



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Communications

De l'intérêt du profilage cytochromique en psychiatrie : à propos de trois situations cliniques



Standing of cytochrome-P450 profiling in psychiatry: About three clinical situations

Pierrette Estingoy^{a,*}, Mourad Mersni^b, Asma Ben Houidi^c

^a Pôle intersectoriel de soins et de réhabilitation, centre hospitalier Saint-Jean-de-Dieu, 290, route de Vienne, 69008 Lyon, France

^b Service de médecine et de psychiatrie pénitentiaire (SMPP), centre hospitalier universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Suisse

^c Tunisie

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 6 septembre 2014

Mots clés :

Cytochrome P-450 PGP
Génotypage
Iatrogénie
Pharmacogénétique
Psychopharmacologie

Keywords:

Cytochrome P-450 PGP
Genotyping
Iatrogeny
Pharmacogenetics
Psychopharmacology

R É S U M É

La réponse positive à un médicament, et particulièrement aux psychotropes, dépend de son action biochimique, mais aussi de la réaction ou de la modulation de l'organisme receveur face à cette molécule et à ses propriétés. En effet, le métabolisme des médicaments est très fluctuant d'un individu à l'autre. Il résulte notamment des variantes génétiques du cytochrome-P450, lesquelles peuvent se traduire par des profils métaboliseurs anormalement rapides ou lents selon les molécules utilisées. Or cette variabilité individuelle concerne jusqu'à un patient sur cinq et, dans la pratique quotidienne du psychiatre, cela peut se traduire en termes d'efficacité, de tolérance, ou pire, de symptômes d'origine iatrogène. Après avoir fait une courte synthèse sur les connaissances actuelles autour de la question, l'auteur propose de l'illustrer par trois situations de pratique courante de psychiatrie avec des patients porteurs de troubles thymiques atypiques avec des symptômes évoquant les signes négatifs d'une psychose. Il apparaît alors que l'analyse de l'histoire clinico-pharmacologique permet de poser l'hypothèse d'effets secondaires dans le cas d'une variation métabolique individuelle et d'adapter un traitement efficace et bien toléré. Ces trois situations illustrent l'intérêt du génotypage individuel pour le cytochrome-P450 dans la pratique quotidienne de la psychiatrie, ou du moins, combien la prise en compte de telles variations possibles est déterminante pour justifier de nouvelles stratégies psychopharmacologiques.

© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS.

A B S T R A C T

A successful drug treatment, and particularly psychotropic medication, depends on its biochemical action. Moreover, it varies according to reaction or modulation of the target organism with this molecule and its properties. Indeed, drug metabolism is very fluctuating from one individual to another. It follows in particular genetic variants of cytochrome-P450, which may result in abnormally fast or slow metabolizers profiles depending on the molecules used. However, this individual variability relates near one for five patients, and in the daily practice of a psychiatrist, it can be translated in terms of efficacy, safety, or worse like iatrogenic symptoms. After a short summary of current knowledge on the issue, the authors propose to illustrate three situations. It is current practice for three patients with mood disorders and atypical symptoms like negative symptoms of psychosis. It appears that the analysis of clinico-pharmacological history allows the hypothesis of side effects in the case of an individual with metabolic changes before to find an effective and well-tolerated treatment. These three situations illustrate the interest of the individual genotyping for cytochrome-P450 in daily practice of psychiatry, or, at least, how the inclusion of such possible variations is critical to justify psychopharmacological new strategies.

© 2014 Published by Elsevier Masson SAS.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : docturestingoy@yahoo.fr (P. Estingoy).

*En hommage à Patrick Briant,
Psychiatre et praticien hospitalier lyonnais,
Correspondant national de la Société Médico Psychologique,
Qui a consacré sa carrière à défendre l'approche rationnelle de la
psychopharmacologie.*

1. Introduction

La réponse à un traitement médicamenteux dépend autant de son activité biologique cible, ou pharmacodynamique, qu'aux voies impliquées dans son absorption, sa distribution et son excrétion, ou pharmacocinétique. Celle-ci résulte des réactions particulières de chaque organisme face à une molécule donnée et peut être éclairée par la pharmacogénétique. En effet, cette nouvelle approche explique pourquoi le métabolisme des médicaments, très différent d'un individu à l'autre, mériterait d'être davantage investigué en psychiatrie [5].

Pour de nombreux psychotropes, l'efficacité et la tolérance dépendent des variantes génétiques du cytochrome-P450. Chez les personnes au profil dit « métaboliseur lent », les doses habituelles de neuroleptiques ou d'antipsychotiques atypiques peuvent alors générer des effets secondaires neuromusculaires ou psychiques, parfois similaires aux symptômes de la maladie, ce qui incite à augmenter les doses ou à additionner des traitements avec une situation qui empire de façon inexplicable. Il devient alors difficile de faire la différence entre un patient présentant des symptômes négatifs d'un trouble du spectre schizophrénique et un patient ayant présenté des troubles de l'humeur atypiques en surdosage médicamenteux en raison d'un métabolisme lent [4].

Si l'on tient compte de la variabilité naturelle de ce métabolisme, l'une des stratégies psychopharmacologiques déjà largement usitée à l'aveugle consiste alors à proposer une fenêtre thérapeutique avec réintroduction douce d'une médication plus adéquate. Un recours au dosage sérique des médicaments est également d'usage courant, mais celui-ci ne reflète qu'imparfaitement la réalité métabolique intracellulaire et la biodisponibilité des molécules actives.

Après avoir fait un rappel simplifié sur la réponse métabolique individuelle aux médicaments et sur le rôle particulier des cytochromes P450 sur la plupart des psychotropes, nous défendrons l'importance de mener une stratégie personnalisée en psychopharmacologie, notamment dans le cas d'une hypothèse de trouble métabolique d'origine génétique, à la lumière de trois situations cliniques de psychiatrie courante.

2. Rappels théoriques

2.1. Métabolisme des médicaments et réponse individuelle

Après absorption par l'organisme, le métabolisme des médicaments se décline classiquement selon deux étapes simplifiées par la formule suivante commune aux biotransformations des xénobiotiques : $RH \Rightarrow R-OH \Rightarrow R-OX$.

Dans la première phase se déroulent les réactions de fonctionnalisation : oxydation, réduction, hydrolyse. Dans la deuxième phase se produisent les réactions de conjugaison avec un composé endogène : glucuroconjugaison, glutathion, acétyl-conjugaison, sulfconjugaison, méthylconjugaison ou conjugaison aux acides aminés. De très nombreuses molécules enzymatiques concourent à ces mécanismes. Les cytochromes P450, principaux catalyseurs des réactions d'oxydation de la phase 1, contribuent à moduler l'impact thérapeutique des psychotropes en raison d'une grande variété d'expression interindividuelle.

Ensuite, les mécanismes d'efflux, notamment sous la dépendance de la P-Glycoprotéine (PGP), interviennent afin d'expulser

hors de la cellule de nombreuses molécules. Ce transporteur transmembranaire est présent sur les entérocytes, les cellules hépatiques, les cellules rénales, sur la barrière hémato-encéphalique. Codé par le gène *ABCB1/MDR1* pour lequel il a été décrit une cinquantaine de polymorphismes [14], il influence aussi la biodisponibilité intracellulaire des médicaments. Ainsi, une expression maximale de la PGP (trop d'expulsion) pourrait se manifester par une résistance thérapeutique tandis qu'une expression minimale de la PGP (rétention) serait responsable d'une intolérance avec effets secondaires majorés.

Enfin, la complexité de ces phénomènes vient aussi du fait qu'un médicament peut être administré, soit sous forme directement active ou soit sous forme inactive (pro-médicament) avant d'être métabolisé et éliminé (métabolite) sous forme inactive, active ou même toxique.

2.2. L'influence des CYP sur l'action des psychotropes

Les cytochromes P450 (CYP) sont des hémoprotéines microsomiales découvertes en 1963 par deux Japonais, Omurat et Sato [9]. Leur dénomination fait référence à leur propriété pigmentaire et à leur spectre d'absorption de la lumière situé à une longueur d'onde de 450 nanomètres. Localisé pour l'essentiel dans le réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes et des entérocytes de l'intestin grêle, ce groupe d'iso-enzymes catalyse l'oxydation ou la réduction de substances lipophiles endogènes ou exogènes. Transformées en molécules hydrophiles, celles-ci peuvent alors être éliminées par voie rénale.

L'implication physiologique des CYP concerne de très nombreux domaines, le métabolisme des acides gras, du cholestérol, de la vitamine D, des hormones stéroïdes, la détoxification du tabac, des polluants ou des pesticides, mais aussi la mise en jeu de la carcinogénèse. En pharmacologie, ils interviennent particulièrement dans le métabolisme de très nombreux psychotropes, lesquels peuvent à leur tour interférer comme substances inductrices ou inhibitrices des CYP et jouer un rôle important dans les interactions médicamenteuses.

Le groupe des CYP est divisé sur la base des homologies dans leurs séquences d'acides aminés, en familles (40 % d'homologie d'acides aminés) et en sous-familles (55 % d'homologie d'acides aminés). Leur codification suit une règle assez simple avec un chiffre pour les familles, suivi d'une lettre pour les sous-familles, d'un deuxième chiffre pour les iso-enzymes puis, le cas échéant, d'un astérisque et d'un chiffre pour les variantes alléliques (Tableau 1).

Pour donner une idée de l'incroyable variété de cette « superfamille » enzymatique, rappelons qu'actuellement plus de 30 iso-enzymes et plus de 350 allèles différents du CYP ont été identifiés. Ces variantes, sous contrôle monogénique, ont un mode de transmission autosomique récessif et avec une certaine variabilité de répartition inter-ethnique.

Concernant la psychopharmacologie, le polymorphisme génétique des CYP a été bien décrit pour les réactions d'oxydation catalysées par les CYP2D6, 1A2, 3A4, 2C9 ou 2C19 [8]. À lui seul, le CYP2D6 participerait au métabolisme de 25 % des médicaments couramment prescrits en psychiatrie, dont la liste est facilement accessible en ligne [12]. Son gène codant, situé sur le bras long du chromosome 22, compte de très nombreuses mutations avec 80 allèles déjà connus. Ces différents génotypes se manifestent selon

Tableau 1
Exemple du CYP2D6*4.

Les familles = 1 ^{er} chiffre (CYP 2)
Les sous-familles = lettre (CYP2 D)
Les iso-enzymes = 2 ^e chiffre (CYP2D 6)
Les variantes alléliques = * 3 ^e chiffre (CYP2D6 *4)

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/314123>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/314123>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)