalopram	CYP2C19	Ultrarapide	Envisagez d'utiliser une drogue alternative	Modéré
		Extensif	Initier le traitement à la dose initiale standard	Fort
		Intermédiaire	Initier le traitement à la dose initiale standard	Fort
		Pauvre	Envisager une réduction de 50 % de la dose initiale standard ou sélectionner un autre médicament	Modéré
Sertraline	CYP2C19	Ultrarapide	Initier le traitement à la dose initiale standard et envisager un autre médicament si le patient ne répond pas	Optionnel
		Extensif	Initier le traitement à la dose initiale standard	Fort
		Intermédiaire	Initier le traitement à la dose initiale standard	Fort
		Pauvre	Envisager une réduction de 50 % de la dose initiale standard ou sélectionner un autre médicament	Optionnel

Ce système de classification peut avoir des limites importantes qui sont plus problématiques dans les phénotypes extrêmes (c'est-à-dire ultrarapides et métaboliseurs lents). Ainsi, certains laboratoires ont signalé des phénotypes métaboliques en utilisant un système de classification en sept catégories, qui ajoute des phénotypes : étendu amélioré, intermédiaire amélioré et intermédiaire réduit.

La réponse d'un patient à un médicament dépend fortement de l'activité enzymatique du cytochrome P450. Cette variance phénotypique est cliniquement significative ; un patient qui est un « métaboliseur lent » pour une enzyme P450 particulière peut nécessiter des doses plus faibles d'un médicament qui est métabolisé par ce système où il/elle sera plus à risque de développer des effets indésirables. En revanche, les métaboliseurs ultrarapides peuvent ne pas bénéficier des doses thérapeutiques standard, ils auront des niveaux de médicaments sous-thérapeutiques et, dans certains cas avec des médicaments à courte demi-vie, ils peuvent ressentir des symptômes de sevrage. Cela peut être particulièrement pertinent pour la paroxétine dans la population pédiatrique. Métabolisme de phase I (c.-à-d. oxydation par le cytochrome P450, réduction et réactions d'hydrolyse qui se produisent dans le foie et sont responsables de la conversion des médicaments en médicaments plus polaires, hydrosolubles, métabolites) est augmentée chez les enfants. On a émis l'hypothèse que cela sous-tendait la mauvaise tolérance de ce médicament chez les patients pédiatriques souffrant de dépression et de troubles anxieux.(32). De plus, les fréquences alléliques varient considérablement d'un groupe ethnique à l'autre (Figure 5), et à ce titre, la connaissance de cette variabilité liée à l'ethnicité peut éclairer les tests.

Africains

Asiatiques

Européens du Nord

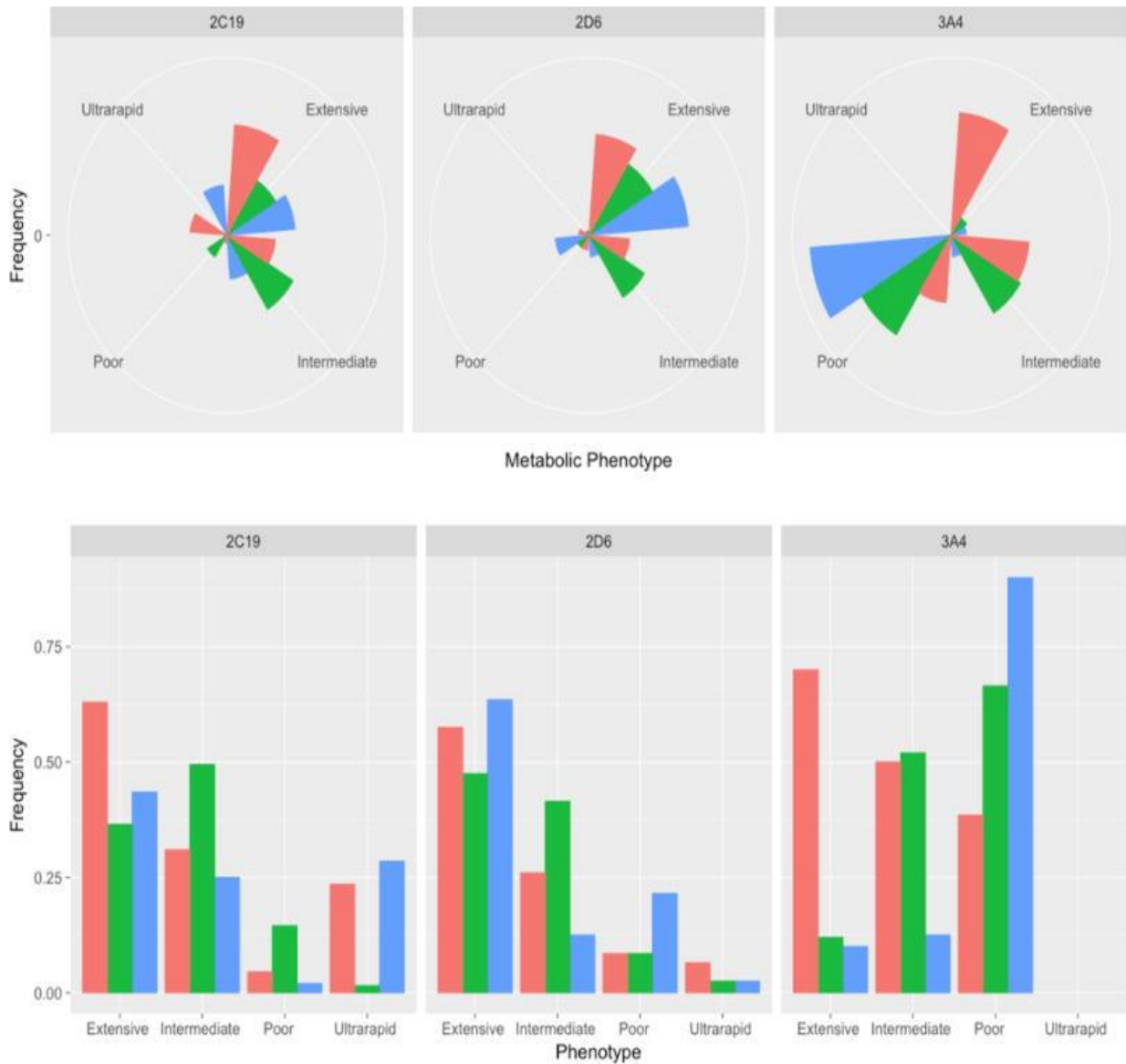


Figure 5 : Variabilité ethnique dans les phénotypes CYP450. Les fréquences alléliques des phénotypes 2C19, 2D6 et 3A4 varient selon les groupes ethniques. (33)

2.3.1. CYP2D6

Ce cytochrome est l'enzyme P450 la mieux caractérisée chez l'homme. Il est impliqué dans le métabolisme de plus de 70 médicaments disponibles via des réactions d'oxydation de phase I (34) et varie considérablement d'un groupe ethnique à l'autre (Figure 5). Plusieurs Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline (IRSN) et antidépresseurs tricycliques sont principalement métabolisés par cette enzyme (p. ex. fluoxétine, paroxétine, fluvoxamine, venlafaxine, amitriptyline, atomoxétine). (35) Chez l'adulte, les concentrations plasmatiques de plusieurs antidépresseurs sont liées au génotype. (36) Le bupropion et la duloxétine sont essentiellement, mais pas exclusivement, métabolisés par le CYP2D6.(37) Certains médicaments sont métabolisés par le CYP2D6 et inhibent également le système CYP2D6 (fluoxétine, paroxétine). Ainsi, un individu avec un phénotype de métaboliseur étendu peut être converti en un phénotype de type métaboliseur faible suite à l'administration de ces médicaments, un phénomène connu sous le nom de phénoconversion. En ce qui concerne l'atomoxétine, un IRSN utilisé dans le traitement du TDAH, les patients classés comme métaboliseurs lents sur la base du génotype CYP2D6 étaient plus susceptibles de subir des effets indésirables du traitement avec le médicament par rapport aux métaboliseurs rapides. Cependant, les patients qui ont pu tolérer le médicament ont obtenu une amélioration significativement plus importante de la sévérité des symptômes.(38)

2.3.2. CYP2C19

Plus de 50 médicaments sont métabolisés principalement par cette enzyme, notamment le citalopram, l'escitalopram et de nombreux antidépresseurs tricycliques. La sertraline est métabolisée en grande partie, mais pas exclusivement, par le CYP2C19. L'incidence des phénotypes de métaboliseur lent du CYP2C19 est beaucoup plus élevée chez les Caucasiens (34) (Figure 5). Ainsi, chez ces patients, les médicaments métabolisés en 2C19 pourraient être évités ou initiés à des doses plus faibles. Environ un tiers des Caucasiens sont des métaboliseurs ultrarapides du CYP2C19 (Figure 5), et peut nécessiter des doses plus élevées de médicaments métabolisés par cette enzyme pour atteindre des concentrations sériques équivalentes du médicament par rapport aux métaboliseurs normaux. (39) La FDA recommande que pour les métaboliseurs lents du CYP2C19, la dose quotidienne maximale de citalopram ne dépasse pas

20 mg en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT, bien que certains patients pouvant nécessiter des doses plus élevées de citalopram, il soit prudent d'évaluer le risque cardiaque et l'intervalle QT corrigé (QTc) chez ces patients.

2.3.3. CYP1A2

Le seul antidépresseur métabolisé principalement par le CYP1A2 est la fluvoxamine, bien que la duloxétine, le seul IRSN approuvé pour les patients pédiatriques (40), soit essentiellement métabolisée par ce cytochrome. La clairance de la duloxétine chez les patients pédiatriques est significativement plus élevée chez les enfants âgés de 7 à 12 ans par rapport aux adolescents âgés de 13 à 17 ans et la plus faible chez les patients âgés de plus de 18 ans. (41) La clairance médiane normalisée en fonction du poids corporel est près de 4 fois plus rapide chez les enfants et 2 fois plus rapide chez les adolescents. Bien qu'il s'agisse probablement d'une différence liée au développement dans le métabolisme de phase I plutôt que d'une variabilité génétique dans le CYP1A2 ou le CYP2D6, Ce résultat souligne la complexité de se fier uniquement au phénotype du métaboliseur CYP450 chez les patients pédiatriques.

Le tabac est un inducteur courant du CYP1A2, ce qui est pertinent dans le fait que si un métaboliseur ultrarapide commence à fumer, il risque de perdre l'efficacité du médicament si ce médicament est principalement métabolisé par le cytochrome CYP1A2. Il convient de noter que des demi-vies réduites de certains antipsychotiques de deuxième génération, y compris l'olanzapine, ont été observées chez les patients pédiatriques par rapport aux adultes. On suppose que ces résultats sont liés à des effets de premier passage réduits, à une biodisponibilité plus élevée et peut-être à des taux nettement plus faibles de tabagisme chez les enfants et les adolescents atteints de troubles psychotiques par rapport aux adultes atteints de ces conditions.(42)

2.3.4. CYP3A4

C'est l'une des enzymes P450 les plus exprimées dans le foie et elle est responsable du métabolisme de 50 à 60 % des médicaments. L'expression de ce gène dans le foie est très variable,(43) et peut être influencée par les médicaments, l'alimentation et les effets environnementaux. Cependant, très peu de variantes génétiques de ce gène ont été associées à une activité enzymatique. Les antidépresseurs métabolisés par ce cytochrome comprennent la sertraline, le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la venlafaxine.(44) En outre, de nombreux antipsychotiques et antiépileptiques de deuxième génération sont également des substrats du CYP3A4.

2.3.5. Développement et activité du système P450

Le métabolisme des médicaments dépendant du CYP450 n'est pas uniquement influencé par les polymorphismes fonctionnels, comme décrit ci-dessus, mais il est également influencé par le développement.(45)

- L'activité du CYP2C19 atteint la "gamme adulte" à l'âge de 6 mois, puis culmine à 1,5-1,8 fois les valeurs adultes à l'âge de 3-4 ans, puis diminue à la fin de la puberté pour atteindre à nouveau les "niveaux adultes".
- L'activité du CYP3A4 est similaire à l'activité chez les adultes à l'âge de 6 à 12 mois, puis augmente par rapport aux « niveaux adultes » de 1 à 4 ans, puis diminue pour atteindre les niveaux adultes à la fin de la puberté.
- Le CYP1A2 atteint les niveaux adultes à l'âge de 4 mois, culmine à l'âge de 1 à 2 ans, puis décline aux niveaux adultes à la fin de la puberté.
- L'activité du CYP2D6 atteint sa « maturité » développementale vers l'âge de 3 à 5 ans.(46)

3. Biomarqueurs pharmacogénomiques et leurs Applications en psychiatrie

3.1. Pharmacogénomique de la dépression

La dépression (également connue sous le nom de trouble dépressif majeur) est un trouble psychiatrique courant et grave qui touche plus de 350 millions de personnes chaque année dans le monde(1). Les personnes handicapées présentent un risque élevé de dépression et, inversement, ce trouble est une cause majeure de handicap. Les antidépresseurs sont des médicaments destinés à traiter la dépression (47). Ils régulent les neurotransmetteurs, tels que la sérotonine, la norépinéphrine et la dopamine, qui sont liés à l'humeur et aux émotions. Les antidépresseurs peuvent également être utilisés pour d'autres indications, comme la douleur, l'anxiété et l'insomnie. Même si leur approbation par la FDA n'est pas destinée à traiter le trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH), les antidépresseurs sont souvent utilisés pour traiter le TDAH des adultes. En fonction de la cible du médicament, le neurotransmetteur et/ou son enzyme de métabolisation, les antidépresseurs peuvent être classés en quatre grandes catégories - deux plus anciennes, les antidépresseurs tricycliques (ATC) et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), et deux plus récentes, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (48). Les ISRS comprennent le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline. Les IRSN comprennent la duloxétine et la venlafaxine. Le bupropion est un autre antidépresseur récent largement utilisé qui, en tant qu'inhibiteur du recaptage de la noradrénaline et de la dopamine, fonctionne selon un mécanisme d'action différent de celui des ISRS ou des IRSN. Ces nouveaux antidépresseurs, les ISRS, les IRSN et le bupropion, entraînent moins d'effets indésirables que les anciens antidépresseurs et ils peuvent être utilisés pour traiter une classe plus large de troubles dépressifs ou anxieux. La réponse individuelle à certains antidépresseurs varie pour des raisons qui ne sont pas encore bien comprises. Lorsqu'un patient commence à prendre des antidépresseurs, il est conseillé de ne pas les arrêter sans la recommandation d'un médecin. Il est donc nécessaire de savoir au préalable quel médicament lui convient le mieux. Certains antidépresseurs peuvent entraîner plus d'effets indésirables que d'autres. Les effets indésirables les plus courants sont la diarrhée, les nausées et les vomissements, la prise de poids, la somnolence et les problèmes sexuels.

Tableau 2 : Biomarqueurs pharmacogénomiques de la Food and Drug Administration (FDA) dans l'étiquetage des médicaments antidépresseurs.

Médicament	Classes pharmacologiques	Indication	Biomarqueur	Sections d'étiquetage
Escitalopram	ISRS	Dépression	CYP2C19 CYP2D6	Effets indésirables Interactions médicamenteuses
Doxépine	ATC	Dépression	CYP2C19 CYP2D6	Pharmacologie clinique
Bupropion	IRDN	Dépression	CYP2D6	Pharmacologie clinique
Citalopram	ISRS	Dépression	CYP2C19 CYP2D6	Posologie et administration, mises en garde, Pharmacologie clinique
Desvenlafaxine	IRSN	Dépression	CYP2D6	Pharmacologie clinique
Vortioxétine	ISRS	Dépression	CYP2D6	Posologie et administration, pharmacologie clinique
Duloxétine	IRSN	Dépression	CYP2D6	Interactions médicamenteuses
Fluvoxamine	ISRS	Dépression	CYP2D6	Interactions médicamenteuses
Paroxétine	ISRS	Dépression	CYP2D6	Interactions médicamenteuses, pharmacologie clinique
Venlafaxine	IRSN	Dépression	CYP2D6	Interactions médicamenteuses, utilisation dans des populations spécifiques, pharmacologie clinique
Amitriptyline	ATC	Dépression	CYP2D6	Précautions
Clomipramine	ATC	Dépression	CYP2D6	Précautions
Imipramine	ATC	Dépression	CYP2D6	Précautions
Trimipramine	ATC	Dépression	CYP2D6	Précautions
Fluoxétine	ISRS	Dépression	CYP2D6	Précautions, pharmacologie clinique

ATC= Antidépresseur tricyclique ; CYP2C19= Cytochrome P450 2C19 ; CYP2D6= Cytochrome P450 2D6 ; IRDN= Inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline ; IRSN= Inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline ; ISRS= Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.

3.1.1. Amitriptyline

L'amitriptyline est un ATC utilisé pour traiter de nombreux troubles psychiatriques, dont les troubles obsessionnels compulsifs(49). Les ATC exercent principalement leurs effets thérapeutiques en inhibant le recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, ce qui permet de retenir davantage de neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Le principal inconvénient des ATC est que leurs effets secondaires sont fréquents, car ils peuvent également inhiber d'autres récepteurs, comme les récepteurs α 1-adrénergiques, l'histamine H1 et les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle les ATC ont été remplacés par les ISRS, qui sont plus spécifiques. Néanmoins, les ATC restent très utiles pour traiter des classes spécifiques de dépression et d'autres troubles psychiatriques. L'amitriptyline est principalement métabolisée par les voies du CYP2C19 et du CYP2D6 (50). Alors que le CYP2C19 convertit l'amitriptyline en métabolites actifs, tels que la nortriptyline, qui est également un ATC, le métabolisme médié par le CYP2D6 donne lieu au métabolite 10-hydroxy moins actif. La directive de la FDA sur l'amitriptyline indique que les métaboliseurs pauvres du CYP2D6 auront des niveaux plasmatiques du médicament plus élevés que prévu lorsque des doses normales sont administrées. La FDA recommande également de surveiller les concentrations plasmatiques des ATC lorsqu'un ATC est administré en même temps qu'un autre médicament connu pour être un inhibiteur du CYP2D6. Le CIPC a également recommandé d'ajuster les doses de TCA en fonction des génotypes CYP2C19 et CYP2D6 (51). Les métaboliseurs pauvres du CYP2D6 doivent éviter tout TCA en raison du risque potentiel d'effets indésirables. Pour les métaboliseurs intermédiaires du CYP2D6, il est recommandé de réduire la dose jusqu'à environ 75 % de la dose habituelle. Il est recommandé aux métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6 d'éviter les ATC, en raison de l'absence potentielle d'effet thérapeutique, et de prendre un médicament alternatif qui n'est pas un substrat du CYP2D6. Les métaboliseurs pauvres du CYP2C19 doivent éviter les médicaments à base d'amine tertiaire en raison du risque potentiel d'effets indésirables et envisager un médicament de substitution qui n'est pas métabolisé par la voie du CYP2C19. Pour les métaboliseurs ultrarapides du CYP2C19, il est recommandé d'éviter l'amitriptyline, car ce médicament à base d'amine tertiaire devrait avoir un effet thérapeutique insuffisant, et de prendre un médicament de substitution qui n'est pas un substrat du CYP2C19, comme la nortriptyline ou la désipramine. Une précaution

importante dans l'augmentation de la dose d'amitriptyline pour les métaboliseurs du CYP2D6 est le fait que, lorsque le niveau des hydroxyl-métabolites augmente, cela peut conduire à une cardiotoxicité (52). À l'heure actuelle, la fourchette optimale des taux d'hydroxy-métabolites dans le plasma et la façon dont les effets globaux des génotypes du CYP2D6 et du CYP2C19 peuvent être exprimés en tant que résultat du traitement individuel par l'amitriptyline sont mal compris (51).

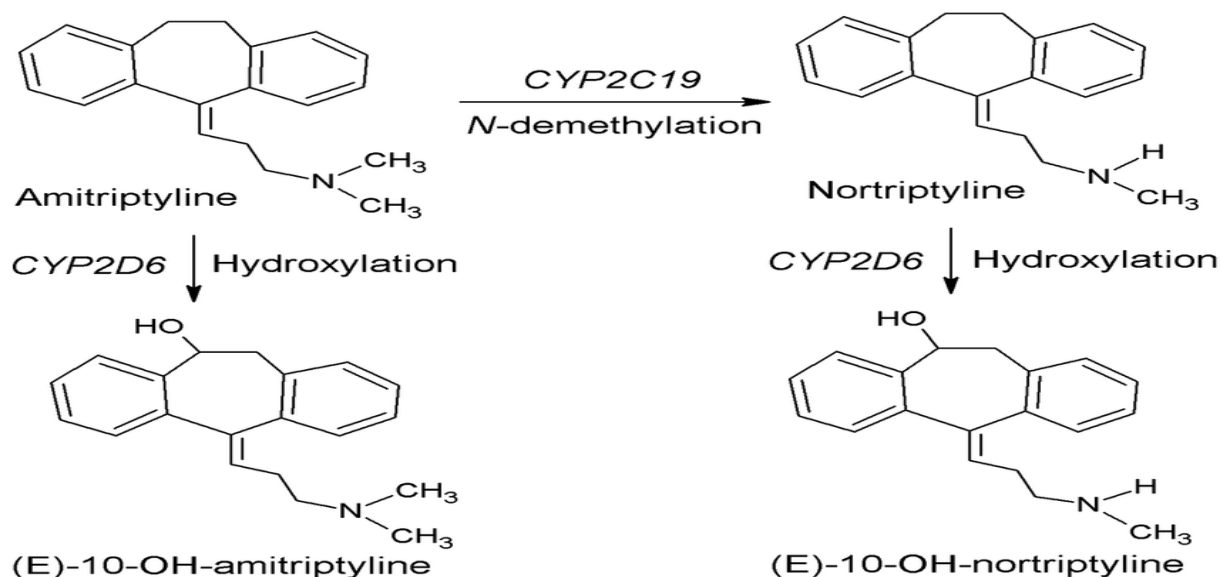


Figure 6: Voie métabolique de l'amitriptyline.(49)

3.1.2. Venlafaxine

La venlafaxine est un antidépresseur utilisé pour traiter la dépression, l'anxiété et les troubles paniques (53). La venlafaxine et son principal métabolite, la desvenlafaxine, appartiennent tous deux à la classe des IRSN. La venlafaxine est fortement métabolisée chez l'homme, l'excrétion urinaire du composé inchangé étant comprise entre 1 et 10 % d'une dose administrée. Le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) est la principale enzyme impliquée dans la formation de l'ODV, qui est excrété sous forme inchangée et sous forme de glucuronide. La N-déméthylation de la VLX en métabolite inactif N-desméthyl-VLX (NDV) par le CYP3A4 et le CYP2C19 est généralement une voie métabolique mineure. L'ODV et le NDV sont en outre métabolisés par le CYP2C19, le CYP2D6 et/ou le CYP3A4 en N,O-didesméthyl-VLX, un métabolite mineur sans effet pharmacologique connu, qui est lui-même métabolisé en N,N,O-

tridesméthyl-VLX ou excrété sous forme son glucuronide (Figure7). Comme l'enzyme CYP2D6 catalyse la transformation de la venlafaxine en son métabolite actif, la O-desméthyl venlafaxine (ODV), les personnes présentant une activité CYP2D6 réduite ou absente auront des taux élevés de venlafaxine, mais de faibles taux d'ODV dans le plasma. Cette situation peut se produire si un médicament concomitant est un inhibiteur du CYP2D6 ou si le gène du CYP2D6 contient un ou plusieurs allèles à fonction réduite.

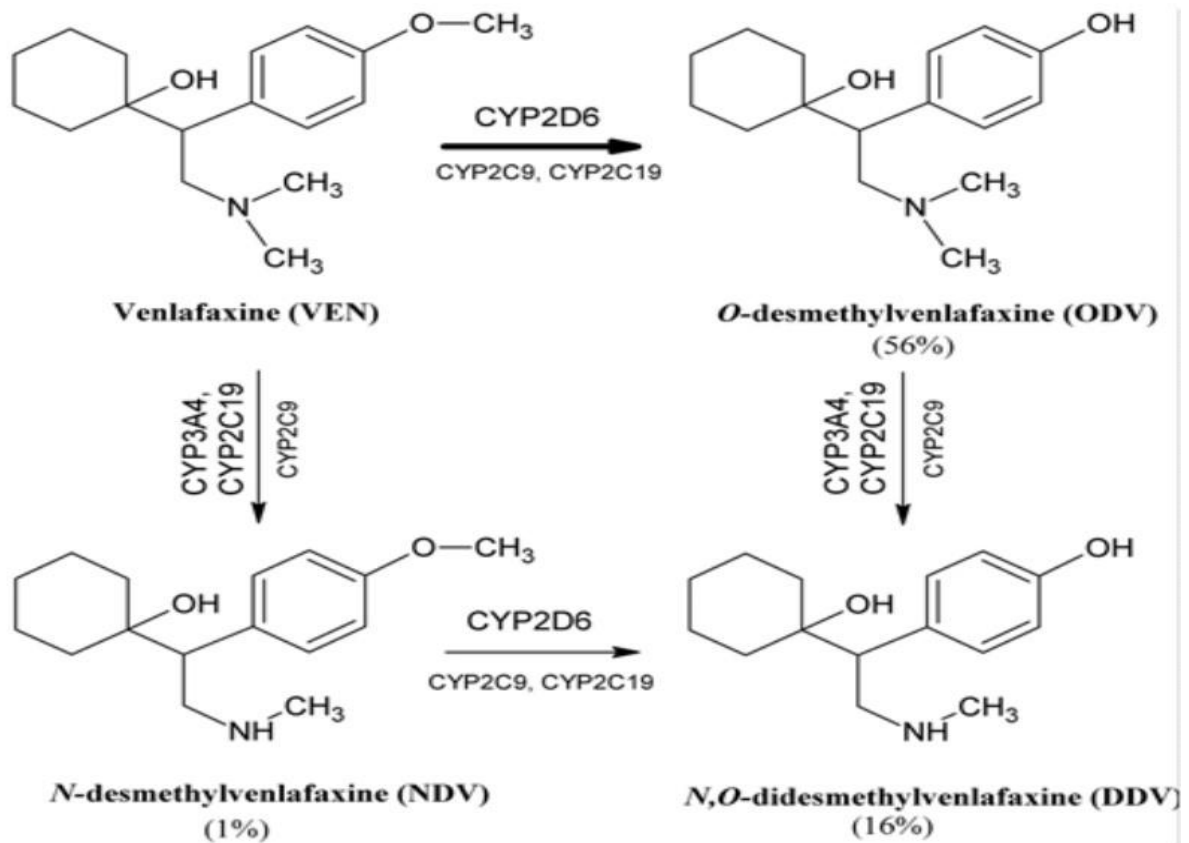


Figure 7: Principales voies métaboliques de la venlafaxine (VEN) chez l'homme.(53)

La directive de la FDA sur la venlafaxine indique qu'il n'y a pas de recommandation de dose spécifique pour les mauvais métaboliseurs du CYP2D6 ni d'ajustement de la dose en cas d'administration concomitante de venlafaxine et de tout inhibiteur du CYP2D6. Au lieu de cela, l'étiquette du médicament comporte la mention que l'imipramine inhibe partiellement le

métabolisme de la venlafaxine, mais que la concentration totale des composés actifs (venlafaxine et ODV) reste inchangée. D'autre part, le DPWG fournit des recommandations sur la posologie de la venlafaxine en fonction du génotype CYP2D6. Selon la ligne directrice, les métaboliseurs pauvres et intermédiaires du CYP2D6 doivent utiliser un médicament alternatif. Lorsque des EIM surviennent et qu'un médicament alternatif n'est pas disponible, alors la venlafaxine peut être utilisée après une réduction de la dose en fonction de l'évolution clinique. Le DPWG recommande aux métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6 de prendre une dose de venlafaxine augmentée jusqu'à 50% de la dose standard ou d'utiliser un médicament alternatif lorsque les effets de l'ajustement de la dose ne peuvent pas être contrôlés, car ils auront des taux plasmatiques plus faibles de la somme de la venlafaxine et de l'ODV. Le génotype du CYP2D6 peut affecter le risque individuel d'effets indésirables liés à la prise de venlafaxine. Les métaboliseurs pauvres du CYP2D6 ont des taux plus élevés de venlafaxine et des taux plus faibles d'ODV, ce qui peut être interprété comme un risque plus élevé d'effets secondaires et une efficacité réduite du médicament, respectivement (54). Les personnes âgées ont tendance à présenter un risque élevé (55). Chez les métaboliseurs pauvres recevant de la venlafaxine, on signale que les EIM se produisent plus fréquemment dans le système gastro-intestinal (diarrhée et vomissements) ou dans le système cardiovasculaire (hypertension, tachycardie et allongement de l'intervalle QTc) (56). Le génotypage préventif du CYP2D6 avant l'administration de la venlafaxine peut permettre de décider d'une posologie personnalisée qui, associée à la surveillance thérapeutique des médicaments, pourrait réduire le temps nécessaire pour trouver une dose d'entretien optimale et prévenir les effets indésirables potentiels (57). Cependant, il existe des divergences quant aux avantages du génotypage systématique du CYP2D6. Certaines études suggèrent que les modifications du métabolisme des médicaments qui sont dues aux variantes génétiques du CYP2D6 n'ont pas d'effets suffisants sur les niveaux thérapeutiques de la venlafaxine et que le génotypage du CYP2D6 ne permettrait pas de prévoir l'efficacité du traitement par la venlafaxine chez les patients souffrant de dépression (58).

3.2. Pharmacogénomique du trouble de déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH) et narcolepsie

Le trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH) est un trouble psychiatrique et neurodéveloppemental fréquent chez les enfants, qui toucherait 5 % des enfants et 2,5 % des adultes dans le monde (59). Selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, cinquième édition (DSM-5), qui est largement utilisé aux États-Unis, le TDAH se caractérise par des symptômes d'inattention et/ou d'hyperactivité-impulsivité inadaptés à l'âge (60). D'autre part, la Classification internationale des maladies, onzième édition (CIM-11), qui est largement acceptée en dehors des États-Unis, désigne le TDAH comme un trouble hyperkinétique et le définit comme une déficience dans les trois domaines de l'inattention, de l'hyperactivité et de l'impulsivité. Cette définition a une portée plus étroite que celle du DSM-5. Actuellement, cinq médicaments contre le TDAH sont approuvés par la FDA, qui peuvent être classés en deux catégories : les stimulants (méthylphénidate et amphétamine) et les non-stimulants (atomoxétine, clonidine et guanfacine) (61). Dans cette section, l'amphétamine et l'atomoxétine sont examinées en raison de leur importance dans le PGx, comme le montre le tableau III.

La narcolepsie est un trouble psychiatrique d'hypersomnolence, qui se caractérise par un sommeil perturbé, une paralysie du sommeil, des hallucinations et l'apparition directe du sommeil paradoxal à partir de l'état de veille (62). Pour le traitement de la narcolepsie, le modafinil, les antidépresseurs et les psychostimulants, tels que le pitolisant et le méthylphénidate, sont utilisés en fonction des symptômes du patient (63). Dans cette section, le modafinil et le pitolisant, qui sont pertinents pour le PGx, sont examinés.

Tableau 3 : Biomarqueurs pharmacogénomiques de la Food and Drug Administration (FDA) dans l'étiquetage des médicaments contre le TDAH et la narcolepsie.

Médicament	Classes pharmacologiques	Indication	Biomarqueur	Sections d'étiquetage
Amphétamine	Stimulant	TDAH	CYP2D6	Pharmacologie clinique
Modafinil	Psychostimulant	Narcolepsie	CYP2D6	Pharmacologie clinique
Pitolisant	Antagoniste du récepteur H3	Narcolepsie	CYP2D6	Posologie et administration, Utilisation dans des populations spécifiques, Pharmacologie clinique
Atomoxétine	Non stimulant	TDAH	CYP2D6	Posologie et administration, mises en garde et précautions, effets indésirables, interactions médicamenteuses, utilisation dans des populations spécifiques, pharmacologie clinique

CYP2D6= Cytochrome P450 2D6 ; TDAH= Trouble de déficit de l'attention / hyperactivité.

3.2.1. Amphétamine

L'amphétamine est un stimulant du système nerveux central qui est approuvé pour le traitement du TDAH et qui est également utilisé pour traiter la narcolepsie en troisième intention (64). Dans les années 1930, on a remarqué pour la première fois que l'amphétamine détend l'hyperactivité, malgré sa nature stimulante (65). Plus tard, la Cochrane Database of Systematic Reviews a examiné 19 études et a conclu que les patients estimaient que toutes les amphétamines atténuent la gravité des symptômes du TDAH, tandis que les médecins évaluaient que la lisdexamfétamine et les sels mixtes d'amphétamine atténuent la gravité (66). L'amphétamine augmente les niveaux synaptiques de monoamines, telles que les dopamines et les noradrélines dans le cerveau, en inhibant leur recaptage et en les libérant dans la fente synaptique (67). Bien que le métabolisme de l'amphétamine n'ait pas été étudié de manière approfondie, on sait que le CYP2D6 catalyse l'hydroxylation du cycle pour produire la 4-hydroxy-amphétamine (68). Par conséquent, il est possible que le métabolisme de l'amphétamine varie selon les populations (64).

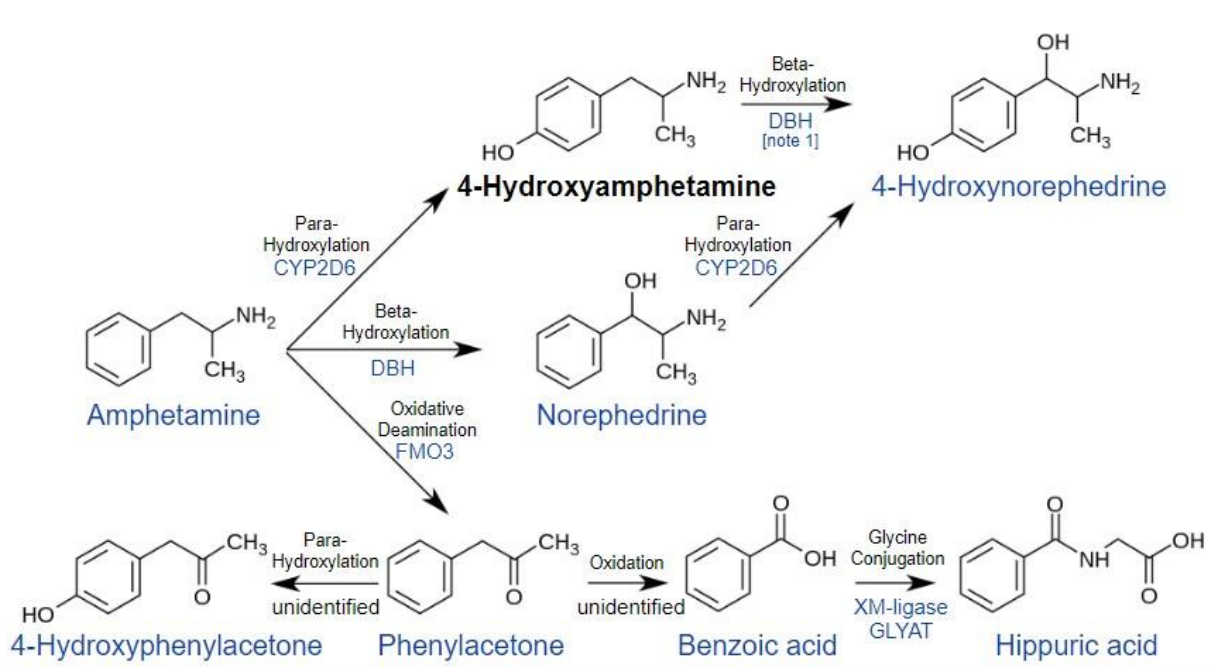


Figure 8: Voie métabolique de l'amphétamine.(66)

3.2.2. Atomoxétine

L'atomoxétine est un non-stimulant, qui est autorisé pour traiter le TDAH (69). Bien que son mécanisme ne soit pas clair, étant donné que l'atomoxétine est un IRSN, on pense que l'atomoxétine augmente les niveaux synaptiques de monoamines, y compris la norépinéphrine et la dopamine dans le cerveau en inhibant la recapture (69). L'atomoxétine est principalement métabolisée par le CYP2D6 et, par conséquent, les métaboliseurs pauvres du CYP2D6 ont une exposition plus élevée à l'atomoxétine que les métaboliseurs extensifs en raison de concentrations plasmatiques plus élevées et d'une élimination plus lente (69). Bien que l'atomoxétine ait une large fenêtre thérapeutique, les métaboliseurs pauvres du CYP2D6 ou les patients qui prennent un inhibiteur du CYP2D6, comme la paroxétine, la fluoxétine et la quinidine, peuvent bénéficier de meilleurs résultats thérapeutiques ou souffrir d'un risque accru d'effets indésirables (70). Par conséquent, la posologie de l'atomoxétine doit être adaptée et surveillée attentivement chez les métaboliseurs pauvres du CYP2D6 ou chez les patients administrant de façon concomitante un inhibiteur du CYP2D6.

3.2.3. Modafinil

Le modafinil est autorisé pour améliorer l'éveil chez les patients adultes souffrant de somnolence excessive liée à la narcolepsie, à l'apnée obstructive du sommeil (AOS) (71). Il est couramment utilisé dans la narcolepsie pour traiter la somnolence diurne (63). Le modafinil inhibe les transporteurs de dopamine et les transporteurs de noradrénaline, et ces effets catécholamines sont censés être à l'origine des effets cognitifs et comportementaux, y compris les effets d'éveil et de promotion de l'activité (72). Selon des études in vitro, le modafinil et son métabolite, le modafinil sulfone, sont des inhibiteurs réversibles du CYP2C19. Par conséquent, le modafinil peut augmenter les médicaments substrats du CYP2C19, tels que la phénytoïne, le diazépam, le propranolol, l'oméprazole et le clomifène (71). Le CYP2C19 fournit également une voie auxiliaire pour certains substrats du CYP2D6, tels que les TCA (clomipramine et désipramine) et les ISRS. Les métaboliseurs pauvres du CYP2D6 prenant des médicaments, qui sont métabolisés par la voie auxiliaire du CYP2C19, peuvent augmenter le taux plasmatique des substrats du CYP2D6 (71).

3.2.4. Pitolisant

Le pitolisant est approuvé pour le traitement de la somnolence diurne excessive (EDS) chez les patients adultes atteints de narcolepsie. En tant que psychostimulant, le pitolisant est un antagoniste des récepteurs de l'histamine-3 (H3) et un agoniste inverse, qui active la libération d'histamine (73). Le pitolisant est principalement métabolisé par le CYP2D6 et légèrement par le CYP3A4 en acide 5-amino-valérique inactif, puis métabolisé par glucuronidation ou conjugaison avec la glycine (74). La principale enzyme métabolique CYP2D6 affecte la concentration plasmatique. Les mauvais métaboliseurs du CYP2D6 sont moins capables de métaboliser le pitolisant en un métabolite inactif, ils ont donc des concentrations plasmatiques plus élevées de pitolisant actif. Par conséquent, une réduction de la dose est recommandée pour les métaboliseurs pauvres du CYP2D6 (75). Selon l'étiquette du pitolisant approuvée par la FDA, pour les métaboliseurs pauvres du CYP2D6, le pitolisant doit être ajusté à une dose maximale de 17,8 mg une fois par jour après sept jours de traitement, alors que la gamme de dosage recommandée pour les métaboliseurs normaux est de 17,8 à 35,6 mg par jour (75).

3.3. Pharmacogénomique de la psychose avec schizophrénie ou trouble bipolaire

Les médicaments antipsychotiques sont utilisés pour traiter les psychoses liées à la schizophrénie et aux troubles bipolaires (76). Le mot "psychose" désigne un état qui affecte le fonctionnement du cerveau. Les patients peuvent voir et entendre des choses qui n'existent pas (hallucinations) et/ou croire des choses irréalistes (délires). La psychose peut être un symptôme physique, comme la toxicomanie, ou un trouble mental accompagné d'un stress ou d'un traumatisme extrême, comme la schizophrénie, le trouble bipolaire ou une dépression très grave (également appelée dépression psychotique). Les médicaments antipsychotiques ne guérissent pas ces troubles, mais peuvent au contraire atténuer les symptômes et améliorer la qualité de vie. Les médicaments antipsychotiques classiques sont également appelés neuroleptiques ou antipsychotiques de première génération (77). Ils ont été mis au point dans les années 1950 et restent utiles dans le traitement de nombreux symptômes de la psychose, en particulier lorsque les autres médicaments ne fonctionnent pas. Cependant, les antipsychotiques typiques

présentent un risque élevé d'effets indésirables. Les antipsychotiques atypiques sont également appelés antipsychotiques de deuxième génération. Les antipsychotiques typiques et atypiques fonctionnent comme des antagonistes de la dopamine, mais les antipsychotiques atypiques présentent une affinité plus faible pour les récepteurs de la dopamine et, au contraire, une forte affinité pour les récepteurs de la sérotonine, en particulier le récepteur 5-HT_{2A} (78). Le premier antipsychotique atypique, la clozapine, a été identifié en 1958, mais son développement et son autorisation aux États-Unis ont pris beaucoup de temps et, dans les années 1990, la clozapine est finalement apparue comme un médicament efficace contre la schizophrénie, malgré son coût élevé. Les antipsychotiques atypiques courants présentent un large spectre d'action et comprennent l'aripiprazole, l'olanzapine, la palipéridone, la rispéridone et la ziprasidone. Les récepteurs dopaminergiques sont les récepteurs couplés aux protéines G prédominants dans le système nerveux central des vertébrés et ils sont impliqués dans une variété de processus neurologiques (79). Ces processus affectent la motivation, le comportement cognitif, la mémoire et l'apprentissage, le plaisir et la coordination des mouvements volontaires. Les récepteurs dopaminergiques sont donc des cibles courantes des médicaments neuropsychiatriques et, en fait, de nombreux antipsychotiques sont des antagonistes des récepteurs dopaminergiques. De nombreux antipsychotiques atypiques inhibent les récepteurs de la sérotonine (5-HT) dans le cerveau, le récepteur 5-HT_{2A} en particulier, qui joue un rôle critique dans la schizophrénie. Les différences interindividuelles dans la réponse aux antipsychotiques sont très variables et il faut souvent plusieurs essais pour trouver le médicament qui convient le mieux. En outre, les antipsychotiques peuvent provoquer de nombreux effets indésirables, notamment la prise de poids, l'hypotension artérielle et les mouvements incontrôlables. Les antipsychotiques typiques peuvent provoquer une affection appelée dyskinésie tardive (DT) lorsqu'ils sont pris à long terme (80). La DT provoque des mouvements musculaires raides et saccadés du visage, principalement au niveau de la bouche, qu'une personne ne peut pas contrôler. La DT survient rarement lors de la prise d'antipsychotiques atypiques. Selon l'OMS, la schizophrénie est un trouble neurodéveloppemental chronique et grave, qui touche 20 millions de personnes dans le monde. L'étiologie de la schizophrénie n'est pas claire, mais des facteurs génétiques et environnementaux semblent agir ensemble (81). La pathogénie implique une variété de

systèmes de neurotransmetteurs, dont la dopamine, la noradrénaline, le glutamate, le GABA et l'acétylcholine. La schizophrénie peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes. Bien que les antipsychotiques soient un pilier du traitement de la schizophrénie, les résultats de ce traitement sont insuffisants pour de nombreux patients. Les antipsychotiques exercent leurs actions thérapeutiques en bloquant les récepteurs D2 de la dopamine sur la membrane post-synaptique du cerveau. L'héritabilité de la schizophrénie est très élevée, comme le démontrent les études de famille, de jumeaux et d'adoption. Par exemple, les études sur les jumeaux montrent que si un jumeau identique développe la schizophrénie, il y a 40 à 50 % de chances que l'autre jumeau en soit également atteint. Cependant, la recherche des "gènes de la schizophrénie" n'a pas abouti (82). En 2014, une étude d'association à l'échelle du génome a identifié 108 SNP associés à la schizophrénie, dont 83 étaient nouveaux. Sans surprise, la plupart de ces SNP sont apparus dans des gènes fortement exprimés dans le cerveau. Cependant, de manière surprenante, certains SNP associés ont été trouvés dans des gènes qui sont exprimés dans des tissus impliqués dans le système immunitaire (83). Des études d'association PGx axées sur les gènes pharmacodynamiques en psychiatrie sont en cours et devraient permettre de mieux prédire l'efficacité des médicaments et les effets indésirables potentiels.

Tableau 4 : Biomarqueurs pharmacogénomiques de la Food and Drug Administration (FDA) dans l'étiquetage des médicaments antipsychotiques.

Médicament	Classes pharmacologiques	Indication	Biomarqueur	Sections d'étiquetage
Cariprazine	Atypique	Schizophrénie Trouble bipolaire	CYP2D6	Pharmacologie clinique
Palipéridone	Atypique	Schizophrénie	CYP2D6	Pharmacologie clinique
Rispéridone	Atypique	Schizophrénie Trouble bipolaire	CYP2D6	Pharmacologie clinique
Aripiprazole	Atypique	Schizophrénie Trouble bipolaire	CYP2D6 CYP3A4	Posologie et administration, Utilisation dans des populations spécifiques, Pharmacologie clinique
Clozapine	Atypique	Schizophrénie	CYP2D6	Posologie et administration, Utilisation dans des populations spécifiques, Pharmacologie clinique

CYP2D6= Cytochrome P450 2D6; CYP3A4= Cytochrome P450 3A4.

3.3.1. Aripiprazole

L'aripiprazole est un antipsychotique atypique utilisé pour le traitement de la schizophrénie, du trouble bipolaire, du trouble dépressif majeur et du trouble de la Tourette. Deux enzymes, CYP2D6 et CYP3A4, sont les piliers de son métabolisme et de son élimination. Le tableau des biomarqueurs PGx de la FDA pour l'aripiprazole indique que les métaboliseurs pauvres du CYP2D6 doivent prendre la moitié de la dose habituelle (84). Lorsque les métaboliseurs pauvres du CYP2D6 prennent en concomitance des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, la clarithromycine et l'itraconazole), la posologie doit être ajustée à seulement un quart de la dose habituelle.

3.3.2. Clozapine

La clozapine fait partie des antipsychotiques les plus efficaces disponibles dans le traitement de la schizophrénie et, dans la schizophrénie résistante au traitement, c'est la seule option à être efficace. Les patients schizophrènes présentent un risque élevé de comportement suicidaire récurrent et la clozapine peut contribuer à réduire ce risque (85). Comparée aux antipsychotiques typiques, la clozapine est beaucoup moins susceptible de provoquer des effets secondaires extrapyramidaux, qui sont des troubles graves du mouvement, mais la clozapine n'est administrée qu'aux personnes les plus gravement malades, car le traitement à la clozapine comporte des risques importants. L'agranulocytose induite par la clozapine en est un exemple et le traitement par la clozapine nécessite une surveillance du nombre de globules blancs et de neutrophiles absolus par le biais d'exigences d'inscription à un registre informatisé (86) La clozapine est principalement métabolisée dans le foie par le CYP1A2 (87). Les enzymes CYP2D6 et CYP3A4 sont également impliquées dans le métabolisme de la clozapine. Les métaboliseurs pauvres du CYP2D6 peuvent provoquer des taux plasmatiques de clozapine plus élevés que les autres à partir des doses habituelles. Le tableau des biomarqueurs PGx de la FDA pour la clozapine indique que la dose doit être réduite pour les patients qui sont des métaboliseurs pauvres du CYP2D6.

3.3.3. Risperidone

La rispéridone, qui est un antipsychotique atypique, est le plus couramment prescrit parmi les antipsychotiques aux États-Unis (88). Elle est utilisée dans le traitement de la schizophrénie, du trouble bipolaire et de la démence sévère. L'enzyme CYP2D6 métabolise la rispéridone en un métabolite actif, la 9-hydroxyrispéridone. Cette réaction est également catalysée par le CYP3A4 dans une moindre mesure. Ainsi, les métaboliseurs pauvres du CYP2D6 présenteraient une capacité réduite à métaboliser la rispéridone et auraient un risque plus élevé d'EIM en raison d'un taux plasmatique accru de rispéridone que les métaboliseurs normaux porteurs de deux allèles actifs du CYP2D6. En revanche, les métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6 peuvent présenter une réponse moindre au traitement. Le tableau des biomarqueurs pharmacogénomiques de la rispéridone de la FDA indique que les métaboliseurs pauvres et les métaboliseurs extensifs/normaux ne présentent pas de différences significatives dans les taux d'effets indésirables. De plus, le DPWG a récemment révisé ses lignes directrices en matière de dosage : " aucune mesure n'est nécessaire " pour les métaboliseurs pauvres du CYP2D6 qui prennent de la rispéridone.

3.3.4. Thioridazine

La thioridazine est particulièrement utilisée pour les patients qui n'ont pas répondu ou ne peuvent pas tolérer d'autres antipsychotiques (89). La thioridazine a tendance à allonger l'intervalle QT de manière dose-dépendante. Les médicaments présentant ce potentiel sont associés à une tachycardie ventriculaire potentiellement mortelle, appelée "torsades de pointes". L'enzyme CYP2D6 métabolise principalement la thioridazine (90). En cas d'administration de doses standard de thioridazine, les personnes présentant des niveaux réduits d'activité du CYP2D6 peuvent provoquer des taux plus élevés de médicament dans le plasma et augmenter le risque d'arythmies cardiaques. Le tableau des biomarqueurs pharmacogénomiques de la thioridazine de la FDA indique que la thioridazine est contre-indiquée chez les patients qui présentent de faibles niveaux d'activité du CYP2D6 et en cas de co-administration avec d'autres médicaments qui inhibent le CYP2D6, comme la fluoxétine et la paroxétine, ou qui inhibent le métabolisme de la thioridazine.

3.3.5. Lithium

Le lithium est approuvé pour le traitement de la manie et des troubles bipolaires et il offre des avantages anti-suicide aux personnes sous traitement d'entretien à long terme. Les médicaments anticonvulsivants ont été développés à l'origine pour traiter les crises d'épilepsie, mais on a découvert qu'ils pouvaient également aider à contrôler les humeurs instables. Ils peuvent être utilisés comme stabilisateurs d'humeur et l'acide valproïque est un exemple d'anticonvulsivant couramment utilisé comme stabilisateur d'humeur. Les stabilisateurs de l'humeur peuvent entraîner plusieurs effets indésirables, notamment des taux sanguins trop élevés. Les crises d'épilepsie sont un dysfonctionnement du cerveau, comme la dépression majeure, les troubles anxieux et d'autres psychoses. L'épilepsie a donc des aspects psychiatriques, et certains troubles psychiatriques sont fortement associés à l'épilepsie. Les patients souffrant de troubles de l'humeur ont tendance à subir des crises des deux types - crises épileptiques et crises non épileptiques. Cette relation semble aller dans les deux sens : les troubles de l'humeur augmentent le risque de crises épileptiques et les crises épileptiques augmentent le risque de troubles de l'humeur. C'est pourquoi certains stabilisateurs de l'humeur sont également utilisés comme antiépileptiques, et ceux-ci seront décrits dans la section suivante.

3.4. Pharmacogénomique de l'épilepsie

Selon la Ligue internationale contre l'épilepsie (LICE) et le Bureau international pour l'épilepsie, l'épilepsie est définie comme "un trouble du cerveau caractérisé par une prédisposition durable à générer des crises d'épilepsie et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cette condition. La définition de l'épilepsie requiert la survenue d'au moins une crise épileptique". Caractérisée par des crises récurrentes, l'épilepsie touche 65 millions de personnes dans le monde (91). Bien que l'épilepsie puisse être contrôlée par des médicaments épileptiques, la réponse au traitement antiépileptique varie fortement d'un patient à l'autre en raison de la variation génétique des gènes responsables ou liés à l'épilepsie en termes de pharmacocinétique et de pharmacodynamique.

Tableau 5 : Biomarqueurs pharmacogénomiques de la Food and Drug Administration (FDA) dans l'étiquetage des médicaments antiépileptique.

Médicament	Classes pharmacologiques	Indication	Biomarqueur	Sections d'étiquetage
Carbamazépine	Atypique	Épilepsie	HLA-B	Avertissement encadré, avertissements, précautions
			HLA-A	Avertissements
Clobazam	Benzodiazépine	Épilepsie	CYP2C19	Posologie et administration, Utilisation dans des populations spécifiques, Pharmacologie clinique
Diazépam	Benzodiazépine	Épilepsie	CYP2C19	Pharmacologie clinique
Lacosamide	Atypique	Épilepsie	CYP2C19	Pharmacologie clinique
Oxcarbazépine	Atypique	Épilepsie	HLA-B	Avertissements et précautions
Phénytoïne	Hydantoïnes	Épilepsie	CYP2C9 CYP2C19 HLA-B	Pharmacologie clinique
Acide valproïque	Atypique	Épilepsie	POLG	Avertissement encadré, contre-indications, avertissements et précautions

CYP2C19= Cytochrome P450 2C19 ; CYP2C9= Cytochrome P450 2C9 ; POLG = Gène de l'ADN polymérase γ (POLG) mitochondrial ; HLA= Antigène de leucocyte humain (complexe majeur d'histocompatibilité humain).

3.4.1. Brivaracétame

Le brivaracetame est approuvé pour les crises partielles chez les patients âgés de quatre ans et plus (92). Il se lie à la glycoprotéine 2A de la vésicule synaptique (SV2A) avec une forte affinité. Il régule la libération des neurotransmetteurs au niveau du terminal présynaptique et réduit l'excitabilité neuronale (93). La fraction amide est hydrolysée dans le métabolisme primaire, puis le CYP2C19 la métabolise à nouveau pour former le métabolite hydroxylé (92). Les métaboliseurs intermédiaires ou pauvres du CYP2C19 sont moins capables de métaboliser le médicament, ce qui entraîne une concentration plasmatique élevée de Brivaracetam, qui peut augmenter le risque d'effets indésirables, notamment la sédation, la fatigue, les étourdissements et les nausées. Par conséquent, les patients qui sont de mauvais métaboliseurs du CYP2C19 ou les patients utilisant des inhibiteurs du CYP2C19 peuvent nécessiter une réduction de la dose (92).

3.4.2. Carbamazépine

La carbamazépine est approuvée pour les crises partielles, les crises tonico-cloniques, les schémas de crises mixtes et le contrôle de la douleur dans la névralgie du trijumeau (94). Il s'agit d'un composé tricyclique qui se lie aux canaux sodiques voltage-dépendants, ce qui bloque le déclenchement répétitif d'un potentiel d'action en réduisant les réponses polysynaptiques (95). Le blocage des canaux sodiques et du canal calcique de type L inhibe le potentiel d'action généré dans les crises d'épilepsie (95). Bien que la carbamazépine soit largement utilisée comme traitement de première intention, des effets indésirables, tels que l'hypersensibilité, surviennent chez 10 % des patients (95). Les réactions d'hypersensibilité sont principalement cutanées, allant de réactions légères, telles que l'exanthème maculopapulaire (EPM), à des réactions potentiellement mortelles, telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (95). On sait que le risque d'hypersensibilité est corrélé à des allèles spécifiques de l'antigène leucocytaire humain (HLA), tels que HLA-B et HLA-A (96). En particulier, l'allèle HLA-B*15:02, connu pour son rôle de médiateur dans l'activation des lymphocytes T cytotoxiques, contribue principalement à provoquer le SJS/TEN induit par la carbamazépine (97). Comparé à l'allèle HLA-B*15:02, l'allèle HLA-A*31:01 présente une

association plus faible avec la cause du SJS/TEN, mais il est identifié pour induire tous les phénotypes d'hypersensibilité à la carbamazépine, y compris le MPE, le DRESS et le SJS/TEN (95). Alors que HLA-B*15:02 est principalement présent en Asie du Sud-Est, HLA-A*31:01 est largement répandu dans le monde entier (95). En raison de ces effets secondaires, la FDA exige le HLA-B*15:02 pour les patients chez qui le HLA-B* peut être présent, comme les patients d'origine asiatique. Quant au HLA-A*31:01, les patients dont on sait qu'ils sont porteurs du HLA-A*31:01 doivent peser les risques et les avantages avant de commencer à prendre le médicament (94).

3.4.3. Clobazam

Le clobazam est approuvé pour le traitement d'appoint des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut (LGS) chez les patients âgés de deux ans ou plus (98). Le syndrome de Lennox-Gastaut est une épilepsie infantile complexe, rare et sévère, caractérisée par des crises multiples et simultanées, un retard cognitif et une activité lente des ondes de pointe dans l'électroencéphalogramme (EEG) (95). Le clobazam est une 1,5-benzodiazépine et un agoniste des récepteurs GABAA, qui se lie aux récepteurs GABAA postsynaptiques du cerveau, provoque une hyperpolarisation et crée un signal inhibiteur (99). Il est principalement métabolisé par le CYP3A4 et, de façon mineure, par le CYP2C19 et le CYP2B6 en un métabolite actif, le N-desméthyl clobazam (norclobazam). Le norclobazam est ensuite métabolisé en 4'-hydroxy-N-desméthylclobazam principalement par le CYP2C19 (99). Ainsi, les mauvais métaboliseurs du CYP2C19 ont un effet à long terme car les effets du norclobazam se poursuivent. De plus, il est connu que la clairance du clobazam est diminuée chez les mauvais métaboliseurs, ce qui augmente le taux de norclobazam (100). Trente-huit allèles différents du CYP2C19 ont été identifiés à ce jour, pouvant affecter l'activité de l'enzyme (101). Il est nécessaire d'ajuster la posologie pour les mauvais métaboliseurs du clobazam (98).

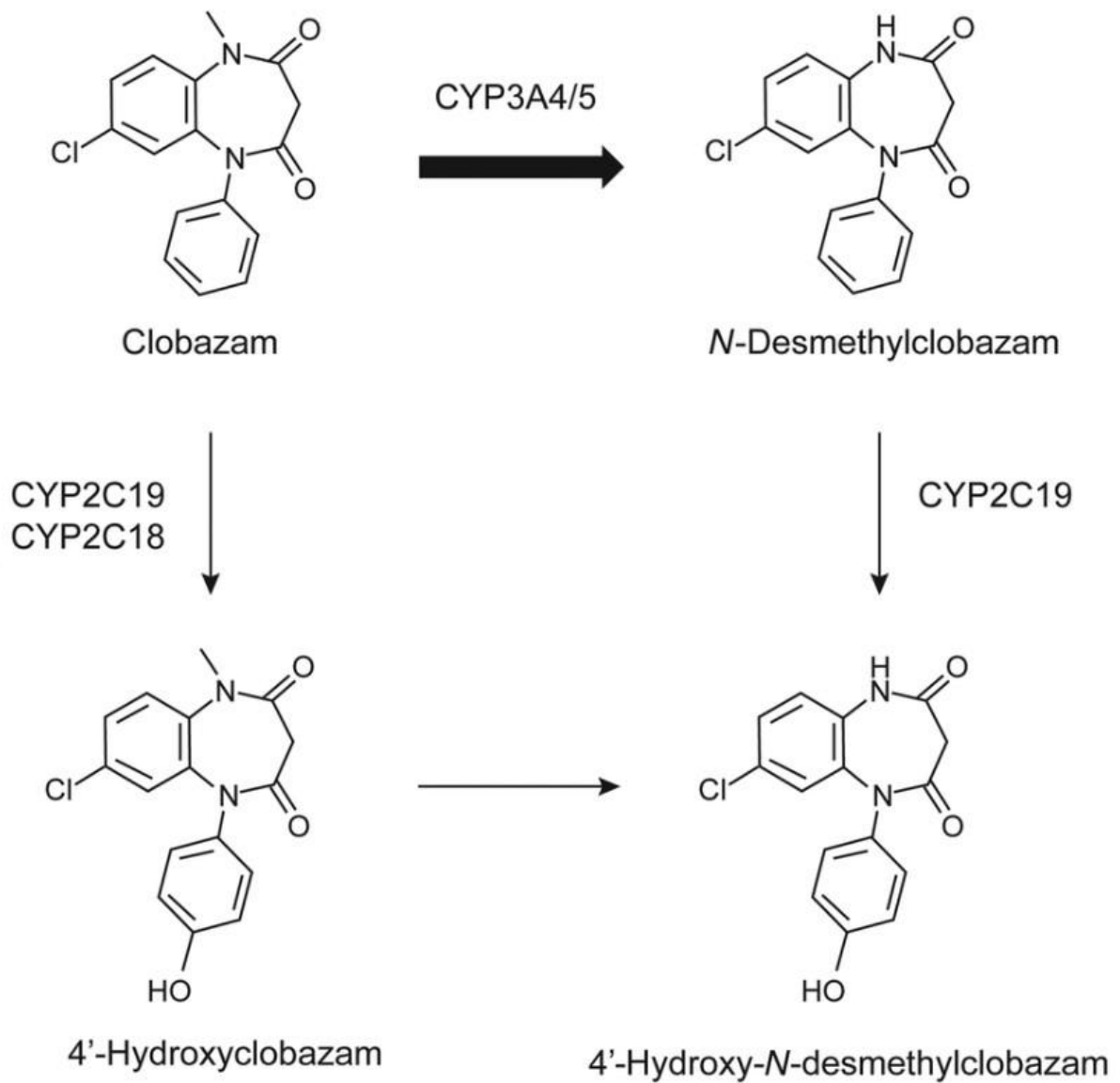


Figure 9: Principales voies métaboliques du clobazam chez l'homme.(102)

3.4.4. Diazépam

Le diazépam est approuvé pour diverses utilisations cliniques, notamment les troubles anxieux, le soulagement symptomatique de l'agitation aiguë, les tremblements, l'hallucinoïse et les spasmes des muscles squelettiques. Il est également indiqué comme traitement d'appoint des troubles convulsifs (103). C'est une benzodiazépine et un agoniste des récepteurs GABA_A, qui crée un signal inhibiteur dans le système nerveux central des vertébrés (103). Le CYP3A4 et le CYP2C19 métabolisent principalement le diazépam en un métabolite actif, le N-desméthyl-diazépam (103). Il est ensuite hydroxylé par le CYP3A4 en un autre métabolite actif, l'oxazépam (103). Les deux métabolites actifs sont principalement éliminés par glucuronidation (103). Les polymorphismes génétiques du CYP2C19 et du CYP3A4 peuvent affecter la clairance du médicament, créant une variation interindividuelle, selon la notice du gel de diazépam approuvée par la FDA (103). En revanche, l'étiquette des formulations orales de diazépam n'indique pas de relation pharmacogénomique et précise seulement qu'il existe une interaction potentiellement pertinente entre le diazépam et les composés qui inhibent certaines enzymes hépatiques (en particulier, CYP3A et CYP2C19) (103).

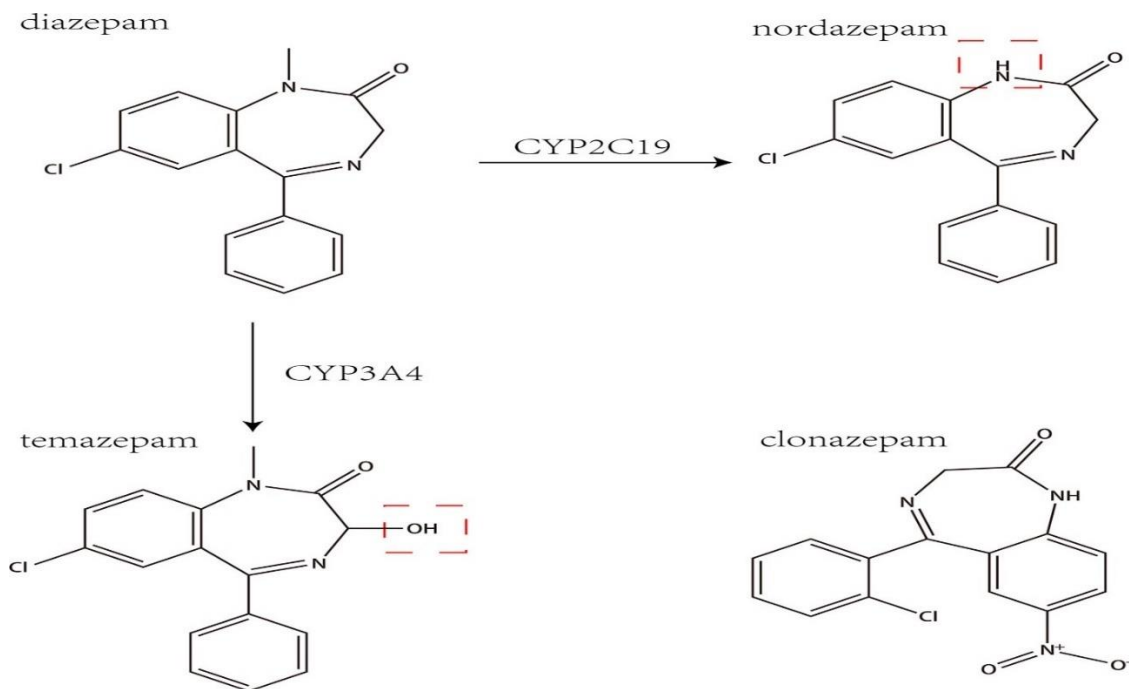


Figure 10: Voie métabolique du diazépam.(104)

3.4.5. Lacosamide

Le lacosamide est un anticonvulsivant de troisième génération, qui est approuvé pour les crises partielles chez les patients âgés de quatre ans et plus (105). En tant qu'acide aminé fonctionnalisés, le lacosamide est censé amplifier l'inactivation lente des canaux sodiques dépendant du voltage afin de stabiliser les membranes neuronales hyperexcitées et de supprimer les tirs neuronaux répétitifs (106). Les CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19 sont impliqués dans le métabolisme pour former un métabolite O-desméthyl majeur inactif (95). Parmi eux, le rôle du CYP2C19 a été largement étudié et les métaboliseurs pauvres en CYP2C19 ont une concentration plasmatique plus faible du métabolite O-desméthyle inactif et une concentration similaire de lacosamide actif. Par conséquent, les métaboliseurs pauvres et normaux du CYP2C19 ont montré des effets cliniques similaires dans la pharmacocinétique du lacosamide (105).

3.4.6. Oxcarbazépine

En tant qu'analogue structurel de la carbamazépine, l'oxcarbazépine présente un mécanisme d'action similaire à celui de la carbamazépine en bloquant les canaux sodiques dépendant du voltage (107). L'oxcarbazépine est métabolisée en son dérivé monohydroxy (MHD), qui est un métabolite actif, alors que la carbamazépine est rapidement réduite en un métabolite époxyde (108). De plus, l'oxcarbazépine inhibe les canaux calciques de type N/P et R, alors que la carbamazépine inhibe les canaux calciques de type L (107). En termes de tests PGx, comme pour la carbamazépine, les patients potentiels de l'oxcarbazépine doivent être testés pour le HLA-B*15:02 en raison du risque de SJS/TEN (79). Cependant, le test HLA-A n'est pas nécessaire, car l'oxcarbazépine est connue pour avoir moins d'effets indésirables que la carbamazépine en raison de leurs caractéristiques pharmacocinétiques distinctes (109).

3.4.7. Phénytoïne

La phénytoïne est approuvée pour le contrôle des crises tonico-cloniques (grand mal) généralisées et des crises partielles complexes ainsi que pour la prévention et le traitement des crises survenant pendant ou après une neurochirurgie (110). Elle réduit l'activité maximale des centres du tronc cérébral', responsables de la phase tonique en stabilisant l'hyperexcitabilité induite par une stimulation excessive et en réduisant la potentialisation post-tétanique au niveau des synapses (110). La phénytoïne a une marge thérapeutique étroite de concentration sérique entre 10 et 20 µg/mL (95). Si la concentration sérique dépasse la marge thérapeutique, alors les risques d'effets secondaires augmentent, d'où la nécessité d'une surveillance thérapeutique (TDM) de la phénytoïne (95). On sait que les CYP2C9 et CYP2C19 influent sur la concentration sérique de phénytoïne, car ces deux enzymes participent au métabolisme de la phénytoïne (95). Les métaboliseurs pauvres du CYP2C9 ont des taux de clairance réduits, ce qui peut augmenter le niveau sérique de la phénytoïne et accroître le risque d'effets secondaires. Comme pour la carbamazépine et l'oxcarbazépine, les porteurs de l'allèle HLA-B*15:02 présentent un risque élevé de SJS/TEN induit par la phénytoïne, et ils doivent donc éviter la phénytoïne comme alternative à la carbamazépine (110).

3.4.8. Acide valproïque

L'acide valproïque est approuvé pour la monothérapie et le traitement d'appoint des crises partielles complexes, des crises d'absence simples et complexes, et le traitement d'appoint de plusieurs types de crises incluant des crises d'absence (111). C'est un acide gras qui améliore la transmission du GABA en inhibant la réabsorption du GABA et en inhibant les canaux sodiques et calciques de type T voltage dépendant (112). L'acide valproïque est contre-indiqué chez les patients atteints de maladies mitochondriales productrices de polymérase- γ , car les mutations génétiques du gène de l'ADN polymérase γ (POLG) mitochondrial sont fortement associées à une insuffisance hépatique aiguë et au décès qui en découle (112). L'acide valproïque surexprime le gène POLG1 et modifie plusieurs gènes de mitochondries, ce qui affecte la genèse des mitochondries (112). Par conséquent, un dépistage de la mutation du gène POLG doit être effectué avant le traitement par l'acide valproïque (111). En outre, l'acide valproïque est contre-indiqué chez les patients présentant des troubles du cycle de l'urée (TUC) en raison d'un risque accru d'encéphalopathie hyperammonémique, qui peut être fatale. Par conséquent, les patients doivent être évalués pour un TUC s'ils ont des antécédents d'encéphalopathie ou de coma inexplicables, ou de vomissements cycliques et de léthargie, ou des antécédents familiaux de TUC, ou s'ils présentent des symptômes de TUC (111).

4. Transposer la pharmacogénomique à la pratique clinique

Les études pharmacogénomiques visent à améliorer le traitement individuel des médicaments psychiatriques par un génotypage préventif, qui permettrait d'ajuster les doses pour réduire le risque de surdosage et d'effets secondaires graves, ou de changer de médicament. En résumé, les preuves scientifiques à l'appui de la validité clinique des tests pharmacogénétiques sont encore insuffisantes pour la plupart des paires gène-médicament. De plus, l'utilité clinique de paires gène-médicament spécifiques n'a pas encore été clairement démontrée dans des essais cliniques en double aveugle suffisamment puissants, qui doivent être menés pour clarifier si les patients tirent un avantage substantiel d'un traitement guidé par le génotype par rapport au "traitement habituel". D'autres facteurs qui influencent la réponse au traitement, tels que la comédication, l'âge, le sexe, les symptômes/comorbidité de la maladie, le tabagisme et le régime alimentaire et, surtout, l'origine ethnique, doivent également être pris en compte et étudiés plus avant. Malgré ces limites, l'utilisation clinique des tests CYP2D6 et CYP2C19 a déjà été recommandée,(113) et des lignes directrices pour l'utilisation et la production d'informations génétiques ont été définies.(114) Les premières études de mise en œuvre utilisant les informations sur le génotype CYP2D6 et CYP2C19 dans la pratique clinique ont indiqué que les tests pharmacogénétiques étaient très bien acceptés par les médecins et les patients, qu'ils pouvaient être particulièrement bénéfiques pour les patients au métabolisme non intensif et qu'ils présentaient un grand potentiel pour l'optimisation du traitement médicamenteux en psychiatrie.(115) Récemment, l'étude Individualized Medicine : Pharmacogenetics Assessment and Clinical Treatment (IMPACT) a été lancée pour démontrer la faisabilité et l'utilité des tests pharmacogénétiques à grande échelle et faciliter la mise en œuvre de ces tests dans la pratique courante des soins de santé(116).

La mise en œuvre de la pharmacogénomique en clinique est soutenue par la création de ressources complètes telles que la base de connaissances pharmacogénomiques (PharmGKB) (<https://www.pharmgkb.org>), et de groupes d'experts internationaux qui permettent une évaluation objective et transparente des études pharmacogénétiques existantes afin d'en tirer des recommandations cliniques, comme le Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium (CPIC). En conséquence, le CPIC effectue un examen/une évaluation systématique

de la littérature complète conservée dans PharmGKB afin d'élaborer des lignes directrices gène-médicament évaluées par des pairs qui sont publiées et mises à jour périodiquement (pour plus d'informations sur les ressources pharmacogénomiques (117) (118). Ainsi, les lignes directrices du CPIC pour le dosage des antidépresseurs tricycliques et des ISRS en fonction du génotype CYP2D6 et CYP2C19,(51) ont été publiées. Ces directives fournissent des informations concrètes pour l'interprétation des tests génétiques, c'est-à-dire une liste des génotypes existants avec leurs "phénotypes (pharmacocinétiques) probables" attribués et les recommandations de dosage correspondantes ou les recommandations thérapeutiques alternatives (suggérant la sélection d'un médicament qui n'est pas principalement métabolisé par le CYP2D6). Les recommandations des groupes d'experts sont ensuite traduites par les agences réglementaires nationales ou transnationales. Ainsi, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et d'autres agences distinguent par exemple quatre catégories : "requis", "recommandé", "actionnable" et "informatif", cette classification des paires gène-médicament variant souvent entre les agences et les pays.

En résumé, il existe un très bon consensus concernant le test pharmacogénétique du CYP2D6, qui est "recommandé" pour le traitement avec des antidépresseurs tricycliques, en raison notamment du risque accru d'effets secondaires graves chez les patients ayant un statut PM. Le test du CYP2C19 est également considéré comme "particulièrement pertinent sur le plan clinique". Au-delà de la prévention des dommages, le test des deux CYP est considéré comme un moyen d'améliorer la thérapie par la sélection de médicaments alternatifs et de fournir des informations utiles pour de nombreuses autres maladies. Des agences telles que la FDA ont commencé à inclure des informations sur la pharmacogénomique dans l'étiquetage des médicaments et recommandent désormais des tests génétiques pour 25 médicaments psychiatriques.(118) Comme le souligne la déclaration sur les tests génétiques publiée par l'ISPG, les cliniciens sont encouragés à tenir compte de ces recommandations dans leurs décisions de traitement et à "se tenir au courant des modifications apportées à l'étiquetage des médicaments et aux rapports d'événements indésirables" (<https://ispg.net/genetic-testing-statement/>).

La FDA et d'autres agences "exigent" un test génétique chez les patients d'origine asiatique avant le traitement à la carbamazépine ; les porteurs de l'allèle majeur d'histocompatibilité HLA-B*15:02 ont un risque très élevé de développer le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), une maladie de peau potentiellement mortelle. Le seul autre test génétique "obligatoire" concerne les enfants et les patients adultes qui reçoivent du pimozide, un antipsychotique, afin de prévenir les effets secondaires du CYP2D6-PM.

5. Perspectives d'application des test pharmacogénomiques en psychiatrie

Le concept de PGx est connu depuis des décennies et d'innombrables études ont été réalisées, y compris des études portant spécifiquement sur la mise en œuvre des tests PGx. De Leon a écrit en 2009 que les tests PGx allaient progressivement entrer dans la routine clinique des soins psychiatriques personnalisés (119). Dix ans plus tard, la routine clinique des tests PGx dans les soins psychiatriques est loin d'être réelle. Pourtant, nous constatons de grandes différences dans les soins cliniques, qu'il s'agisse de la mise en œuvre établie des tests PGx pour certains médicaments avant la réunion de ces facteurs, ou de l'absence de mise en œuvre des tests PGx alors que ces facteurs étaient réunis. Lorsque les parties prenantes demandent plus de données, cela fonctionne apparemment comme une raison légitime pour reporter la mise en œuvre du PGx ou de la médecine personnalisée (120). L'argument selon lequel le PGx n'est "pas encore prêt", est un argument utilisé contre la mise en œuvre du PGx dans les soins cliniques. Quand le pharmacogénomique sera-t-il "suffisamment prêt" ? Les données PGx doivent être considérées comme un outil d'aide à la décision, qui doit être utilisé conjointement avec les données démographiques (par exemple, le sexe, l'âge, les antécédents familiaux), cliniques (par exemple, la fonction rénale, les médicaments concomitants) et le mode de vie (par exemple, le tabagisme), pour réaliser de bons soins cliniques (121). Nous pensons que les preuves actuelles disponibles, les recommandations posologiques correspondantes disponibles et la pertinence clinique soutiennent les tests PGx pour CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9, HLA-A et HLA-B afin de personnaliser la thérapie des médicaments psychotropes. Chaque patient commençant une nouvelle médication PGx devrait recevoir un test PGx, s'il n'a pas été exécuté auparavant (122).

CONCLUSION

Les tests de pharmacogénomique doivent être considérés comme un outil d'aide à la décision pour contribuer à la mise en œuvre réfléchie de bons soins cliniques, améliorant plutôt qu'offrant une alternative aux protocoles de traitement standard. Dans ce contexte, les marqueurs génétiques peuvent compléter les informations démographiques (par exemple, l'âge, le sexe, les antécédents familiaux), cliniques (par exemple, les médicaments concomitants) et relatives au mode de vie (par exemple, le régime alimentaire, le tabagisme) pour aider à guider les décisions de traitement. À l'heure actuelle, les données probantes publiées, les lignes directrices en matière de prescription et les étiquettes des produits appuient l'utilisation des tests PGx pour guider la sélection et la posologie des médicaments dans plusieurs contextes cliniques, en particulier pour les antidépresseurs (CYP2C19 et CYP2D6), les antipsychotiques (CYP2D6), les anticonvulsivants (CYP2C9, HLA-A et HLA-B) et l'atomoxétine (CYP2D6), un médicament contre le TDAH. Les cliniciens et les patients sont encouragés à s'informer ou à consulter un expert avant de demander un test PGx. Ceci est particulièrement important étant donné que les tests PGx ne sont actuellement pas réglementés et que de nombreux tests disponibles incluent des gènes dont la mise en œuvre clinique est peu ou pas soutenue. Les recommandations produites par ces tests pourraient conduire à des décisions inappropriées en matière de sélection et de dosage des médicaments. Il existe diverses ressources pour aider à l'interprétation et à la mise en œuvre des résultats des tests, mais ces ressources ne remplacent pas le jugement clinique. Nous pensons que les preuves de pharmacogénomique continueront d'évoluer, que les obstacles aux tests seront éliminés et que l'adoption du séquençage du génome et les initiatives de médecine de précision au niveau de la population augmenteront. Nous prévoyons donc que le test PGx deviendra un outil important en psychiatrie, atténuant le processus d'essai et d'erreur que trop de personnes endurent actuellement.

RESUMES

Résumé

Titre : pharmacogénomique : application en psychiatrie

Auteur: EL-BICHRY Mohamed

Directeur de thèse: Pr. Mustapha BOUATIA

Mots clé : Pharmacogénomique; psychiatrie; Biomarqueurs; Médecine personnalisée

Les médicaments psychotropes sont utilisés pour traiter de nombreux troubles psychiatriques et neurologiques, et sont associés à des effets indésirables parfois mortels, à des coûts d'acquisition élevés, à des exigences de surveillance strictes et à des interactions potentielles avec d'autres médicaments. En raison des risques d'effets indésirables et de la nécessité d'adhérer au traitement, des stratégies d'atténuation des risques sont mises en œuvre pour protéger les consommateurs. Une compréhension des activités des cytochrome P450, les variantes de l'antigène leucocytaire humain et le dépistage de variants dans certains gènes offrent des possibilités d'intégration de la pharmacogénomique et peuvent contribuer à l'application de la médecine personnalisée dans ce domaine. Bien que les obstacles à la mise en œuvre des tests PGx ne soient pas encore totalement résolus, la trajectoire actuelle des découvertes et des innovations dans le domaine suggère que ces obstacles seront surmontés et que les tests deviendront un outil important pour guider la sélection et la posologie des médicaments psychotropes.

Abstract

Title: Pharmacogenomics: Application in Psychiatry

Author: EL-BICHRY Mohamed

Director of the thesis: Pr. Mustapha BOUATIA

Keywords: Pharmacogenomics, Psychiatry, biomarkers, personalized medicine

Psychotropic drugs are used to treat many psychiatric and neurological disorders, and are associated with sometimes fatal adverse effects, high acquisition costs, strict monitoring requirements and potential interactions with other drugs. Due to the risk of adverse effects and the need for adherence to treatment, risk mitigation strategies are being implemented to protect consumers. An understanding of cytochrome P450 activities, human leukocyte antigen variants and screening for variants in certain genes offer opportunities for the integration of pharmacogenomics and can contribute to the application of personalised medicine in this area. Although the barriers to implementation of PGx testing are not yet fully resolved, the current trajectory of discovery and innovation in the field suggests that these barriers will be overcome and the tests will become an important tool to guide the selection and dosing of psychotropic drugs.

ملخص

العنوان: علم الصيدلة الجيني: التطبيق في الطب النفسي

المؤلف: البشري محمد

المشرف: الأستاذ بوعطية مصطفى

الكلمات الأساسية: علم الصيدلة الجيني، الطب النفسي، المؤشرات الحيوية ، الطب الشخصي

تستخدم الأدوية ذات التأثير العقلي لعلاج العديد من الاضطرابات النفسية والعصبية، وترتبط هذه الأدوية بآثار جانبية قد تهدد الحياة، بالإضافة إلى تكاليف عالية، وخضوعها لمراقبة صارمة، وإحتمالية تفاعلها مع أدوية أخرى. نظرا لهذه المخاطر والحاجة إلى الالتزام بالعلاج، يتم تنفيذ استراتيجيات للتخفيف من تلك المخاطر قصد حماية المستهلكين. يوفر فهم أنشطة السيروتوكروم P450، ومتغيرات مستضد الكريات البيضاء البشرية واكتشاف المتغيرات في جينات معينة فرصا لإدماج علم الأدوية الجيني كما يمكن أن يساهم في تطبيق الطب الشخصي في هذا المجال. على الرغم من أن العقبات التي تحول دون إنجاز اختبارات علم الأدوية الجيني لم يتم حلها بالكامل بعد، فإن المسار الحالي للاكتشافات والابتكارات في هذا المجال يشير إلى أنه سيتم التغلب على هذه الحواجز وأن الاختبار سيصبح أداة مهمة لتوجيه اختيار المكون الفعال وجرعة الأدوية.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mental health [Internet]. [cité 3 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/health-topics/mental-health>
2. Blackburn TP. Depressive disorders: Treatment failures and poor prognosis over the last 50 years. *Pharmacol Res Perspect*. juin 2019;7(3):e00472.
3. Clous E, Beerthuizen K, Ponsen KJ, Luitse J, Olf M, Goslings C. Trauma and psychiatric disorders: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg*. avr 2017;82(4):794-801.
4. Lozupone M, Seripa D, Stella E, La Montagna M, Solfrizzi V, Quaranta N, et al. Innovative biomarkers in psychiatric disorders: a major clinical challenge in psychiatry. *Expert Rev Proteomics*. 2 sept 2017;14(9):809-24.
5. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and Individualized Drug Therapy. *Annu Rev Med*. 1 févr 2006;57(1):119-37.
6. Sullivan PF, Agrawal A, Bulik CM, Andreassen OA, Børghlum AD, Breen G, et al. Psychiatric Genomics: An Update and an Agenda. *Am J Psychiatry*. janv 2018;175(1):15-27.
7. Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee WR, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics*. avr 2006;16(4):297-306.
8. Wouden CH, van Rhenen MH, Jama WOM, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM, Konta L, et al. Development of the PG x-Passport: A Panel of Actionable Germline Genetic Variants for Pre-Emptive Pharmacogenetic Testing. *Clin Pharmacol Ther*. oct 2019;106(4):866-73.
9. Research C for DE and. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. FDA [Internet]. 8 nov 2022 [cité 21 sept 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>
10. Guidelines [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://cpicpgx.org/guidelines/>

11. Ross CJD, Visscher H, Sistonen J, Brunham LR, Pussegoda K, Loo TT, et al. The Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety: A Model for Safety Pharmacology. *Thyroid*. juill 2010;20(7):681-7.
12. Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*. oct 2015;526(7573):343-50.
13. Blumenthal DK. Pharmacodynamics: Molecular Mechanisms of Drug Action. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, éditeurs. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* [Internet]. 13^e éd. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017 [cité 30 août 2022]. Disponible sur: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1162532908
14. Carvalho Henriques B, Yang EH, Lapetina D, Carr MS, Yavorsky V, Hague J, et al. How Can Drug Metabolism and Transporter Genetics Inform Psychotropic Prescribing? *Front Genet*. 8 déc 2020;11:491895.
15. Gaedigk A, Ingelman-Sundberg M, Miller NA, Leeder JS, Whirl-Carrillo M, Klein TE, et al. The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium: Incorporation of the Human Cytochrome P450 (*CYP*) Allele Nomenclature Database. *Clin Pharmacol Ther*. mars 2018;103(3):399-401.
16. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med*. févr 2017;19(2):215-23.
17. Tangamornsuksan W, Chaiyakunapruk N, Somkrua R, Lohitnavy M, Tassaneeyakul W. Relationship between the HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. sept 2013;149(9):1025-32.
18. Beitelshes AL, McLeod HL. Applying pharmacogenomics to enhance the use of biomarkers for drug effect and drug safety. *Trends Pharmacol Sci*. sept 2006;27(9):498-502.

19. Phillips KA, Liang SY, Van Bebbler S, Afable-Munsuz A, Elkin E, Haas J, et al. Challenges To The Translation Of Genomic Information Into Clinical Practice And Health Policy: Utilization, Preferences, And Economic Value. *Curr Opin Mol Ther.* juin 2008;10(3):260-6.
20. Atuah KN, Hughes D, Pirmohamed M. Clinical pharmacology: special safety considerations in drug development and pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2004;27(8):535-54.
21. Mundkur BD. Evidence Excluding Mutations, Polysomy, and Polyploidy as Possible Causes of Non-Mendelian Segregations in Saccharomyces. *Ann Mo Bot Gard.* sept 1949;36(3):259.
22. Porter KA. Effect of homologous bone marrow injections in x-irradiated rabbits. *Br J Exp Pathol.* août 1957;38(4):401-12.
23. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* mars 2001;69(3):89-95.
24. FitzGerald GA. Measure for Measure: Biomarker standards and transparency. *Sci Transl Med [Internet].* 15 juin 2016 [cité 1 sept 2022];8(343). Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aaf8590>
25. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); 2016 [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>
26. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers-A General Review. *Curr Protoc Pharmacol.* 17 mars 2017;76:9.23.1-9.23.17.
27. Cagney DN, Sul J, Huang RY, Ligon KL, Wen PY, Alexander BM. The FDA NIH Biomarkers, EndpointS, and other Tools (BEST) resource in neuro-oncology. *Neuro-Oncol.* 2 août 2018;20(9):1162-72.

28. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Sala F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Manzanares J. Biomarkers in Psychiatry: Concept, Definition, Types and Relevance to the Clinical Reality. *Front Psychiatry*. 15 mai 2020;11:432.
29. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med*. févr 2018;243(3):213-21.
30. Llerena A, Berecz R, Dorado P, de la Rubia A. QTc Interval, CYP2D6 and CYP2C9 Genotypes and Risperidone Plasma Concentrations. *J Psychopharmacol (Oxf)*. juin 2004;18(2):189-93.
31. Kalman LV, Agúndez J, Appell ML, Black JL, Bell GC, Boukouvala S, et al. Pharmacogenetic allele nomenclature: International workgroup recommendations for test result reporting. *Clin Pharmacol Ther*. févr 2016;99(2):172-85.
32. Wagner KD, Berard R, Stein MB, Wetherhold E, Carpenter DJ, Perera P, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. nov 2004;61(11):1153-62.
33. Guengerich FP. Cytochrome P450 research and The Journal of Biological Chemistry. *J Biol Chem*. févr 2019;294(5):1671-80.
34. Poolsup N, Li Wan Po A, Knight TL. Pharmacogenetics and psychopharmacotherapy. *J Clin Pharm Ther*. juin 2000;25(3):197-220.
35. Spina E, Scordo MG, D'Arrigo C. Metabolic drug interactions with new psychotropic agents. *Fundam Clin Pharmacol*. oct 2003;17(5):517-38.
36. Charlier C, Broly F, Lhermitte M, Pinto E, Ansseau M, Plomteux G. Polymorphisms in the CYP 2D6 gene: association with plasma concentrations of fluoxetine and paroxetine. *Ther Drug Monit*. déc 2003;25(6):738-42.
37. Skinner MH, Kuan HY, Pan A, Sathirakul K, Knadler MP, Gonzales CR, et al. Duloxetine is both an inhibitor and a substrate of cytochrome P4502D6 in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. mars 2003;73(3):170-7.

38. Michelson D, Read HA, Ruff DD, Witcher J, Zhang S, McCracken J. CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. févr 2007;46(2):242-51.
39. M C, G T, Ml D, Jd L. Impact of cytochrome P450 2C19 polymorphisms on citalopram/escitalopram exposure: a systematic review and meta-analysis. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. sept 2014 [cité 16 déc 2022];53(9). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25154506/>
40. Strawn JR, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Stroud CE, Cai N, et al. A randomized, placebo-controlled study of duloxetine for the treatment of children and adolescents with generalized anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. avr 2015;54(4):283-93.
41. Wehry AM, Ramsey L, Dulemba SE, Mossman SA, Strawn JR. Pharmacogenomic Testing in Child and Adolescent Psychiatry: An Evidence-Based Review. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. févr 2018;48(2):40-9.
42. Strawn JR, Delbello MP. Olanzapine for the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother*. févr 2008;9(3):467-74.
43. Lamba JK, Lin YS, Schuetz EG, Thummel KE. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Adv Drug Deliv Rev*. 18 nov 2002;54(10):1271-94.
44. Moore TR, Hill AM, Panguluri SK. Pharmacogenomics in psychiatry: implications for practice. *Recent Pat Biotechnol*. 2014;8(2):152-9.
45. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 18 sept 2003;349(12):1157-67.
46. Pharmacogenetics in pediatrics. Implications for practice - PubMed [Internet]. [cité 16 déc 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9057784/>
47. Błaszczyk B, Czuczwar SJ. Epilepsy coexisting with depression. *Pharmacol Rep PR*. oct 2016;68(5):1084-92.

48. Feighner JP. Mechanism of Action of Antidepressant Medications. *J Clin Psychiatry*. :8.
49. Mellström B, Säwe J, Bertilsson L, Sjöqvist F. Amitriptyline metabolism: Association with debrisoquin hydroxylation in nonsmokers. *Clin Pharmacol Ther*. avr 1986;39(4):369-71.
50. Steimer W, Zöpf K, von Amelunxen S, Pfeiffer H, Bachofer J, Popp J, et al. Amitriptyline or Not, That Is the Question: Pharmacogenetic Testing of CYP2D6 and CYP2C19 Identifies Patients with Low or High Risk for Side Effects in Amitriptyline Therapy. *Clin Chem*. 1 févr 2005;51(2):376-85.
51. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. mai 2013;93(5):402-8.
52. Schneider LS, Cooper TB, Severson JA, Zemplyni T, Sloane RB. Electrocardiographic changes with nortriptyline and 10-hydroxynortriptyline in elderly depressed outpatients. *J Clin Psychopharmacol*. déc 1988;8(6):402-8.
53. Suwała J, Machowska M, Wiela-Hojeńska A. Venlafaxine pharmacogenetics: a comprehensive review. *Pharmacogenomics*. juill 2019;20(11):829-45.
54. Sangkuhl K, Stingl JC, Turpeinen M, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: venlafaxine pathway. *Pharmacogenet Genomics*. janv 2014;24(1):62-72.
55. Berm E, Kok R, Hak E, Wilffert B. Relation between CYP2D6 Genotype, Phenotype and Therapeutic Drug Concentrations among Nortriptyline and Venlafaxine Users in Old Age Psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 21 avr 2016;49(05):186-90.
56. Shams MEE, Arneth B, Hiemke C, Dragicevic A, Muller MJ, Kaiser R, et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther*. oct 2006;31(5):493-502.

57. Lloret-Linares C, Daali Y, Chevret S, Nieto I, Molière F, Courtet P, et al. Exploring venlafaxine pharmacokinetic variability with a phenotyping approach, a multicentric french-swiss study (MARVEL study). *BMC Pharmacol Toxicol.* 7 nov 2017;18(1):70.
58. Taranu A, Colle R, Gressier F, El Asmar K, Becquemont L, Corruble E, et al. Should a routine genotyping of *CYP2D6* and *CYP2C19* genetic polymorphisms be recommended to predict venlafaxine efficacy in depressed patients treated in psychiatric settings? *Pharmacogenomics.* mai 2017;18(7):639-50.
59. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry.* juin 2007;164(6):942-8.
60. Moreira-Maia CR, Massuti R, Tessari L, Campani F, Akutagava-Martins GC, Cortese S, et al. Are ADHD medications under or over prescribed worldwide?: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* juin 2018;97(24):e10923.
61. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Steering Committee on Quality Improvement and Management. ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 1 nov 2011;128(5):1007-22.
62. Olson MC, Maciel A, Gariepy JF, Cullors A, Saldivar JS, Taylor D, et al. Clinical Impact of Pharmacogenetic-Guided Treatment for Patients Exhibiting Neuropsychiatric Disorders: A Randomized Controlled Trial. *Prim Care Companion CNS Disord.* 16 mars 2017;19(2).
63. Burke W, Thummel K. A Call for Accurate Pharmacogenetic Labeling: Telling It Like It Is. *JAMA Intern Med.* 1 déc 2014;174(12):1945.
64. 204325s000lbl.pdf [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/204325s000lbl.pdf
65. Bradley C. THE BEHAVIOR OF CHILDREN RECEIVING BENZEDRINE. *Am J Psychiatry.* nov 1937;94(3):577-85.

66. Castells X, Blanco-Silvente L, Cunill R. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 9 août 2018 [cité 5 sept 2022];2018(8). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007813.pub3>
67. Hodgkins P, Shaw M, McCarthy S, Sallee FR. The Pharmacology and Clinical Outcomes of Amphetamines to Treat ADHD. *CNS Drugs*. 1 mars 2012;26(3):245-68.
68. Bach MV, Coutts RT, Baker GB. Involvement of CYP2D6 in the in vitro metabolism of amphetamine, two N-alkylamphetamines and their 4-methoxylated derivatives. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst*. juill 1999;29(7):719-32.
69. Garnock-Jones KP, Keating GM. Spotlight on atomoxetine in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *CNS Drugs*. janv 2010;24(1):85-8.
70. Brown JT, Bishop JR. Atomoxetine pharmacogenetics: associations with pharmacokinetics, treatment response and tolerability. *Pharmacogenomics*. 2015;16(13):1513-20.
71. 020717s037s038lbl.pdf [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020717s037s038lbl.pdf
72. Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. juin 2008;33(7):1477-502.
73. Schwartz JC. The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *Br J Pharmacol*. juin 2011;163(4):713-21.
74. Syed YY. Pitolisant: First Global Approval. *Drugs*. sept 2016;76(13):1313-8.
75. 211150s000lbl.pdf [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211150s000lbl.pdf
76. Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull*. juin 2015;114(1):169-79.

77. Nandra KS, Agius M. THE DIFFERENCES BETWEEN TYPICAL AND ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS: THE EFFECTS ON NEUROGENESIS. 24:5.
78. Nandra KS, Agius M. THE DIFFERENCES BETWEEN TYPICAL AND ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS: THE EFFECTS ON NEUROGENESIS. 24:5.
79. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. Sibley DR, éditeur. *Pharmacol Rev.* mars 2011;63(1):182-217.
80. Salem H, Pigott T, Zhang XY, Zeni CP, Teixeira AL. Antipsychotic-induced Tardive dyskinesia: from biological basis to clinical management. *Expert Rev Neurother.* 2 sept 2017;17(9):883-94.
81. Dean K, Murray RM. Environmental risk factors for psychosis. *Dialogues Clin Neurosci.* 31 mars 2005;7(1):69-80.
82. Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JPA, Kavvoura FK, Khoury MJ, et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet.* juill 2008;40(7):827-34.
83. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature.* juill 2014;511(7510):421-7.
84. Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Klein T, Leeder JS. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. *Genet Med.* janv 2017;19(1):69-76.
85. Sreiretnakumar V, Huang E, Müller DJ. Pharmacogenetics of clozapine treatment response and side-effects in schizophrenia: an update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2 nov 2015;11(11):1709-31.
86. Correll CU, Agid O, Crespo-Facorro B, de Bartolomeis A, Fagiolini A, Seppälä N, et al. A Guideline and Checklist for Initiating and Managing Clozapine Treatment in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia. *CNS Drugs.* juill 2022;36(7):659-79.

87. Doude van Troostwijk LJA, Koopmans RP, Vermeulen HDB, Guchelaar HJ. CYP1A2 activity is an important determinant of clozapine dosage in schizophrenic patients. *Eur J Pharm Sci.* déc 2003;20(4-5):451-7.
88. Sampson S, Hosalli P, Furtado VA, Davis JM. Risperidone (depot) for schizophrenia. Cochrane Schizophrenia Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 14 avr 2016 [cité 5 sept 2022]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004161.pub2>
89. Thanacoody RH. Thioridazine: the good and the bad. *Recent Patents Anti-Infect Drug Disc.* mai 2011;6(2):92-8.
90. Dean L. Thioridazine Therapy and CYP2D6 Genotypes. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane MS, Kattman BL, et al., éditeurs. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012 [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK424018/>
91. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia.* sept 2011;52 Suppl 7:2-26.
92. 205836s005,205837s004,205838s003lbl.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/205836s005,205837s004,205838s003lbl.pdf
93. Niespodziany I, Rigo JM, Moonen G, Matagne A, Klitgaard H, Wolff C. Brivaracetam does not modulate ionotropic channels activated by glutamate, γ -aminobutyric acid, and glycine in hippocampal neurons. *Epilepsia.* nov 2017;58(11):e157-61.
94. Tegretol (carbamazepine USP). :18.
95. Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane MS, Kattman BL, et al., éditeurs. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012 [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK61999/>

96. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al. A marker for Stevens–Johnson syndrome. *Nature*. avr 2004;428(6982):486-486.
97. Balestrini S, Sisodiya SM. Pharmacogenomics in epilepsy. *Neurosci Lett*. févr 2018;667:27-39.
98. 203993s005lbl.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/203993s005lbl.pdf
99. Nakamura F, Suzuki S, Nishimura S, Yagi K, Seino M. Effects of clobazam and its active metabolite on GABA-activated currents in rat cerebral neurons in culture. *Epilepsia*. août 1996;37(8):728-35.
100. Kosaki K, Tamura K, Sato R, Samejima H, Tanigawara Y, Takahashi T. A major influence of CYP2C19 genotype on the steady-state concentration of N-desmethyloclobazam. *Brain Dev*. déc 2004;26(8):530-4.
101. Huddart R, Leeder JS, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: clobazam pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics*. avr 2018;28(4):110-5.
102. Tolbert D, Larsen F. A Comprehensive Overview of the Clinical Pharmacokinetics of Clobazam. *J Clin Pharmacol*. janv 2019;59(1):7-19.
103. 013263s094lbl.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/013263s094lbl.pdf
104. Sakai N, Ishizuka M. Impact of rat P450 genetic polymorphism on diazepam metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. nov 2009;5(11):1421-33.
105. VIMPAT® safely and effectively. :22.
106. Errington AC, Stöhr T, Heers C, Lees G. The Investigational Anticonvulsant Lacosamide Selectively Enhances Slow Inactivation of Voltage-Gated Sodium Channels. *Mol Pharmacol*. janv 2008;73(1):157-69.
107. Abou-Khalil BW. Oxcarbazepine and Carbamazepine: Expected and Unexpected Differences and Similarities. *Epilepsy Curr*. mai 2007;7(3):74-6.

108. Grant SM, Faulds D. Oxcarbazepine: A Review of its Pharmacology and Therapeutic Potential in Epilepsy, Trigeminal Neuralgia and Affective Disorders. *Drugs*. juin 1992;43(6):873-88.
109. TRILEPTAL (oxcarbazepine). :27.
110. 084349s080lbl.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/084349s080lbl.pdf
111. 018081s065_018082s048lbl.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/018081s065_018082s048lbl.pdf
112. Zhu MM, Li HL, Shi LH, Chen XP, Luo J, Zhang ZL. The pharmacogenomics of valproic acid. *J Hum Genet*. déc 2017;62(12):1009-14.
113. J K, K N, M B, Ml W, J L, I R, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* [Internet]. mai 2004 [cité 16 déc 2022];9(5). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15037866/>
114. Drozda K, Müller DJ, Bishop JR. Pharmacogenomic Testing for Neuropsychiatric Drugs: Current Status of Drug Labeling, Guidelines for Using Genetic Information, and Test Options. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. févr 2014;34(2):166-84.
115. Dj M, I K, Ac K, Ej B. Towards the implementation of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in clinical practice: update and report from a pharmacogenetic service clinic. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl* [Internet]. oct 2013 [cité 16 déc 2022];25(5). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24151801/>
116. Herbert D, Neves-Pereira M, Baidya R, Cheema S, Groleau S, Shahmirian A, et al. Genetic testing as a supporting tool in prescribing psychiatric medication: Design and protocol of the IMPACT study. *J Psychiatr Res*. janv 2018;96:265-72.

117. Jg P, Ta S, Ak T, Dj M. Pharmacogenetics and outcome with antipsychotic drugs. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. déc 2014 [cité 16 déc 2022];16(4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25733959/>
118. das DGPPN Referat Neurobiologie und Genetik, Müller DJ, Brandl EJ, Degenhardt F, Domschke K, Grabe H, et al. Pharmakogenetik in der Psychiatrie: eine Standortbestimmung. *Nervenarzt*. mars 2018;89(3):290-9.
119. de Leon J. The future (or lack of future) of personalized prescription in psychiatry. *Pharmacol Res*. févr 2009;59(2):81-9.
120. Hoeyer K. Data as promise: Reconfiguring Danish public health through personalized medicine. *Soc Stud Sci*. août 2019;49(4):531-55.
121. Bousman CA, Zierhut H, Müller DJ. Navigating the Labyrinth of Pharmacogenetic Testing: A Guide to Test Selection. *Clin Pharmacol Ther*. août 2019;106(2):309-12.
122. Baskys A. Application of pharmacogenetics in clinical practice: problems and solutions. *J Neural Transm*. janv 2019;126(1):109-13.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

ⓓ' honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

ⓓ' exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

ⓓ' être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

ⓓe ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أجدل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2023

رقم الأطروحة: 042

علم الصيدلة الجيني: التطبيق في علم النفس

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023

من طرفه

السيد محمد البشري

المزادة في : 29 شتنبر 1994 باليوسفية

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: علم الصيدلة الجيني؛ علم النفس؛ المؤشرات الحيوية؛ الطب الشخصي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة	السيد أحمد كاوزي أستاذ في طب الأطفال
مدير الأطروحة	السيد مصطفى بوعطية أستاذ في الكيمياء التحليلية
عضو	السيد جواد الحارثي أستاذ الكيمياء العلاجية
عضو	السيد ياسمينة التدلاوي أستاذة في الصيدلة السريرية