Pharmacogénétique et le suivi thérapeutique des psychotropes

Journée de formation GSASA des assistantes en pharmacie
23 mai & 22 juin 2023

Dr Frederik Vandenberghe

Pharmacien clinicien FPH, Pharmacologue clinique SSPTC
Unité de Pharmacogénétique et Psychopharmacologie clinique
Département de Psychiatrie – CHUV
Hôpital de Cery
frederik.vandenberghe@chuv.ch

Médecine personnalisée en psychiatrie ?

Critères de diagnostics développés sur la base des symptômes et signes cliniques.

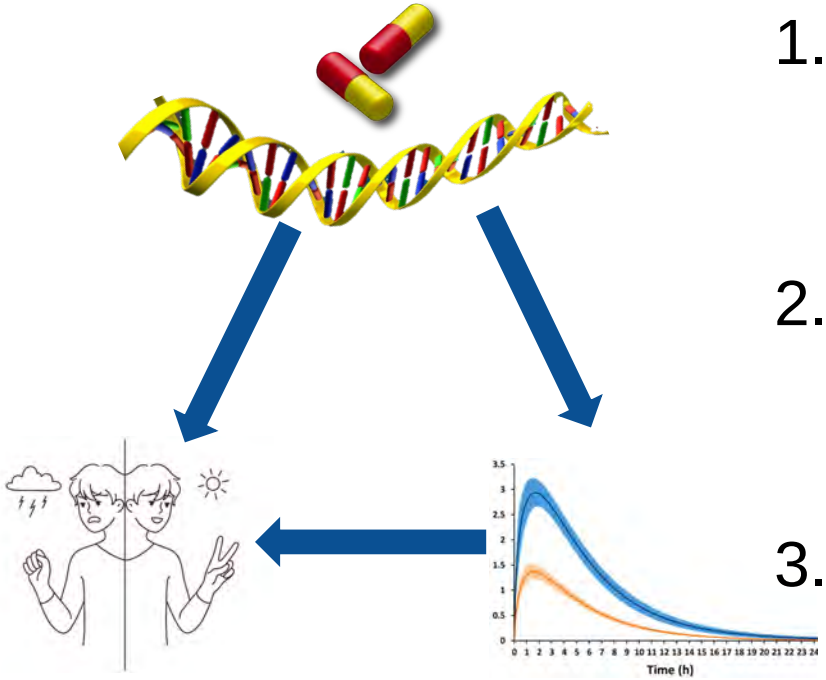
Actuellement, la physiopathologie et les éventuels biomarqueurs ne sont pas pris en compte car très pas robuste / fiable.

Variabilité en termes de réponse et effets indésirables (ex dépression)

- Taux de rémission (antidépresseur) entre 42-53%
- Taux de rémission (antidépresseur) entre 35%-45%
- Compliance inférieure à 30% après 30 jours de traitement → Effets indésirables

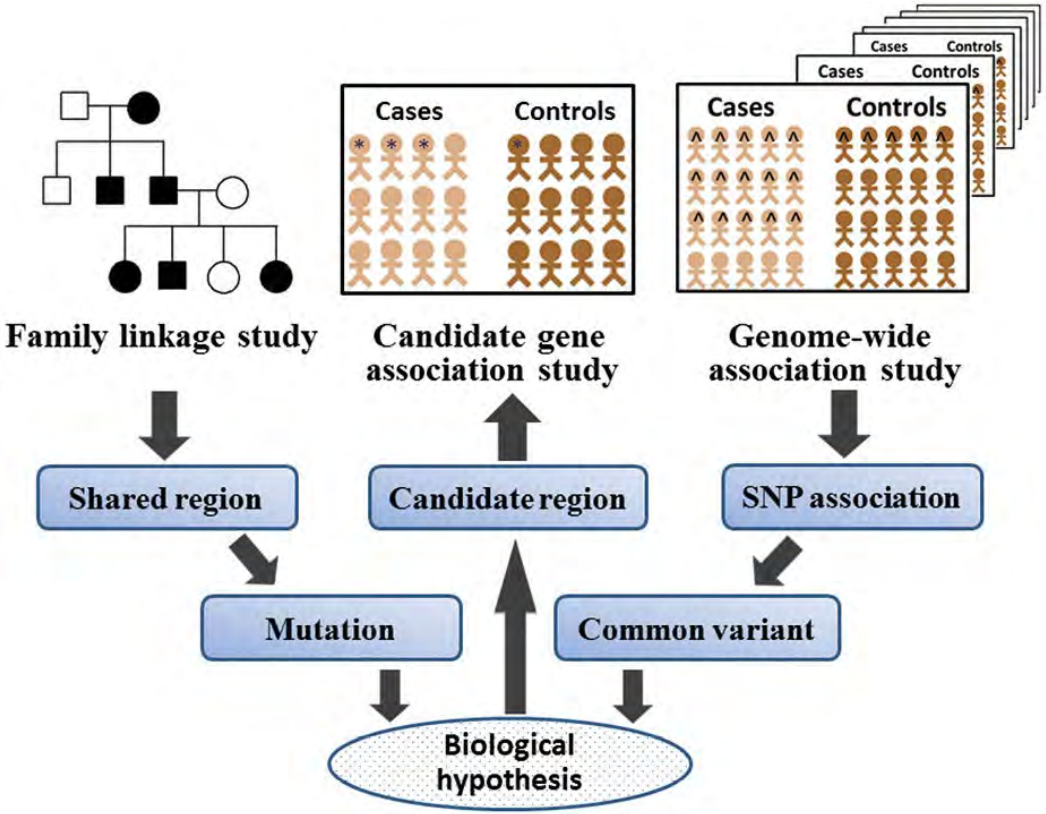
Choix du traitement basé sur le concept «*trial-and-error*»

Plan

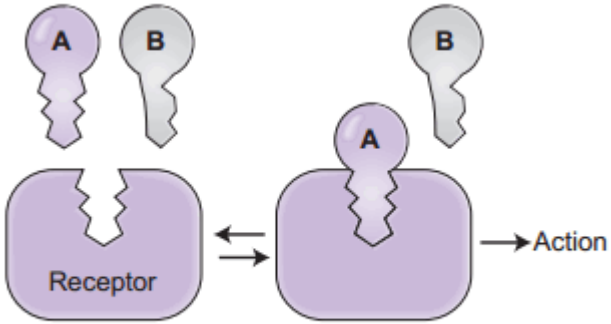


1. Variabilité génétique & pharmacodynamique
2. Variabilité génétique & pharmacocinétique
3. Monitoring thérapeutique des psychotropes

Méthodologie



*Tan, M.-S., T. Jiang, L. Tan and J.-T. Yu (2014). "Genome-wide association studies in neurology." Annals of Translational Medicine **2**(12): 8.*



Drug **A** binds to receptor
Drug **B** cannot bind to receptor

VARIABILITÉ PHARMACODYNAMIQUE

Carbamazépine et Stevens Johnson

Réactions dermatologiques rares mais sévères (nécrolyse toxique épidermique avec atteintes d'organes dans certains cas).

Risque 1 à 6 pour 10'000 chez les Caucasiens, mais estimé d'être environ 10 x plus élevé dans certains pays en Asie.

Carbamazépine et Stevens Johnson

ORIGINAL ARTICLES

Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions

Hung, Shuen-Iu[a 1]; Chung, Wen-Hung[b c 1]; Jee, Shiou-Hwa[d]; Chen, Wen-Chieh[e]; Chang, Yun-Ting[f]; Lee, Woan-Ruoh[g]; Hu, Shu-Ling[h]; Wu, Meng-Tse[i]; Chen, Gwo-Shing[j]; Wong, Tak-Wah[k]; Hsiao, Pa-Fan[l]; Chen, Wei-Hsuan[a]; Shih, Han-Yu[a]; Fang, Wu-Hsiang[a]; Wei, Chun-Yu[a]; Lou, Yi-Hui[a]; Huang, Yau-Li[b]; Lin, Juei-Jueng[m]; Chen, Yuan-Tsong[a n]

Author Information

Pharmacogenetics and Genomics 16(4):p 297-306, April 2006. | **DOI:** 10.1097/01.fpc.0000199500.46842.4a

Risque de syndrome de Stevens Johnson / nécrolyse épidermique toxique associé au **HLA-B*15:02**

FDA U.S. Food and Drug Administration — U.S. Department of Health and Human Services

FDA Home Page | Search FDA Site | FDA A-Z Index | Contact FDA

FDA News

FOR IMMEDIATE RELEASE
December 12, 2007

Media Inquiries:
Sandy Walsh, 301-827-3418
Consumer Inquiries:
888-INFO-FDA

Carbamazepine Prescribing Information to Include Recommendation of Genetic Test for Patients with Asian Ancestry

Connection of genetic information with medication use can improve safe use of product

Depuis, plus de 12 études publiées, avec des OR allant de 2504 à 17.55 dans l'ethnie Han.

Un patient d'ethnie Han n'exprime pas le HLA-B*15:02:

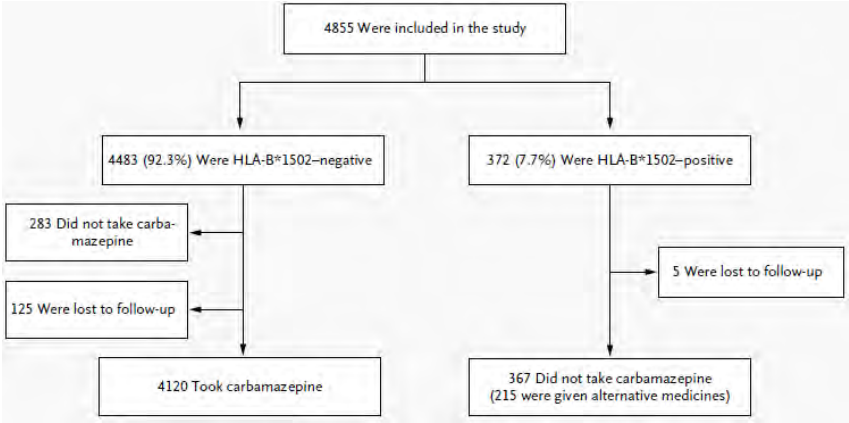
- Risque de développer un SJS est extrêmement faible (NPV de 92 à 100%)

Si patient exprime le HLA-B*15:02:

- Ne peut rien prédire (PPV de 3.37% à 93%; sensibilité de 69% à 100%)

Mullan, K. A., A. Anderson, P. T. Illing, P. Kwan, A. W. Purcell and N. A. Mifsud (2019). "HLA-associated antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions." HLA 93(6): 417-435.

Carbamazépine et HLA-B*15:02



Adverse Event	HLA-B*1502–Positive with Alternative Medication (N=215)	HLA-B*1502–Negative with Carbamazepine (N=4120)	Total
		number of events	
Mild cutaneous events			
Rash and itching	5*	206	211
Rash, itching, and blisters	1†	20	21
Rash, itching, and oral ulcers	0	14	14
Rash, itching, blisters, and oral ulcers	0	7	7
Itching, blisters, and oral ulcers	0	2	2
Blisters and oral ulcers	0	3	3
Severe cutaneous events			
Maculopapular eruption	0	3	3
Hypersensitivity syndrome	0	2	2
Urticaria	1‡	1	2
Stevens–Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis	0	0	0

En se basant sur des données historiques, on se serait attendu à 10 cas de syndrome de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique sans le screening ($p<0.001$).

Validation d'une approche pharmacogénétique préemptif *versus* réactif.

Mullan, K. A., A. Anderson, P. T. Illing, P. Kwan, A. W. Purcell and N. A. Mifsud (2019). "HLA-associated antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions." HLA 93(6): 417-435.

Carbamazépine et HLA-A*31:01

Suggère que HLA-A*31:01 est cliniquement important :

Avec une prévalence 5%, la présence du HLA-A*31:01 augmente le risque d'hypersensibilité de 26%, son absence le diminue de 3.8%.

NNG estimé à environ 83 (avec une prévalence de 5%).

NOVARTIS

Dr. med. Katharina Gasser
Chief Scientific Officer

Novartis Pharma Schweiz AG

Monbijoustrasse 118
Postfach
3001 Bern, Switzerland

Tel: +41 31 377 52 68
Fax +41 31 377 53 56
E-mail: katharina.gasser@novartis.com
www.novartispharma.ch

29. Févier 2012

Communication importante au sujet de Tégrétol® CR divitabs, comprimés, suppositoires et suspension orale (carbamazépine)

Relation entre l'allèle HLA-A*3101 et des réactions cutanées graves

Risque potentiellement accru de réactions d'hypersensibilité/cutanées graves et d'exanthème maculo-papuleux chez les personnes de certaines origines ethniques (porteuses de l'allèle HLA-A*3101)

Nouvelles recommandations pour les patients avant l'instauration d'un traitement par la carbamazépine

*Yip, V. L. and M. Pirmohamed (2017). "The HLA-A*31:01 allele: influence on carbamazepine treatment." Pharmgenomics Pers Med 10: 29-38. 7 McCormack, M., et al (2011). "HLA-A*3101 and Carbamazepine-Induced Hypersensitivity Reactions in Europeans." New England Journal of Medicine 364(12): 1134-1143.*

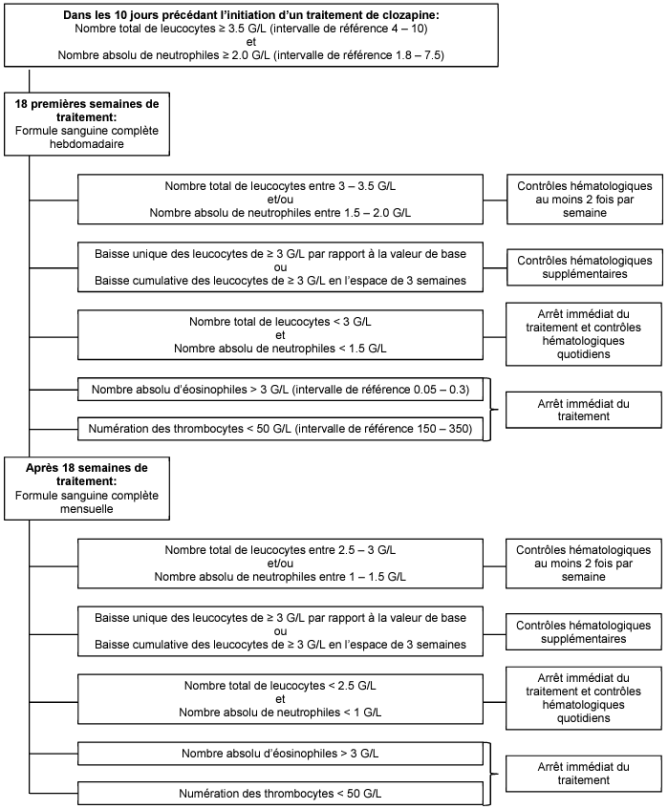
Clozapine et suivi hématologique

Numérisation des neutrophiles/leucocytes obligatoire lors d'un traitement de clozapine.

Effet indésirable non dose dépendant et difficile à prédire, touche environ 1% des patients.

Indépendamment des stratégies de suivi (US, UK, Europe), il est nécessaire de suivre 5000 patients pour éviter un décès.

Approche pas «*cost effective*» & limite l'utilisation de cette molécule.



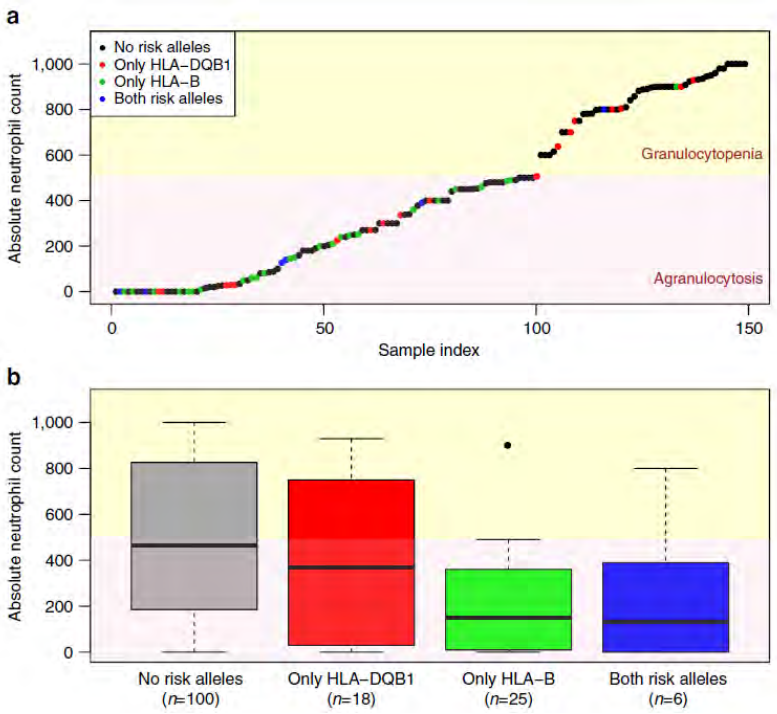
Girardin, F. R., A. Poncet, M. Blondon, V. Rollason, N. Vernaz, Y. Chalandon, P. Dayer and C. Combescure (2014). "Monitoring white blood cell count in adult patients with schizophrenia who are taking clozapine: a cost-effectiveness analysis." Lancet Psychiatry 1(1): 55-62.

Clozapine et agranulocytose/granulocytopénie

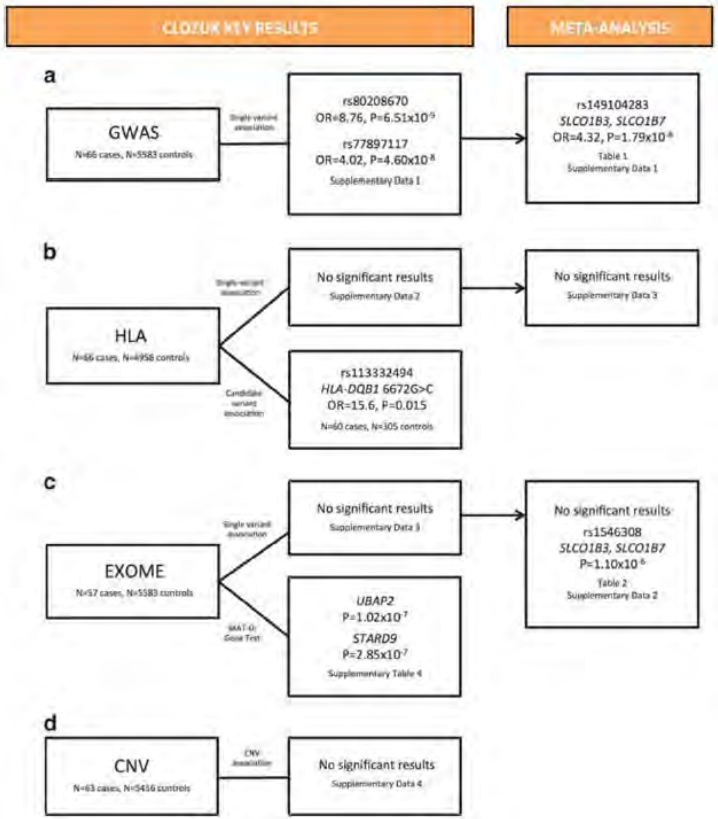
Genome-wide genotyping plus exome sequencing:

- HLA-DQB1 (126Q)
  - P=4.7 10^{-14}, OR=0.19
- HLA-B (158T)
  - P=6.4 10^{-10}, OR=3.3

Validation de l'hypothèse immunologique ?



Clozapine et agranulocytose/granulocytopénie



Réplication du HLA-DQB1 (126Q) OR = 15.6, P = 0.015)

Identification d'un nouveau marqueur rs149104283 (OR = 4.32, P = 1.79×10^{-8}) situé entre les genes *SLCO1B3* et *SLCO1B7* → transporteur hépatique, impliqué également dans les myopathies induites par simvastatine et neuropénie par docetaxel.

Identification de nouveaux mécanismes ?

Legge, S. E, et al. (2017). "Genome-wide common and rare variant analysis provides novel insights into clozapine-associated neutropenia." Mol Psychiatry 22(10): 1502-1508.

Antipsychotiques et Eis métaboliques

Pas tous les antipsychotiques similaires.

Prise de poids, en général :

1. aripiprazole, (amisulpride)
2. quétiapine, rispéridone
3. olanzapine, clozapine

Plusieurs mécanismes tels que

- Effet antihistaminergique
  - Sédation, ↑ de l'appétit
- Effet sérotoninergique
  - ↑ de l'appétit
- Effet anticholinergique
  - Soif
- Effet noradrénergique, alpha1 adrénergique
  - ↓ métabolisme lipidique

		Historique familial et personnel (a)	Poids, IMC (b)	Tour de taille	Tension artérielle	Glycémie (c)	Profil lipidique (c) (d)
1e année	Avant ttt	X	X	X	X	X	X
	1 mois		X	X		X	X
	2 mois		X	X			
	3 mois		X	X	X	X	X
	6 mois		X	X			
	1 an	X	X	X	X	X	X
1 x an		X	X	X	X	X	X

(a) historique familial et personnel sur : obésité, diabète, dyslipidémie, hypertension ou problèmes cardiovasculaires, consommation de tabac, (b) IMC = indice de masse corporelle = poids (en kg) : taille^2 (en m^2), (c) à jeun, (d) Profil lipidique : cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides

Burschinski, A., et al. (2023). "Metabolic side effects in persons with schizophrenia during mid- to long-term treatment with antipsychotics: a network meta-analysis of randomized controlled trials." World Psychiatry 22(1): 116-128.

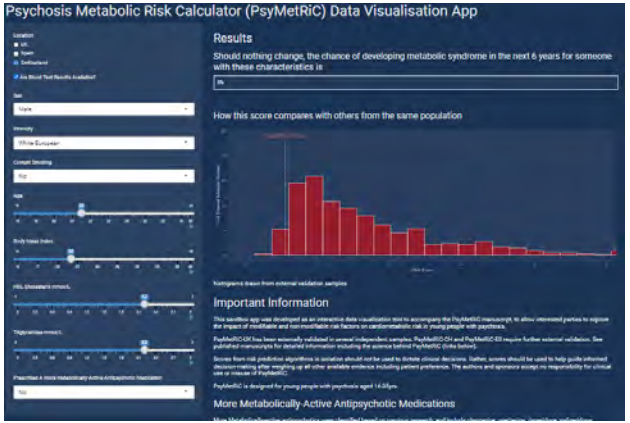
Eis métaboliques et génétique

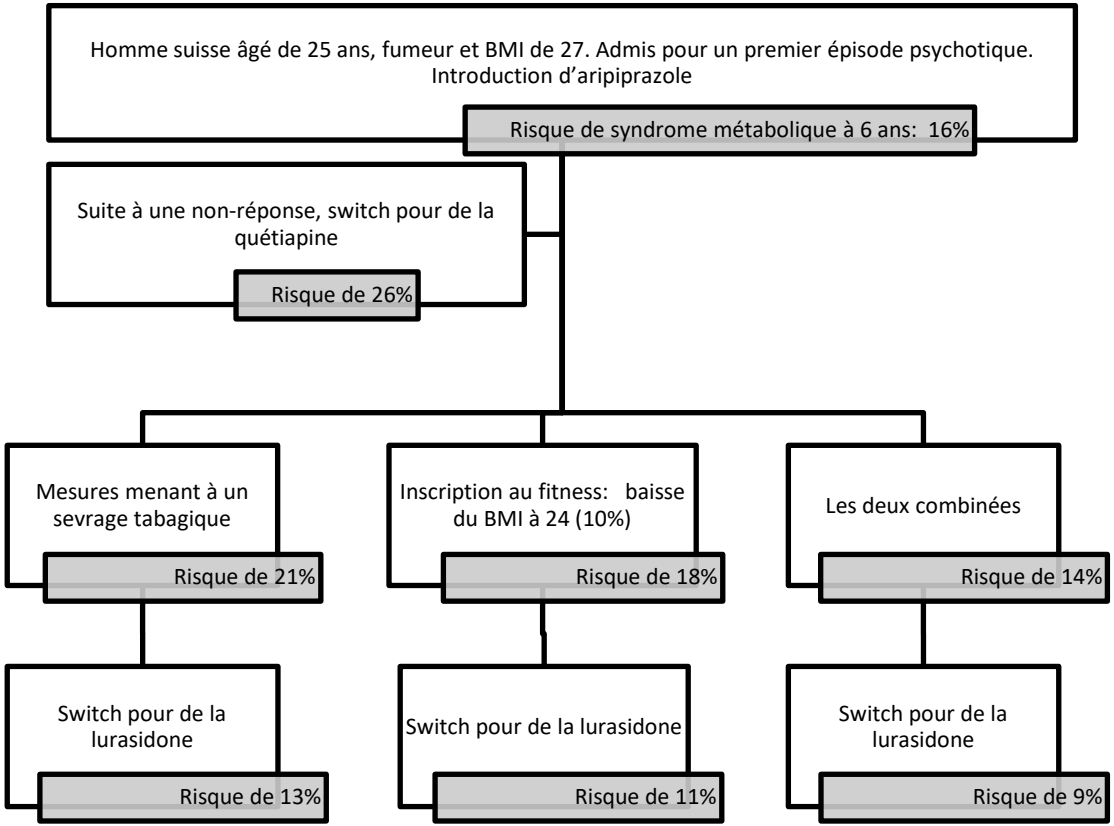
Study (First Author, Year)	Genes (SNPs) Included in Meta-Analysis	*n*	Length (wk)	Age	% Male	% Caucasian	Diagnoses	%FE, Drug-Naïve	APs	Outcome Variables
Basile 2001[71]	*HTR2C* (rs6318), *ADRB3* (rs4994), *TNF* (rs1800629), *HTR2A* (rs6313, rs6314)	80	6	33.1±8.4	65	72	SCZ	NR	CLZ	Weight change
Basile 2002[72]	*HTR2C* (rs3813929)	80	6	NR	65	72	SCZ	NR	CLZ	Weight change
Bishop 2006[73]	*GNB3* (rs5443)	42	6	36.0±8.7	81	NR	SCZ	50%	OLZ	% Weight change
Brandl 2012[74]	*LEP* (rs7799039) *LEPR* (rs1137101)	181	6 to 14	35.9±10.9	65	70	SCZ, SZA	NR	Various APs	% Weight change
Calarge 2009[75]	*LEP* (rs7799039)	74	2 y	11.7±2.9	91	84	Various diagnoses	NR	RIS	BMI change
Chowdhury 2012[76]	*MC4R* (rs17782313)	224	6 to 14	35.6±10.5	67	70	SCZ, SZA	NR	Various APs	% Weight change
Czerwensky 2013[77]	*MC4R* (rs17782313)	173	4	39.3±14.7	37	NR	Various diagnoses	28%	Various APs	BMI change Weight change
Czerwensky 2013[78]	*MC4R* (rs489693)	169	4	39.3±14.7	37	NR	Various diagnoses	28%	Various APs	BMI change Weight change
Ellingrod 2005[79]	*HTR2C* (rs3813929)	42	6	NR	81	100	SCZ	NR	OLZ	>10% Weight gain
Ellingrod 2007[80]	*LEP* (rs7799039) *LEPR* (rs1137101)	37	6	37.0±8.4	81	NR	SCZ	NR	OLZ	BMI change
Fernandez 2010[81]	*LEP* (rs7799039) *LEPR* (rs1137101)	56	14	39.1±9.0	79	NR	SCZ	NR	CLZ	Weight change, BMI change
Godlewska 2009[36]	*HTR2C* (rs3813929, rs518147)	107	6	29.3±10.0	50	100	SCZ	34	OLZ	% BMI change, ≥10% BMI gain
Herken 2009[82]	*PPARG* (rs1801282)	95	6	34.4±13.0	52	100	SCZ	NR	OLZ	Weight change BMI change
Hoekstra 2010[83]	*HTR2C* (rs3813929)	32	8	8.7±2.8	88	NR	PDD	NR	RIS	Weight change BMI change
Hong 2001[84]	*HTR2A* (rs6313) *HTR2C* (rs6318) *HTR6* (T267C)	93	17	37.1±8.2	65	0 (100% Asian)	SCZ	0	CLZ	Weight change
Hong 2010[85]	*ANKK1* (rs1800497) *DRD2* (rs1799978, rs7131056, rs6275, rs2242591)	479	4 y	47.2±13.2	61	0 (100% Asian)	SCZ	NR	CLZ, OLZ, RIS	≥7% weight gain

SNPs dans les genes *ADRA2A* (Adrenoceptor Alpha-2A), *DRD2* (Dopamine Receptor D2), *HTR2C* (5-Hydroxytryptamine Receptor 2C) et *MC4R* (Melanocortin-4 Receptor) semblent avoir une taille d'effet plus important.

Zhang, J. P., T. Lencz, R. X. Zhang, M. Nitta, L. Maayan, M. John, D. G. Robinson, W. W. Fleischhacker, R. S. Kahn, R. A. Ophoff, J. M. Kane, A. K. Malhotra and C. U. Correll (2016). "Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis." Schizophr Bull 42(6): 1418-1437.

Psychosis metabolic risk calculator

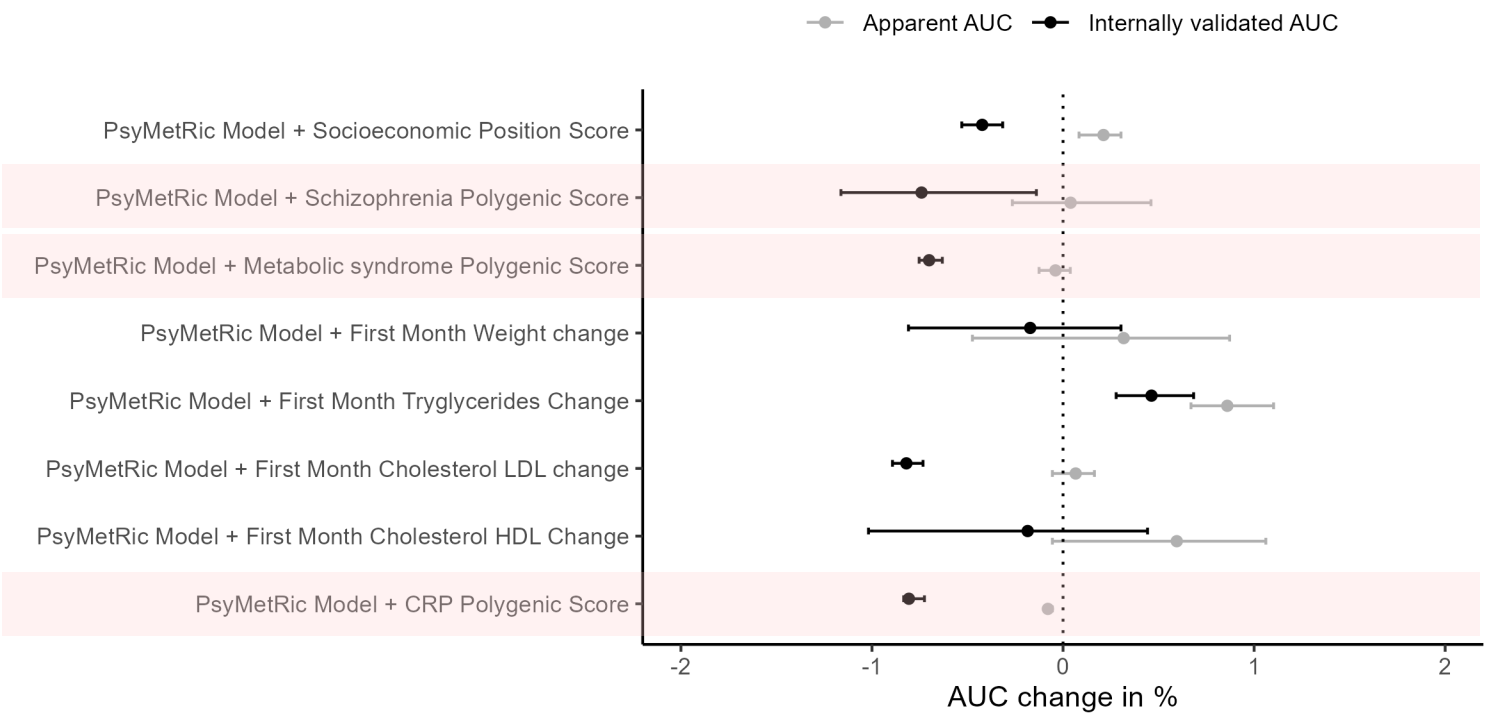




https://psymetric.shinyapps.io/psymetric/

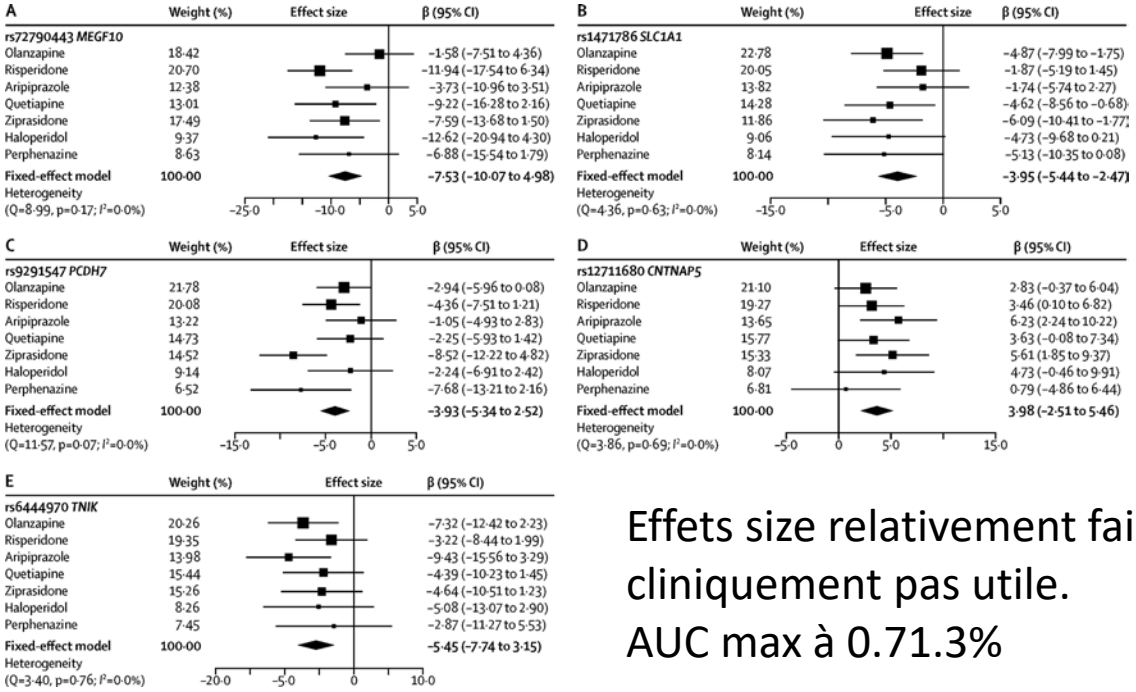
Perry, B. I., F. Vandenberghe, N. Garrido-Torres et al (2022). "The psychosis metabolic risk calculator (PsyMetRiC) for young people with psychosis: International external validation and site-specific recalibration in two independent European samples." The Lancet Regional Health - Europe 22: 100493.

PsyMetRiC + génétique



GWAS et réponse antipsychotique

Analyse sur 2413 patients puis validation sur 1379 patients.



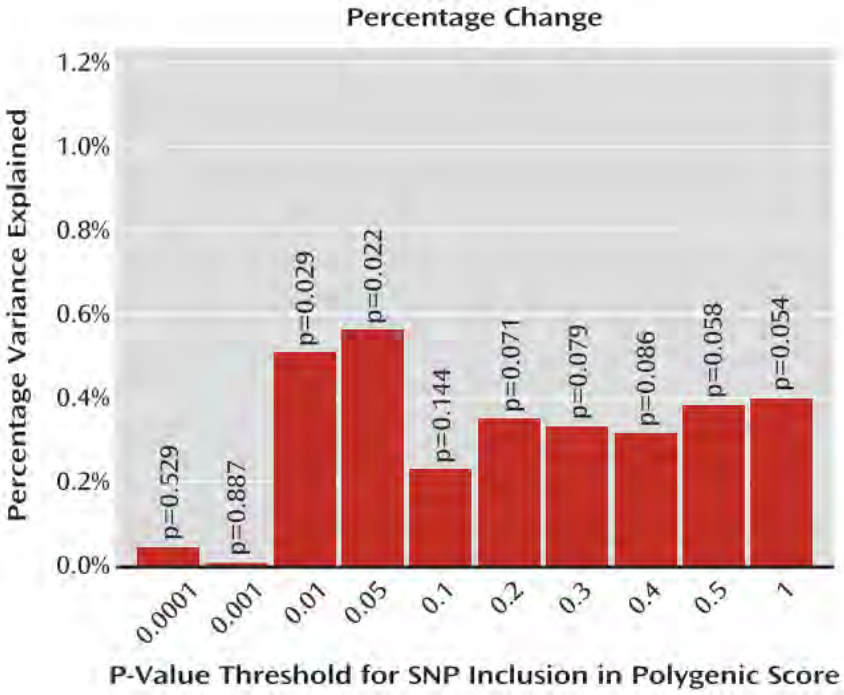
Effets size relativement faible (env 5), cliniquement pas utile.

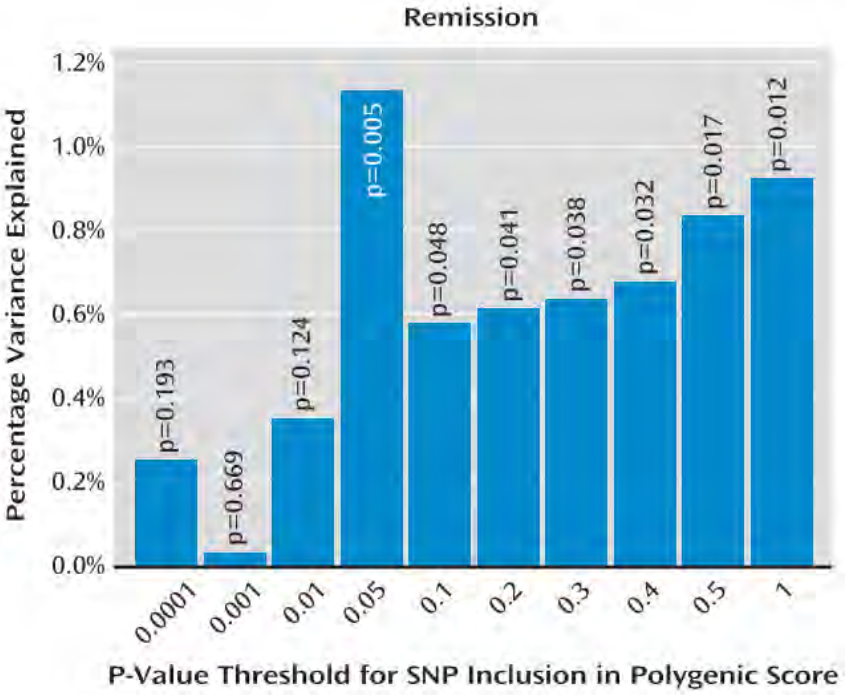
AUC max à 0.71.3%

Yu, H., et al (2018). "Five novel loci associated with antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia: a genome-wide association study." Lancet Psychiatry 5(4): 327-338.

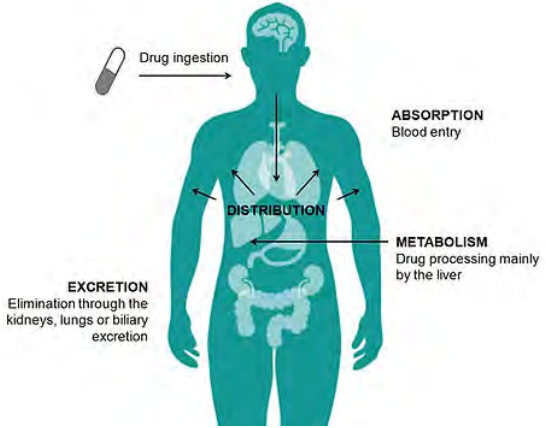
Réponse thérapeutique et antidépresseur

Scores polygéniques incluant 46 à 156’601 SNPs.



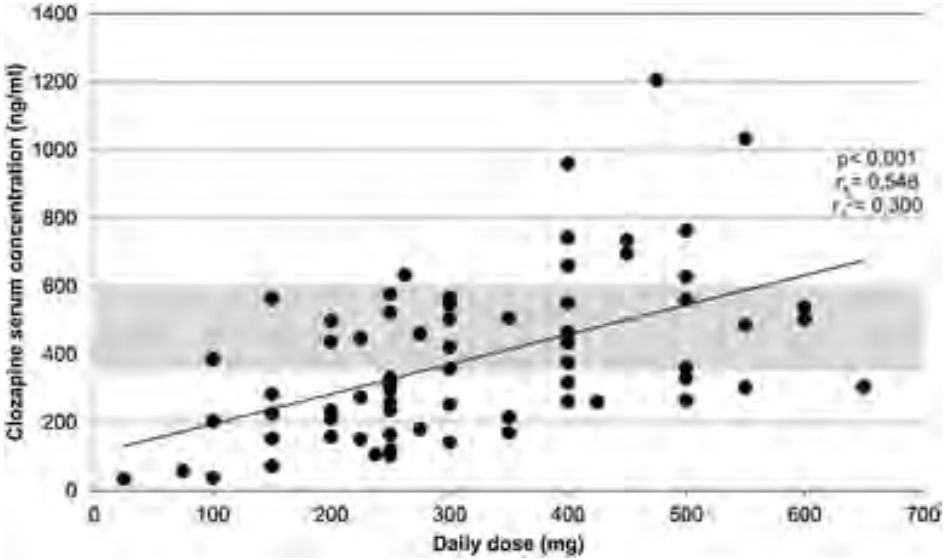


Investigators, G., M. Investigators and S. D. Investigators (2013). "Common genetic variation and antidepressant efficacy in major depressive disorder: a meta-analysis of three genome-wide pharmacogenetic studies." Am J Psychiatry 170(2): 207-217.



VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE & PHARMACOCINÉTIQUE

Relation dose – taux



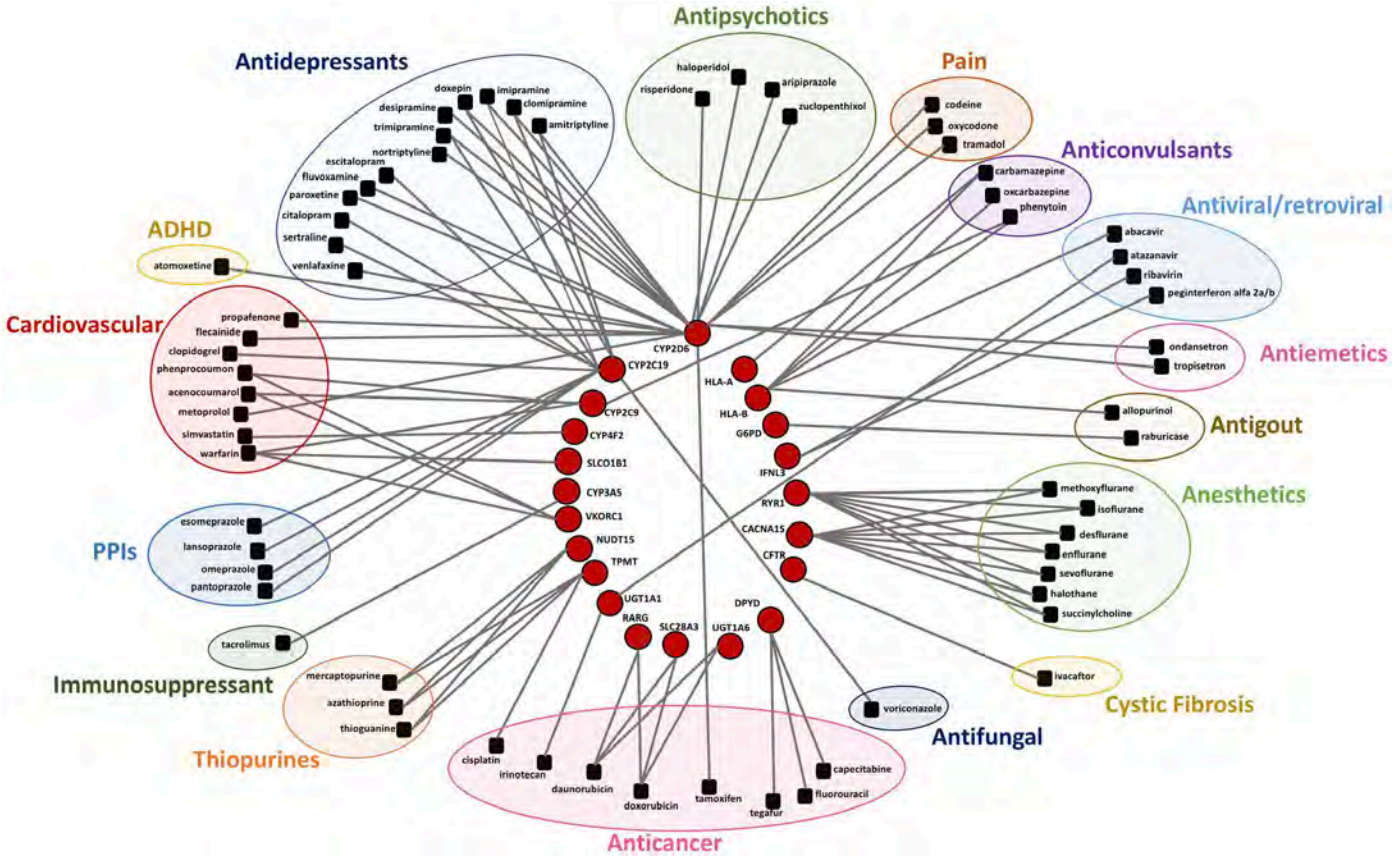
Variabilité inter-individuelle importante

Variabilité intra-individuelle généralement de < 20%

Doit prendre en compte la dispersion des données (par ex moyenne +/- 2SD)

(Wohkittel, Gerlach et al. 2016)

Pharmacocinétique et voies métaboliques

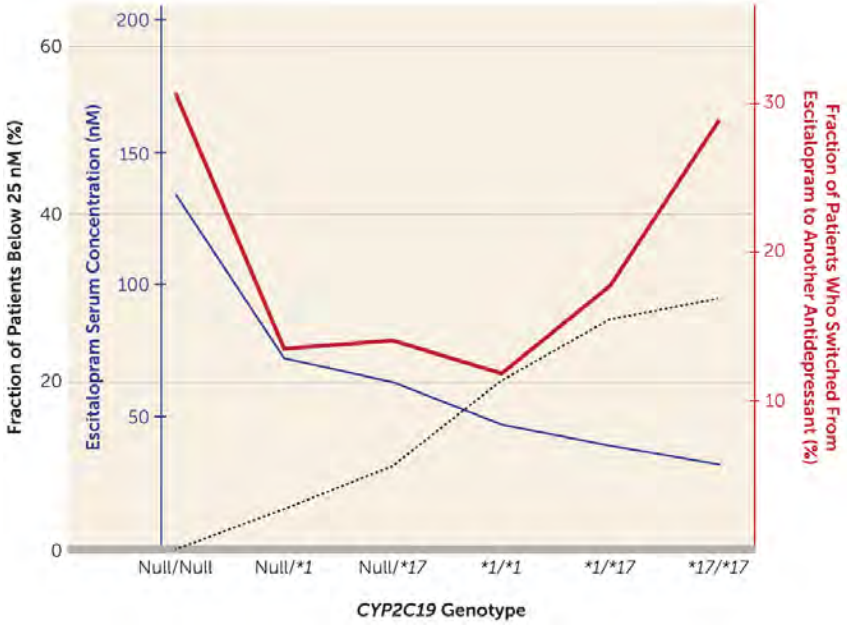


Bousman, C. A., H. Zierhut and D. J. Müller (2019). "Navigating the Labyrinth of Pharmacogenetic Testing: A Guide to Test Selection." Clin Pharmacol Ther 106(2): 309-312.

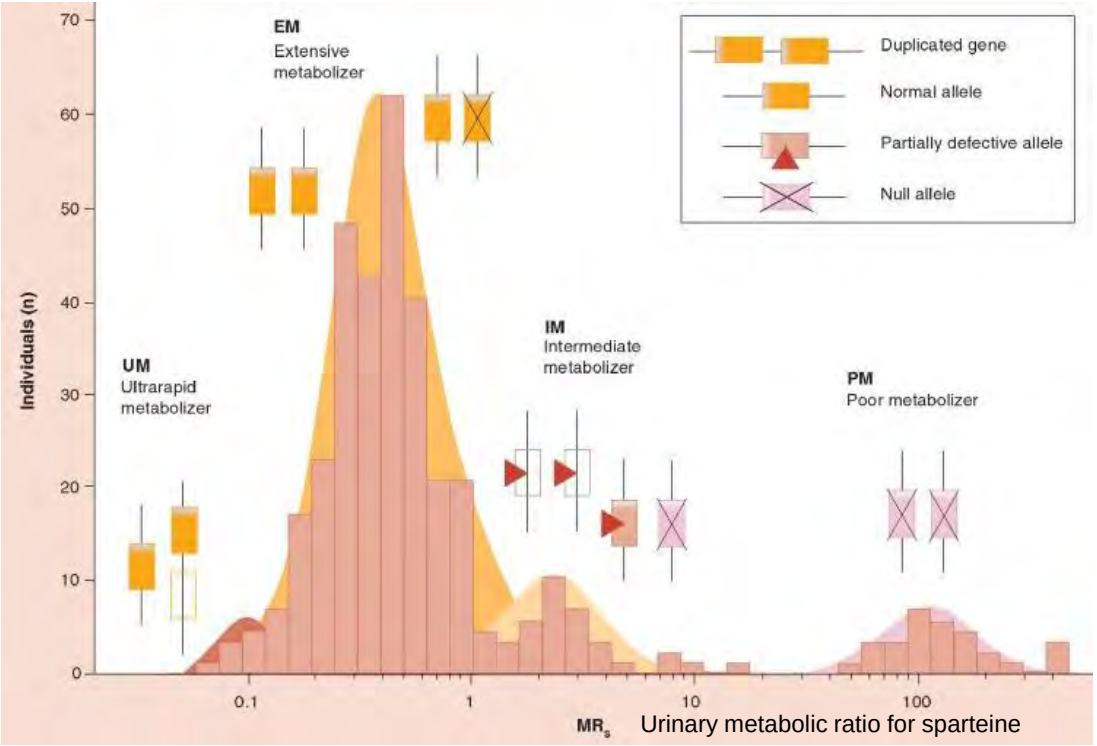
Escitalopram et CYP2C19

2087 patients (4228 taux)

Association entre les génotypes du CYP2C19, les taux et l'échec thérapeutique



CYP2D6 & génétique

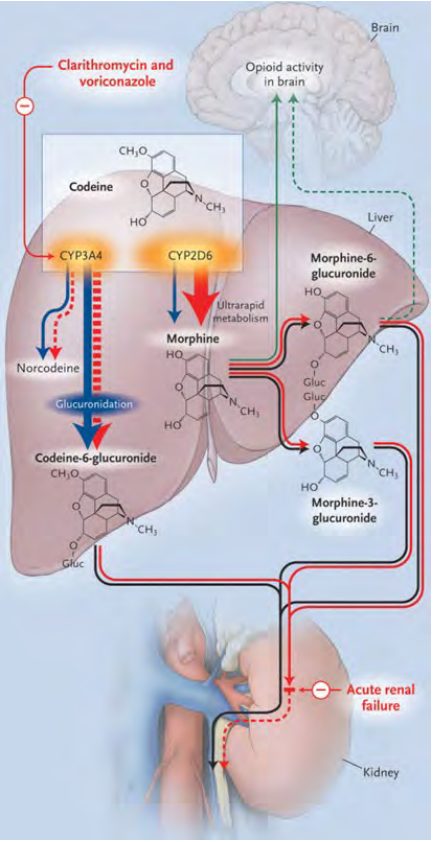


Urinary metabolic ratio for sparteine

Ultra-rapid	Extreme metabolic activity, which may result in poor efficacy and therapeutic failure of the drug
Extensive	Normal to high metabolic activity
Intermediate	Impaired or slow metabolic activity
Poor	Low to absent metabolic activity, which may result in a higher risk of toxicity

Saladores, P. H., J. C. Precht, W. Schroth, H. Brauch and M. Schwab (2013). "Impact of metabolizing enzymes on drug response of endocrine therapy in breast cancer." Expert Rev Mol Diagn 13(4): 349-365.

Codéine et CYP2D6



Case Report

Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfe
neonate of a codeine-prescribed mother

Gideon Koren, James Cairns, David Chitayat, Andrea Gaedigk, Steven J Leeder

BRIEF REPORT

Codeine Intoxication Associated with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism

Yvan Gasche, M.D., Youssef Daali, Pharm.D., Ph.D., Marc Fathi, Ph.D., Alberto Chiappe, Silvia Cottini, M.D., Pierre Dayer, M.D., and Jules Desmeules, M.D.

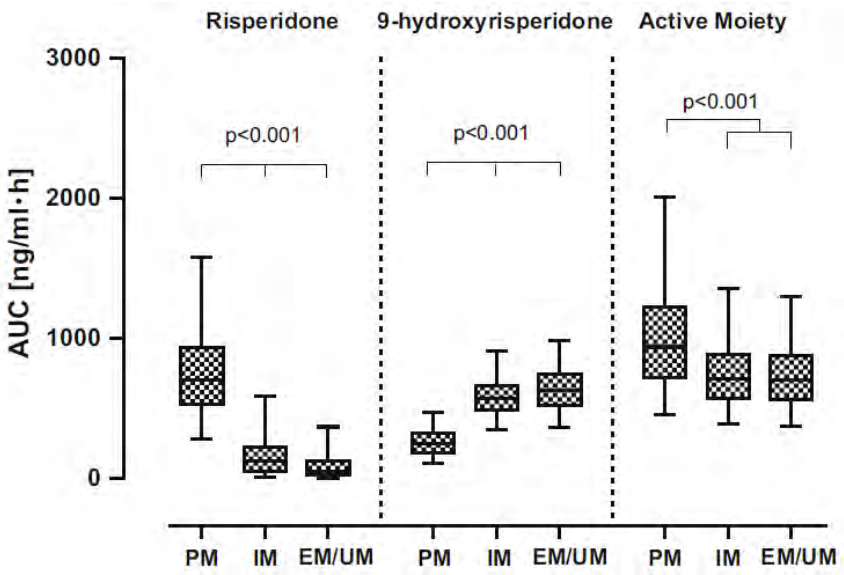
WARNING: ADDICTION, ABUSE, AND MISUSE; RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGY (REMS); LIFE-THREATENING RESPIRATORY DEPRESSION; ACCIDENTAL INGESTION; ULTRA-RAPID METABOLISM OF CODEINE AND OTHER RISK FACTORS FOR LIFE-THREATENING RESPIRATORY DEPRESSION IN CHILDREN; NEONATAL OPIOID WITHDRAWAL SYNDROME; INTERACTIONS WITH DRUGS AFFECTING CYTOCHROME P450 ISOENZYMES; and RISKS FROM CONCOMITANT USE WITH BENZODIAZEPINES OR OTHER CNS DEPRESSANTS

FDA U.S. Food and Drug Administration Protecting and Promoting *Your* Health — Drug Safety Communications

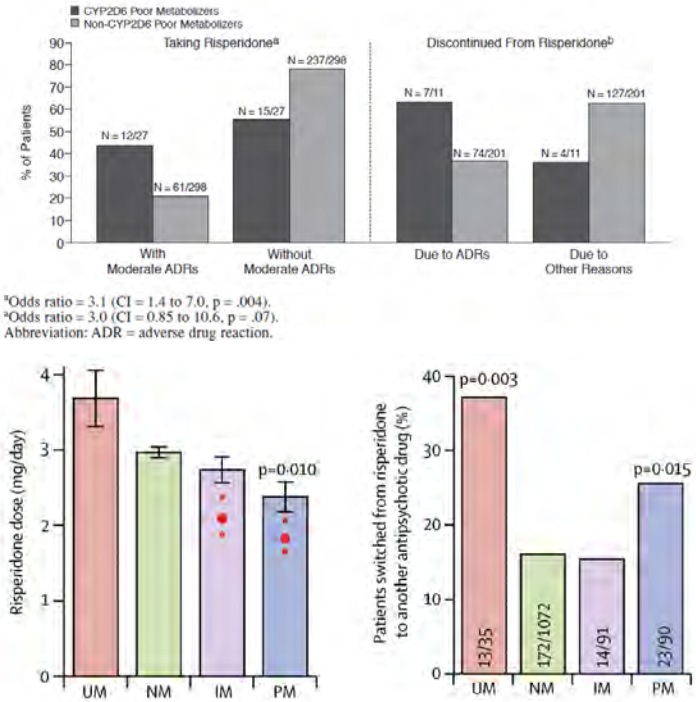
FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women

Rispéridone, palipéridone et CYP2D6

Effet sur les taux

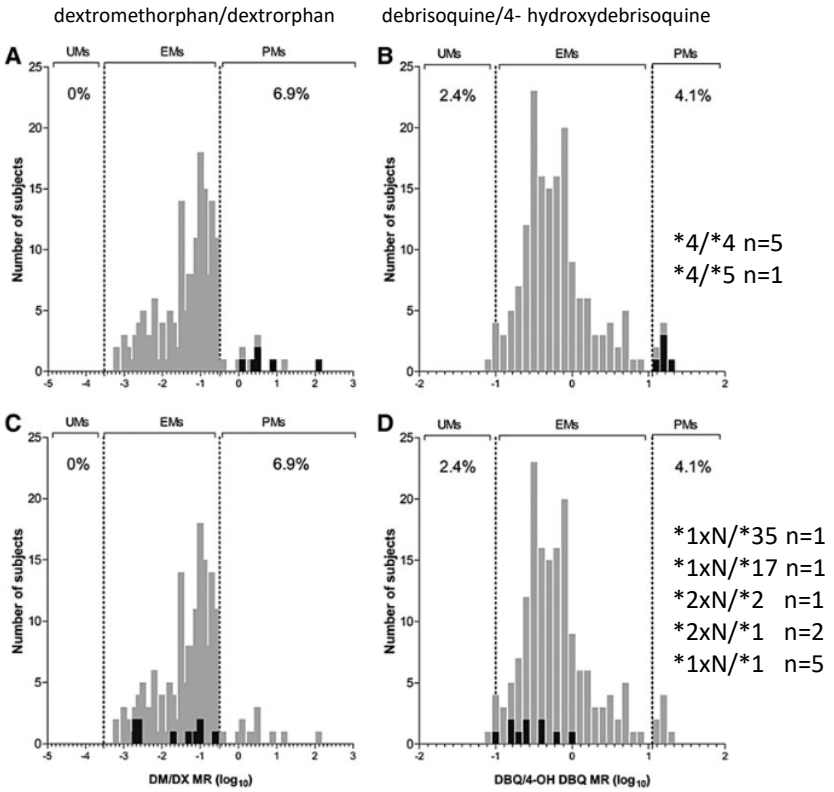


Impact clinique



Vandenberghe, F. et al.. "Genetics-Based Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Risperidone in a Psychiatric Cohort." Clin Pharmacokinet 54(12): 1259-1272. de Leon, J. et al.. "The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation." J Clin Psychiatry 66(1): 15-27. / Jukic, M. M., R. L. Smith, T. Haslemo, E. Molden and M. Ingelman-Sundberg (2019). "Effect of CYP2D6 genotype on exposure and efficacy of risperidone and aripiprazole: a retrospective, cohort study." The Lancet Psychiatry 6(5): 418-426.

Problématique des UMs



Seul 10% à 40% des Ums correctement prédit par la génétique.

Pas de cut-off (antimode) précis entre UM et EM.

Test génétique pour un métabolisme ultra-rapide à une faible sensibilité.

Découverte de nouvelles allèles, par ex. -1584G qui se situe dans le promoteur du gène → augmente son activité.

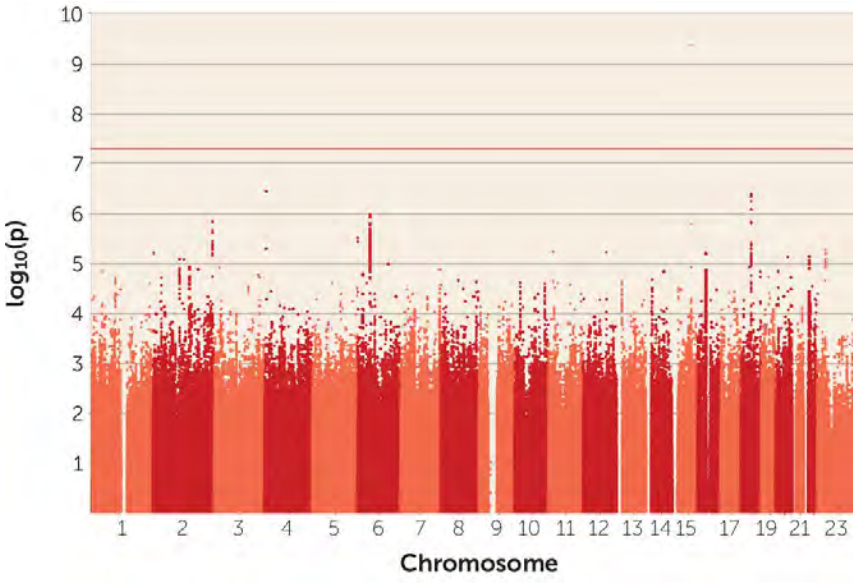
Dorado, P., I. Gonzalez, M. E. Naranjo, F. de Andres, E. M. Penas-Lledo, L. R. Calzadilla and L. L. A (2017). "Lessons from Cuba for Global Precision Medicine: CYP2D6 Genotype Is Not a Robust Predictor of CYP2D6 Ultrarapid Metabolism." OMICS 21(1): 17-26.

Clozapine et CYP1A2

2989 patients (10353 taux) de la CLOZUK 2 database

Association d'un SNP (rs2472297) localisé entre les gènes *CYP1A1* et *CYP1A2*

Equivalent à une baisse de dose de 50 mg/j : relevance clinique incertaine (300-450 mg/j)



Pardiñas, A. F., M. Nalmpanti, A. J. Pocklington, S. E. Legge, C. Medway, A. King, J. Jansen, M. Helthuis, S. Zammit, J. MacCabe, M. J. Owen, M. C. O'Donovan and J. T. R. Walters (2019). "Pharmacogenomic Variants and Drug Interactions Identified Through the Genetic Analysis of Clozapine Metabolism." Am J Psychiatry 176(6): 477-486.

MONITORING THÉRAPEUTIQUE DES PSYCHOTROPES

Propriétés des médicaments éligibles au TDM

- Variabilité pharmacocinétique
- Relation concentration et effet pharmacologique
- Index thérapeutique étroit
- Valeurs de références définies
- Effet thérapeutique difficile à monitorer

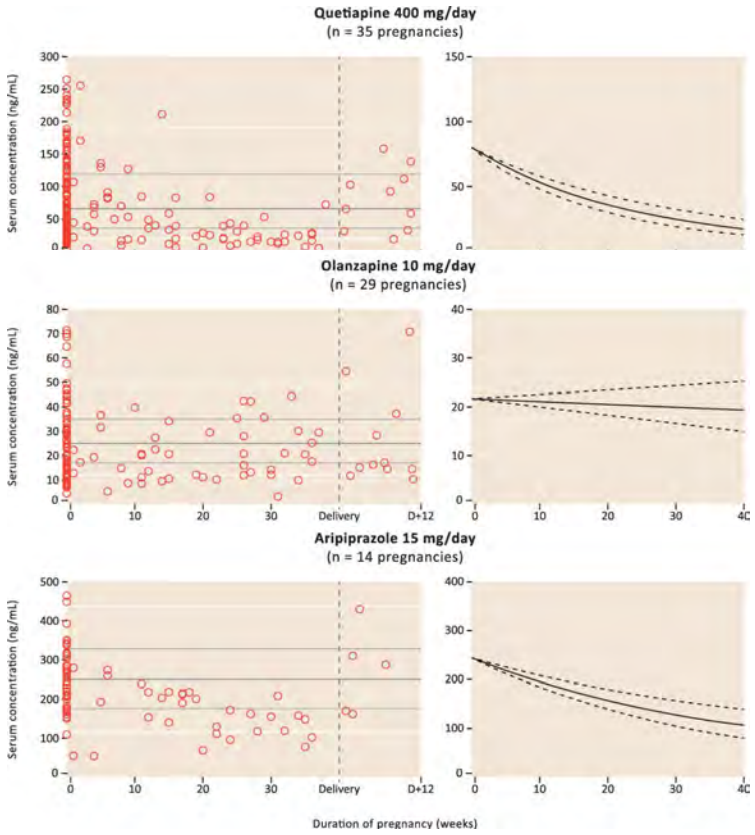
Grossesse et antipsychotiques

Données rétrospectives. Baisse à 3 mois:

- **Quétiapine** : -76% (IC -83 -66, p<0.001)
- **Olanzapine**: -9% (IC-28 +14, p=0.4)
- **Aripiprazole**: -52% (IC -62 -39, p<0.001)

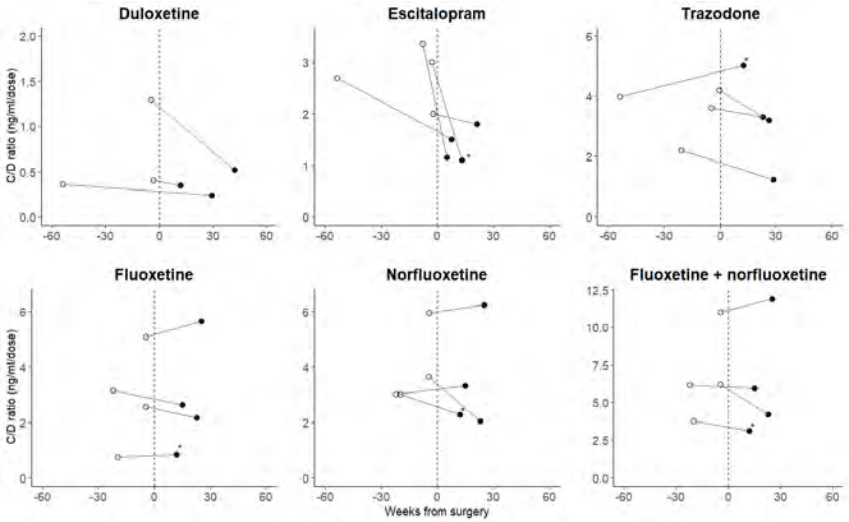
Baisse de 50% considérée comme cliniquement significative

Problématique de la «dose minimale efficace»



(Westin, Brekke et al. 2018)

Chirurgie bariatrique (Roux-en-Y)



Baisse des taux:

- duloxetine : 33% [-46.7; -23.4]
- escitalopram : 43% [-51.3; -31.4]
- fluoxetine : 8% [-19.7; 0.2]
- trazodone : 16% [-28.9; 0.3]

(Garin, Favre et al. 2023)

Case Report

SAGE Open Medical Case Reports

Lithium toxicity following bariatric surgery

SAGE Open Medical Case Reports
Volume 8: 1–4
© The Author(s) 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/2050313X20953000
journals.sagepub.com/home/sco
SAGE

Suzanna Connick Jamison[1,2,3] and Kelley Aheron[1,4]

Unexpected outcome (positive or negative) including adverse drug reactions

CASE REPORT

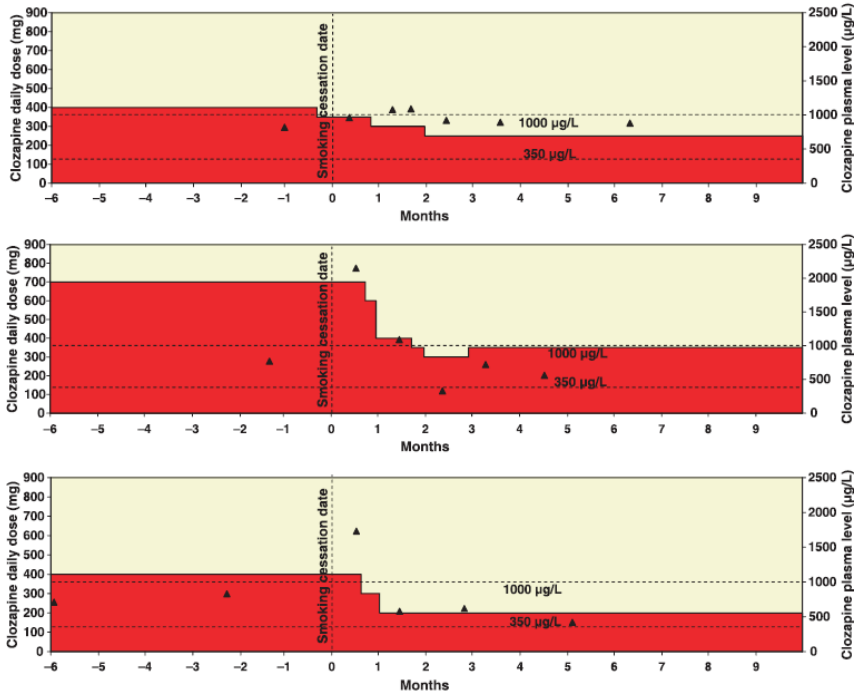
Lithium toxicity after Roux-en-Y bariatric surgery

Deanna Musfeldt,[1] Andrew Levinson,[2] Jennifer Nykiel,[3] Gerardo Carino[2]

INTOXICATION AU LITHIUM
APRÈS CHIRURGIE BARIATRIQUE

NIESSEN R (1) , SOTTIAUX T (2), ADAM JF (3), SCHILLACI A (4), LEJEUNE F (5)

Phénoconversion : CYP 1A2 & fumée



Taux moyen = 500 ng/mL

2/48 patients (4.2%) avaient des taux supérieurs à 1000 ng/mL.

Interdiction de fumer dans l'établissement:

Taux moyen = 900 ng/mL.

3 mois après l'interdiction, 14/48 (29.2%) avaient des taux supérieurs à 1000 ng/mL.

Cormac, I., A. Brown, S. Creasey, M. Ferriter and B. Huckstep (2010). "A retrospective evaluation of the impact of total smoking cessation on psychiatric inpatients taking clozapine." Acta Psychiatr Scand 121(5): 393-397.

Arrêt du tabac : clozapine et olanzapine

Si l'arrêt peut être planifié

Mesurer la concentration sanguine du médicament :

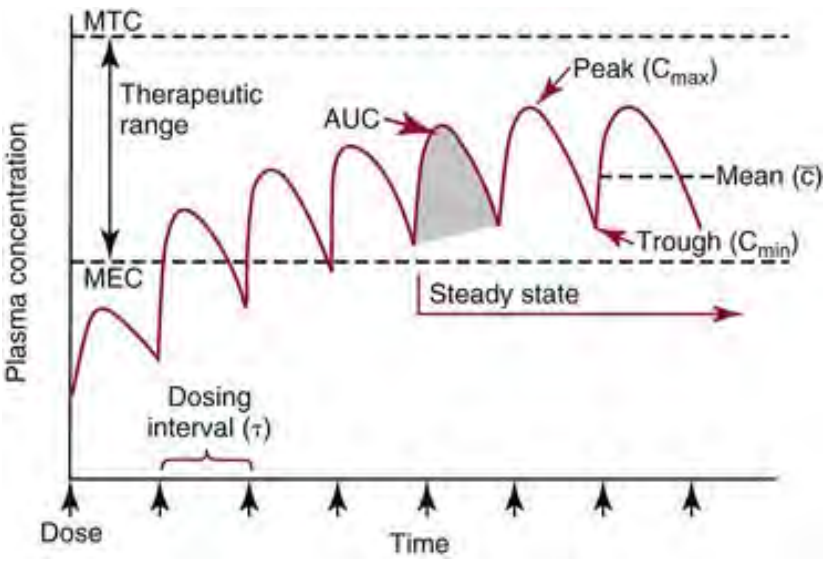
1. Avant l'arrêt
2. 1 semaine, 2 semaines et 1 mois

Adapter la dose du médicament en conséquence

Si l'arrêt ne peut pas être planifié

1. Réduire la dose du médicament (10% par jour pendant 4 jours)
2. Mesurer le taux du médicament au 5 ème jour
3. Adapter la dose en conséquence (selon la clinique et selon les taux)

Valeurs de références



Index thérapeutique peut être large pour certains psychotropes (par ex sertraline) ou étroit (par ex lithium ou clozapine).

Problématique de la relation taux – réponse.

Définition des valeurs inférieures

Etudes cliniques définies pour une activité minimale

- Différencier un effet placebo et effet thérapeutique
- Etudes à doses fixes avec placebo (l'idéal)

Assigned Serum Clozapine Level Range	Number of Patients[a]	Serum Clozapine Level (ng/ml)		Clozapine Dose (mg/day)		
		Mean	SD	Mean	SD	Range
Low (50–150 ng/ml)	18	91	15	165	75	64–350
Medium (200–300 ng/ml)	21	251	13	373	137	150–750
High (350–450 ng/ml)	14	396	16	511	194	169–825

Psychopathology Measure	Serum Clozapine Level Ranges Compared	Significance of Change in Scores (p)[a]
BPRS score		
Total	Low versus medium	≤0.03
	Low versus high	≤0.005
	Medium versus high	n.s.
Anxiety/depression	Low versus medium	≤0.005
	Low versus high	≤0.005
	Medium versus high	n.s.
SANS score		
Affective flattening/blunting	Low versus medium	n.s.
	Low versus high	n.s.
	Medium versus high	n.s.
Anhedonia/asociality	Low versus medium	≤0.005
	Low versus high	≤0.005
	Medium versus high	n.s.

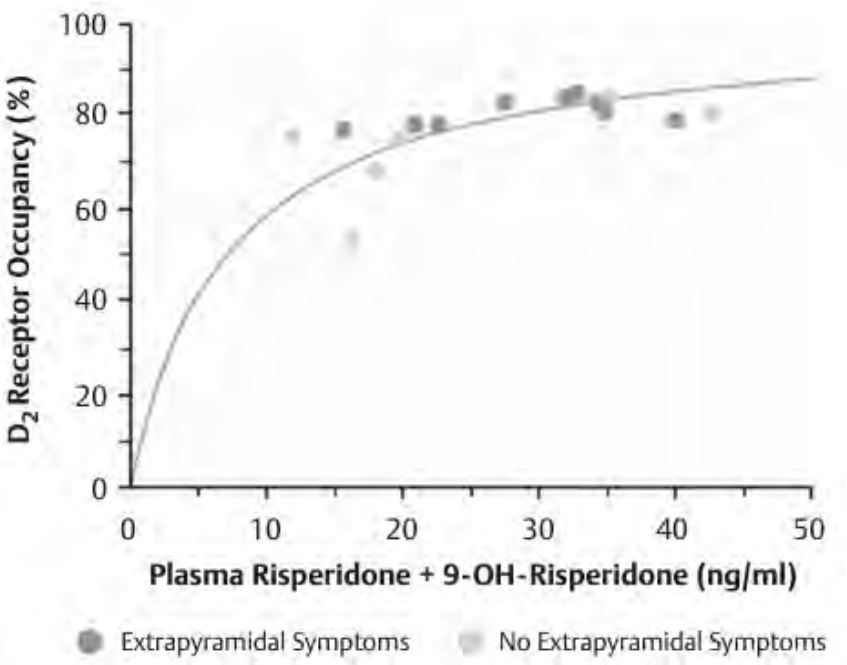
[a]Post hoc Tukey's least significant difference test; all df=1, 106.

(VanderZwaag, McGee et al. 1996)

Définition des valeurs inférieures

Imagerie cérébrale (tomographie par émission de positrons)

But: mesurer l'occupation de certains récepteurs (D_2, SERT) et trouver la concentration minimale optimale.



(Gründer, Hiemke et al. 2011)

Définition des valeurs supérieures

Reflète la sécurité / tolérance

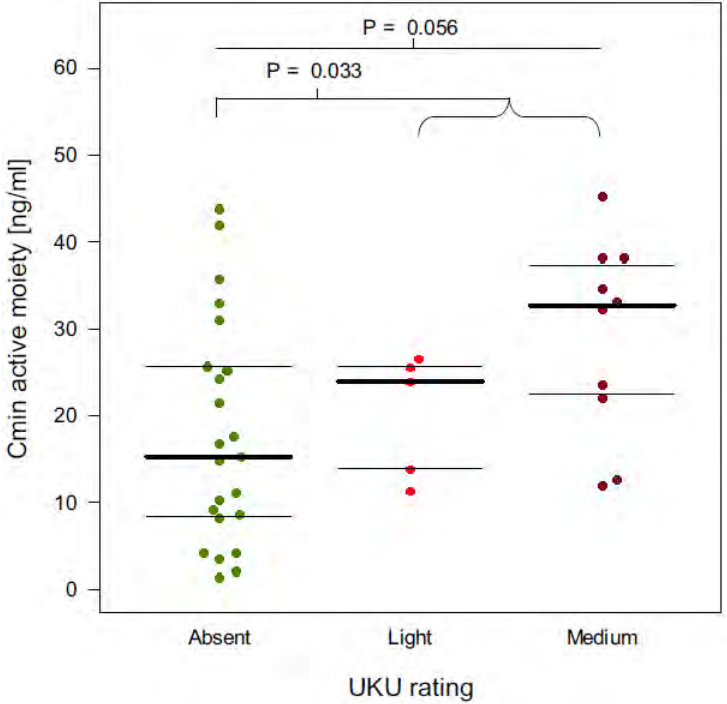
- par ex. imipramine

Syndrome sérotoninergique

- par ex. paroxétine

Effets extrapyramidaux

- par ex. rispéridone



(Vandenberghe, Guidi et al. 2015)(Rao, Bishop et al. 1980) (Hegerl, Bottlender et al. 1998)

Prévention d’effets indésirables

Doit être dose-dépendant:

- Prolongation intervalle QT & escitalopram
- Effets extrapyramidaux & rispéridone

Doit être dose-dépendant et difficilement prédictible:

- Epilepsie & clozapine
- Syndrome sérotoninergique & paroxétine

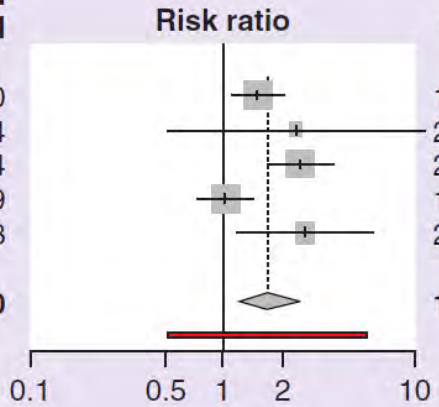
Attention: Limites supérieures des valeurs recommandées définies en monothérapie. Patients pédiatriques et gériatriques généralement pas inclus.

APPLICATIONS ACTUELLES & PERSPECTIVES …

Algorithmes d'aide à la prescription

Study	Guided Remission	Guided Total	Unguided Remission	Unguided Total	RR	95%CI	(%) Weight
Greden *et al.* (2018)	93	607	57	560	1.51	(1.11–2.05)	28.4
Winner *et al.* (2013)	5	25	2	24	2.40	(0.51–11.21)	5.1
Singh (2015)	53	74	21	74	2.52	(1.71–3.73)	25.5
Perez *et al.* (2017)	48	141	46	139	1.03	(0.74–1.43)	27.7
Bradley *et al.* (2018)	14	40	7	53	2.65	(1.18–5.95)	13.3
Random effects model		**887**		**850**	**1.71**	**(1.17–2.48)**	**100.0**
prediction interval						**(0.52–5.62)**	

Heterogeneity: $I^2 = 71\%$, $\tau^2 = 0.1037$, $p < 0.01$



Patients avec un traitement antidépresseur initié avec l'aide d'un test pharmacogénétique ont 1.7 fois plus de chance d'avoir une rémission.

Etudes randomisées utilisant des tests commerciaux.

*Bousman, C. A., K. Arandjelovic, S. G. Mancuso, H. A. Eyre and B. W. Dunlop (2019). "Pharmacogenetic tests and depressive symptom remission: a meta-analysis of randomized controlled trials." Pharmacogenomics **20**(1): 37-47.*

Algorithmes trompeurs … aux USA

CLINICAL CASE CONFERENCE
From the University of Missouri

Misleading Guidance From Pharmacogenomic Testing

Tahir Rahman, M.D., David M. Ash, M.D., John Lauriello, M.D., Roshni Rawlani

From a candidate gene perspective, DRD2 studies may predict response because dopamine D_2 receptor occupancy by antipsychotic agents has been demonstrated to occur with all antipsychotic agents (7). In the genetic testing profile, Mr. A was identified as being heterozygous for DRD2, which translates into having one normal DRD2 allele and one allele with a single-nucleotide polymorphism in the promotor region of DRD2 that has been reported to increase expression in in vivo assays and have decreased affinity for D_2 ligands (7). As a result, olanzapine, risperidone, and clozapine were declared to be medications to which Mr. A would respond poorly. When questioned on these claims, the company that performed Mr. A's pharmacogenetic testing provided two research articles that proved to have little application to his presentation. The first article (8) addressed the role of genetic polymorphisms in susceptibility to developing schizophrenia, with no mention of treatment. The second article (9) was a small study that found a relationship between DRD2 genetic variation and treatment response in first-episode schizophrenia patients. No further validating study was provided by the company or found in a literature search.

Tahir Rahman, M.D. ,, David M. Ash, M.D. ,, John Lauriello, M.D. , and Roshni Rawlani (2017). "Misleading Guidance From Pharmacogenomic Testing." American Journal of Psychiatry 174(10): 922-924.

Algorithmes trompeurs … aux USA

FDA NEWS RELEASE

FDA issues warning letter to genomics lab for illegally marketing genetic test that claims to predict patients' responses to specific medications

Share | Tweet | Linkedin | Email | Print

For Immediate Release: April 04, 2019

"FDA is concerned that the clinical validity[1] of your MediMap tests has not been established for their intended uses. Specifically, we are unaware of data establishing the relationships between the genotypes assessed by your tests and your assertions regarding drug response for multiple drugs. For example, the relationship between ***CYP2C19 genotype and drug response to escitalopram and sertraline is not established and this relationship is not described in the FDA-approved labeling for these drugs****."*

https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-issues-warning-letter-genomics-lab-illegally-marketing-genetic-test-claims-predict-patients

En Suisse …

Pharmacogénétique du gène ABCB1

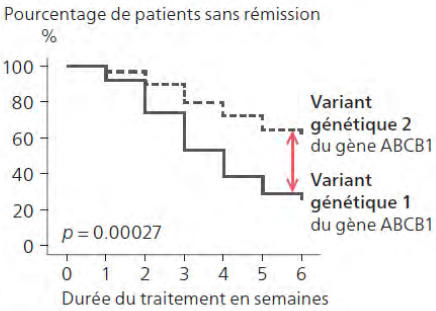
Nouvelle voie pour une optimisation du traitement de la dépression

Prémisse

Les variants génétiques du gène ABCB1 (P-glycoprotéine) influencent, dans la barrière hémato-méningée, la réponse au traitement de certains antidépresseurs. Il a été constaté que les porteurs du **variant génétique 1** avaient des taux de rémission nettement meilleurs que les porteurs du **variant génétique 2** [1].

La détermination du gène ABCB1 a été intégrée dans la recommandation générale de la Soc. Suisse des Troubles Anxieux et de la Dépression (SSAD), de la Soc. Suisse de Psychiatrie Biologique (SSPB) et de la Soc. Suisse de Psychiatrie et Psychothérapie (SSPP) pour le traitement aigu d'épisodes dépressifs [2].

Traitement personnalisé



*Taux de rémission supérieurs chez les patients porteurs du **variant génétique 1***

[Genetic tests for controlling treatment with antidepressants].

… These claims are **not based on appropriate clinical trials**, which are either lacking or reveal conflicting results. Hence, the **routine use of these tests is not recommended**. In accordance with the German S3 Guideline for unipolar depression, therapeutic drug monitoring (**TDM**) of serum levels should be carried out in cases of non-response to an antidepressant with adequate dosage and duration.

Dans un futur +/- proche

Généralisation

- Des biobanques (volume, disponibilité des données)
- Du séquençage (identification de variants très rare)

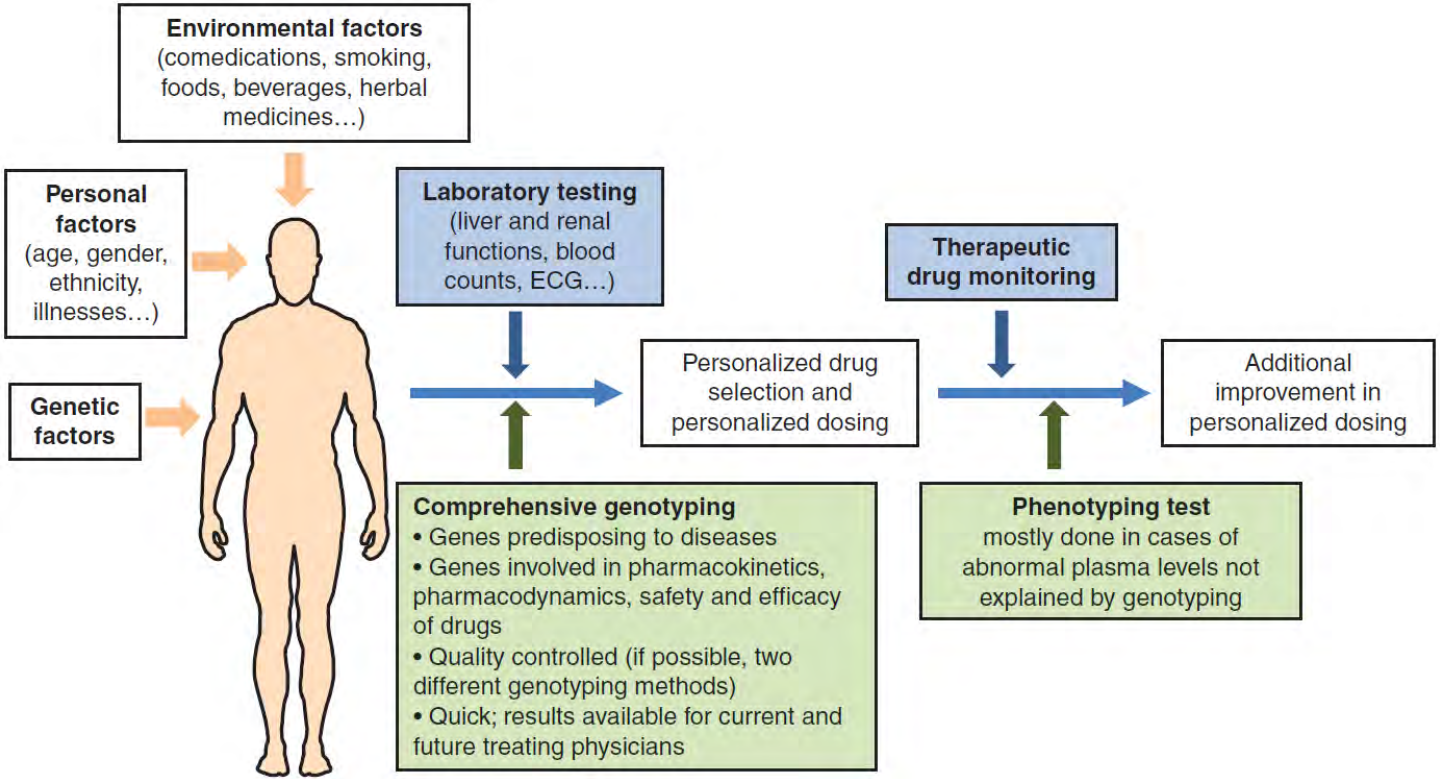
Nouveaux marqueurs génétiques

- Méthylation
- Modifications post-transcriptionnelles de l’ARN

Nouvelles méthodes d’analyses de données

- Intelligence artificielle
- Apprentissage automatique (machine learning)

Intégration de ces informations



*Crettol, S., J. de Leon, C. Hiemke and C. B. Eap (2014). "Pharmacogenomics in psychiatry: from therapeutic drug monitoring to genomic medicine." Clin Pharmacol Ther **95**(3): 254-257.*