



# Pharmacogénétique et Pharmacorésistance dans les troubles psychiatriques :

## Regards croisés

Alexandre CARPENTIER / Benjamin HENNART

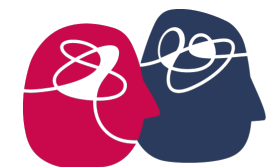
Journée de psychiatrie - Clermont de l'Oise

13/12/2023



# PLAN

- ▶ Pharmacogénétique : Introduction, définition(s) et généralités
- ▶ Contextes de prescription en psychiatrie / place dans l'évaluation pharmacologique : Quand faire appel à la PG ?
- ▶ Exemple concret : à propos d'un cas clinique

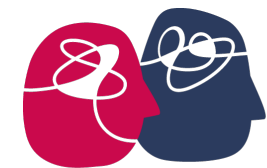


# PHARMACOGENETIQUE :

## Généralités et définitions



smes d'origine génétique intervenant dans la réponse de  
de favoriser l'optimisation des traitements

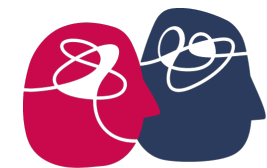


**F2RSM Psy**

Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France

# PHARMACOGENETIQUE :

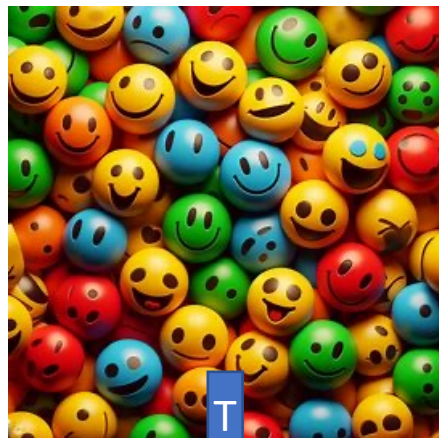
## Généralités et définitions



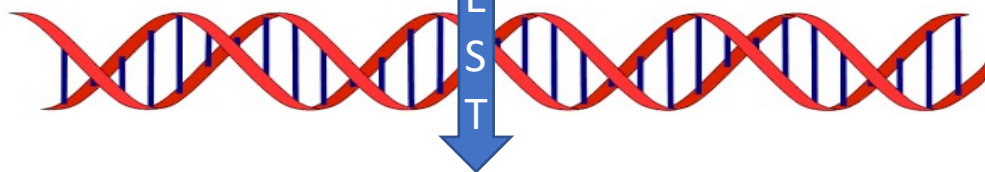
**F2RSM Psy**

Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France

# PHARMACOGENETIQUE :



Variabilité de réponse à un même traitement



Toléré et efficace

Toléré mais inefficace

Mal toléré mais efficace

Mal toléré et inefficace



# PHARMACOGENETIQUE :

## Généralités et définitions

Age – Sexe – Maladie –  
Grossesse – **PG**  
**pharmacocinétique** –  
(In)observance –  
Interactions – Erreur  
médic. – Régime –  
Tabac ...

Lipophilie –  
Transporteurs (Efflux)  
– Perméabilité de la  
BHE

Neurogénèse –  
Maturation cérébrale –  
**PG**  
**pharmacodynamique**  
(Récepteurs aux NT –  
transporteurs recapture –  
enzymes du métab.)

**PG = 20-25% de la  
part de variabilité  
de réponse**

Dose  
prescrite

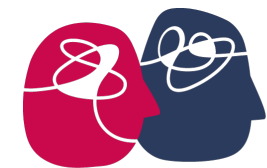
Conc.  
sanguine

Conc. dans le  
cérébral

Effets  
cliniques

**PHARMACOCINETIQUE**  
Absorption / Distribution  
Métabolisme / Elimination

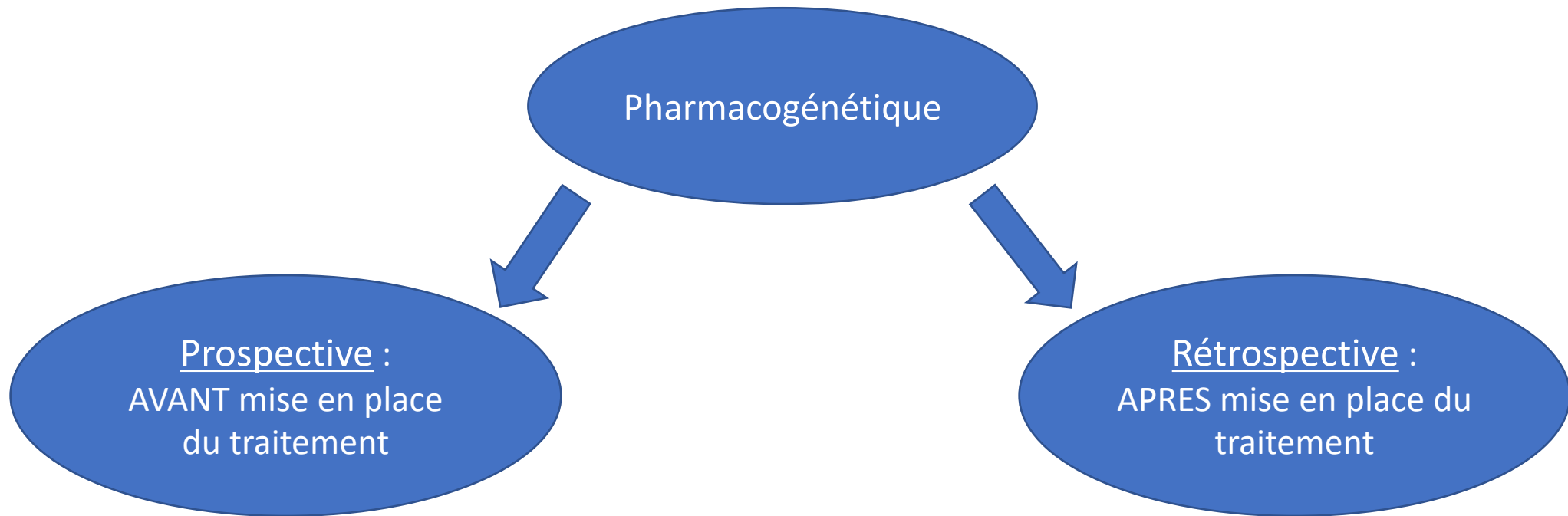
**PHARMACODYNAMIE**  
Interactions avec les R des NT  
Transporteurs – Enzymes –  
Transduction du signal



**F2RSM Psy**

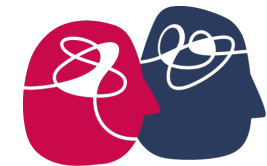
Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France

# PHARMACOGENETIQUE :



Recherche étiologique d'une inefficacité ou d'une toxicité

A coupler au dosage plasmatique



**F2RSM Psy**

Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France



# PHARMACOGENETIQUE :

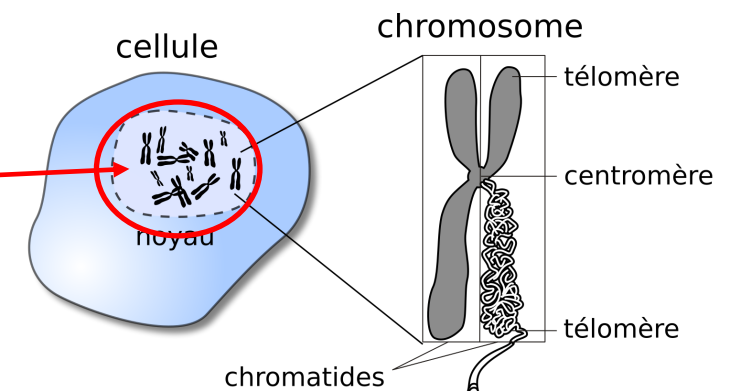
## Techniques d'analyses

Quels sont les outils à notre disposition ?

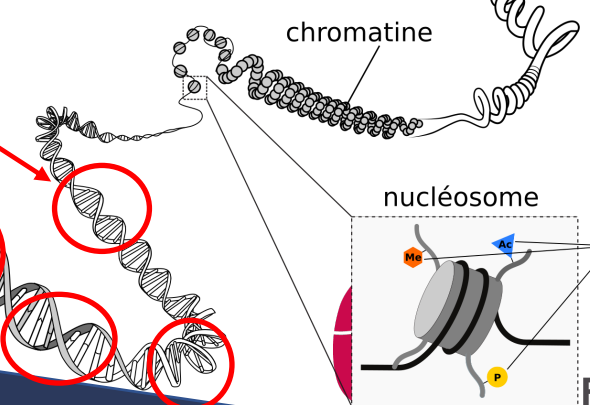
Technique	Taqman™	Sanger	NGS	Exome	Génom
Couverture	1 base	100	A façon		gènes

Panel de (17 pharm  
ciblé pharm

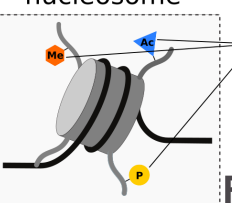
Exploration  
complémentaire :  
Pharmacodynamie



paires de bases



modifications  
d'histone



# PHARMACOGENETIQUE : Prescription

Prospective :  
AVANT mise en place  
du traitement

Quelles preuves de l'intérêt de prescrire de la PG ?

## THE LANCET

ARTICLES | [VOLUME 401, ISSUE 10374, P347-356, FEBRUARY 04, 2023](#)

[Download Full Issue](#)

A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study

[Prof Jesse J Swen, PharmD](#) • [Cathelijne H van der Wouden, PhD \\*](#) • [Lisanne EN Manson, PharmD \\*](#) •

[Heshu Abdullah-Koolmees, PhD](#) • [Kathrin Blagec, MD](#) • [Tanja Blagus, BSc](#) • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)



**F2RSM Psy**

Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France

# PHARMACOGENETIQUE : Prescription

Prospective :  
AVANT mise en place  
du traitement

## Interpretation

Genotype-guided treatment using a 12-gene pharmacogenetic panel significantly reduced the incidence of clinically relevant adverse drug reactions and was feasible across diverse European health-care system organisations and settings. Large-scale implementation could help to make drug therapy increasingly safe.

Potentiellement de  
nombreux  
traitements!



**F2RSM Psy**

Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France

# PHARMACOGENETIQUE :

## Prescription

### Quels patients éligibles ?

> Farm Hosp. 2021 Dec 22;45(7):11-37.

#### Results of the implementation of a pharmacogenomics platform based on NGS technologies. Combining clinical and research approaches

Luis Ramudo-Cela <sup>1</sup>, Fernando Busto-Fernández <sup>2</sup>, María Outeda-Macías <sup>3</sup>, Silvia Antolín <sup>4</sup>, Lourdes Calvo-Martínez <sup>5</sup>, Isabel Martín-Herranz <sup>6</sup>

**Results:** All subjects carried clinically actionable variants, with a mean of 4.02 genes affected by each variant per individual. VKORC1, CYP4F2, CYP2C19, CYP2D6 and CYP2B6 were the most polymorphic genes and were present with actionable phenotypes in more than 50% of patients; 15-50% had actionable phenotypes in UGT1A1, SLCO1B1, CYP2C9 and TPMT and 2-15% in HLA-B, CYP3A5, HLA-A and DPYD. No actionable variants were identified in RYR1, CACNA1S, G6PD, F5 and NUDT15. These variants had the potential to affect response to 84% of the drugs described in the leading pharmacogenetic guidelines. Possibly deleterious variants not previously described accounted for 11.4% of all clinically actionable variants and were present in 12.2% of patients.

Prospective :  
AVANT mise en place  
du traitement

Potentiellement tous  
les patients !



**F2RSM Psy**

Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France

# PHARMACOGENETIQUE :

## Prescription

Finalement quand prescrire ?



Prospectif :  
AVANT mise en place  
du traitement

Rétrospectif :  
APRES mise en place du  
traitement

Alexandre CARPENTIER – Benjamin HENNART

# martine

prescrit de la PG



Recherche de cause  
d'inefficacité / toxicité  
Choix d'une autre  
thérapeutique



**F2RSM Psy**

Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France

# PHARMACOGENETIQUE :

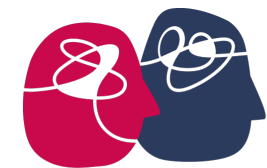
## Prescription

PG rétrospective :  
APRES mise en place du  
traitement

Vérifier avant



Observance / Adhésion au traitement  
Approche globale du patient  
Retour patient / entourage / (para)médical  
ATCD – iatrogénie - psychologie



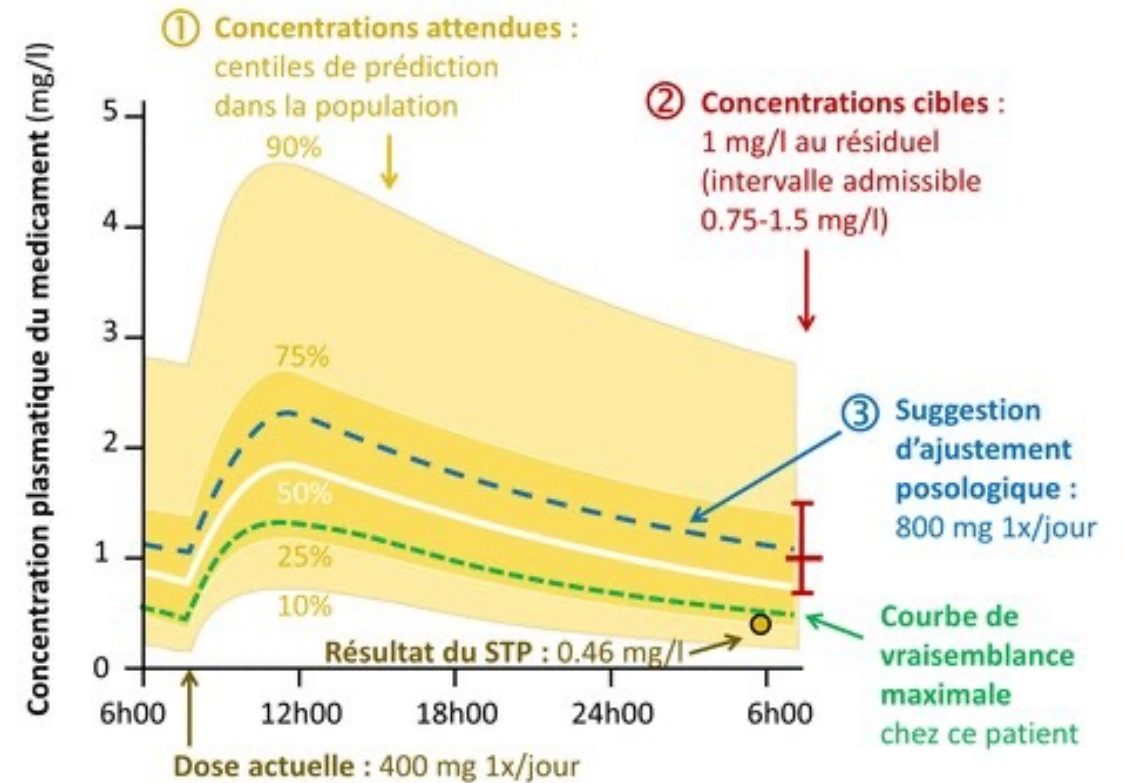
**F2RSM Psy**

Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France

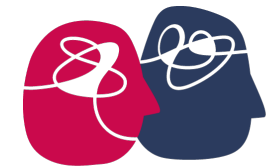
# PHARMACOGENETIQUE : Prescription

PG rétrospective :  
APRES mise en place du  
traitement

Vérifier avant



Dosages plasmatiques  
Vérifier l'exposition du patient à la  
molécule – Ajuster la posologie



F2RSM Psy

Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France

# PHARMACOGENETIQUE :

## Prescription

PG rétrospective :  
APRES mise en place du  
traitement

Vérifier avant

### Paramètres LADME du médicament

- *Libération* : pas de modification galénique ? jus acides ? ...
- *Absorption* : troubles digestifs ? chirurgie ? pansements gastriques ? laxatifs ? ...
- *Distribution* : paramètres pharmacocinétiques atypiques (Vd – poids – albuminémie...)
- *Métabolisation* : interactions médicamenteuses ? induction tabagique ?
- *Elimination* : insuffisance rénale ? hépatique ?



**F2RSM Psy**

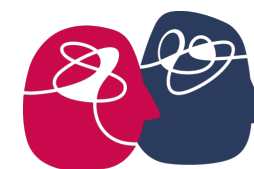
Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France



# PHARMACOGENETIQUE :

**OPTIMISATION  
Pour diminuer la  
résistance**

Mur de la résistance aux traitements



**F2RSM Psy**

Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France



## Monsieur L

Identité : 30 ans, célibataire, sans enfant

Lieu de vie : appartement / maison familiale

Niveau : baccalauréat

Emploi : sans emploi

### Anamnèse :

- PEP 2009 puis 13 hospitalisations pour recrudescence anxio-dépressive – désorganisation cognitive - difficultés d'observance
- CRISALID 2011 : RC, ETP, TCCE, ProFamille
- Permis de conduire + Appartement seul
- ESAT de Transition 2017-2022
- Aggravation symptomatique : EMR pour avis pharmaco + RPS domicile

Diagnostic : trouble schizophrénique (2010)

### ATCD :

- Convulsions fébriles dans l'enfance
- Suivi psychothérapeutique pour
- Anxiété sur dysmorphophobie dans l'enfance
- Pas d'ATCD familiaux

### Présentation :

Syndrome délirant de thématique de grandeur, fantastique et somatique  
Désorganisation cognitive  
Obsessions



**F2RSM Psy**

Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France



## Monsieur L

Identité : 30 ans, célibataire, sans enfant

Lieu de vie : appartement / maison  
familiale

Niveau :

Emploi : sans emploi

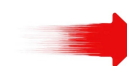


### Chimiogramme:

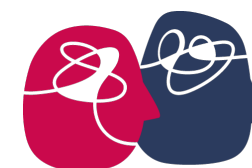
- Clopixol
- Clozapine 350mg/j
- Amisulpride 400mg/j
- Sertraline 150mg/j

### Pourquoi une analyse pharmacogénétique ?

- Effets secondaires :
  - Hyperprolactinémie (amisulpride)
  - Sédation – Constipation - Tachycardie (clozapine)
- Echappement thérapeutique (2023) / clozapinémie OK
- NFS mensuelles mal tolérées



Ultra-  
résistance



**F2RSM Psy**

Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France

# PHARMACOGENETIQUE :

## Cas clinique

Analyse pharmacogénétique – Mai 2023

### Résultats :

#### Phénotype prédit :

Séquençage CYP2D6 : **Activité normale du CYP2D6**

Séquençage CYP1A2 : **Activité normale du CYP1A2**

Séquençage CYP2C9 : **Activité normale du CYP2C9**

Séquençage CYP2C19 : **Activité partiellement déficitaire du CYP2C19**

Séquençage CYP3A4 : **Activité partiellement déficitaire du CYP3A4**

Séquençage CYP3A5 : **Déficit complet d'activité du CYP3A5**

Séquençage CYP2B6 : **Activité partiellement déficitaire du CYP2B6**



# PHARMACOGENETIQUE :

## Cas clinique

Analyse pharmacogénétique – Mai 2023

**Au total, M.L présente des caractéristiques génétiques globalement en faveur d'un déficit partiel de métabolisation des voies CYP2C19 – CYP3A et CYP2B6. Le traitement par sertraline (et secondairement celui par clozapine) semble être celui ayant le plus de risque d'être impacté par ces voies métaboliques altérées.**

Arguments étiologiques en faveur d'une surexposition  
Choix d'autre(s) traitement(s) plus personnalisé(s) :

Switch clozapine pour olanzapine  
Switch sertraline pour venlafaxine



**F2RSM Psy**

Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France



## Monsieur G

Identité : 50 ans, célibataire, sans enfant

Lieu de vie : maison communautaire

Emploi : sans emploi

### Anamnèse :

- Syndrome d'épuisement professionnel en 2004
- 1<sup>ère</sup> hospitalisation en 2013 pour Syndrome délirant
- 3 hospitalisations pour syndrome délirant et de désorganisation cognitive majeure
- Hospitalisé à l'Unité Soins Résistance + Centre de proximité RPS de 2020 à 2021
- Sortie en maison communautaire
- 2 hospitalisations pour majoration de la désorganisation avec mise en danger
- Prise en charge Equipe Mobile Résistance + CPR depuis 2022 (RC, ETP)

Diagnostic : trouble schizophrénique (2013)

### ATCD :

- HTA
- Syndrome métabolique-
- Trouble schizophrénique sœur + tante paternelle
- MA mère
- Début d'atrophie temporale IRMc 2022

### Présentation :

Syndrome de désorganisation cognitive et idéo-affective + troubles cognitifs  
Retentissement fonctionnel au quotidien



**F2RSM Psy**

Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France



## Monsieur G

Identité : 50 ans, célibataire, sans enfant

Lieu de vie : maison communautaire

Niveau : baccalauréat

Emploi : sans emploi



## Chimiogramme:

- Risperidone 4mg/j
- Amisulpride 200mg/j
- Halopéridol 15mg/j
- Haldol décanoas
- Divalproate de sodium 750mg/j
- Clozapine 300mg/j (depuis 2017)
- Aripiprazole 15mg/j (2023)

## Pourquoi une analyse pharmacogénétique ?

- Effets secondaires : Syndrome métabolique / Constipation
- Echappement thérapeutique (désorganisation +++ ) / clozapinémie OK



**Ultra-  
résistance**



**F2RSM Psy**

Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France

# PHARMACOGENETIQUE :

## Cas clinique

Analyse pharmacogénétique – Février 2023

Recherche d'anomalies des gènes CYP2D6 - 1A2 - 2C19 - 2C9 - 2B6 - 3A4/3A5

Résultats :

**Phénotype prédit :**

Séquençage CYP2D6 : **Activité *a minima* partiellement déficitaire du CYP2D6**

Séquençage CYP1A2 : **Activité augmentée du CYP1A2**

Séquençage CYP2C9 : **Activité normale du CYP2C9**

Séquençage CYP2C19 : **Activité partiellement augmentée du CYP2C19**

Séquençage CYP3A4 : **Activité normale du CYP3A4**

Séquençage CYP3A5 : **Déficit complet d'activité du CYP3A5**

Séquençage CYP2B6 : **Présence d'un variant rare – activité non prédite**



**F2RSM Psy**

Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France



# PHARMACOGENETIQUE :

## Cas clinique

Analyse pharmacogénétique – Février 2023


**Au total, M. [ ] présente des caractéristiques génétiques plutôt atypiques associant :**

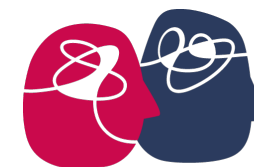
- **Un déficit de la métabolisation des molécules prises en charge par le CYP2D6, éventuellement le CYP2B6**
- **Un hypermétabolisme des CYP1A2 et CYP2C19**
- **Des activités prédites « normales » des CYP2C9 et CYP3A.**

**Ces résultats seraient potentiellement en faveur d'un risque de sous-exposition à la clozapine et d'une inefficacité clinique associée.**

**Un suivi des dosages plasmatiques peut être envisagé pour évaluer l'exposition de ce patient aux traitements, notamment en cas d'inefficacité ou toxicité (envisageable si molécule(s) passant par le CYP2D6 uniquement), ou d'interactions médicamenteuses identifiées.**

→ Pourtant bonne exposition !  
(cf clozapinémie)

 **Analyse d'exome** (gènes codant pour les récepteurs...)



**F2RSM Psy**

Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France

# PHARMACOGENETIQUE :

## Cas clinique

Analyse d'exome pharmacogénétique – Février 2023

### Recherche étendue d'une étiologie génétique à une résistance aux traitements antipsychotiques

A partir d'un échantillon d'ADN de votre patient, nous avons réalisé un séquençage complet de l'exome (séquences codantes du génome).

rs1137101

NM\_002303.6(LEPR):c.668A>G, p.Gln223Arg, rs1137101 (50% de porteurs).

Ce variant du gène codant le récepteur de la leptine pourrait être impliqué dans la survenue d'un syndrome métabolique sous clozapine :

Vasudev K, et al. "Genetic Determinants of Clozapine-Induced Metabolic Side Effects" Can J Psychiatry. 2017



**F2RSM Psy**

Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France

# PHARMACOGENETIQUE :

## Cas clinique

### Analyse d'exome pharmacogénétique – Février 2023

D'une manière similaire, une autre publication a démontré une différence statistiquement significative de réponse à la clozapine entre les porteurs du génotype GG et ceux du génotype AA (votre patient) ou GA, avec amélioration du score PANSS à S12 post-traitement pour le premier groupe :

Bosia M. et al. "COMT Val158Met and 5-HT1A-R -1019 C/G polymorphisms: effects on the negative symptom response to clozapine." Pharmacogenomics. 2015

NM\_001495.5(GFRA2):c.1385T>A, p.Leu462Gln, rs1128397, porté à l'état hétérozygote par M. [REDACTED], et fréquent dans la population générale (38% de porteurs). Ce gène « GDNF Family Receptor Alpha 2 » a été décrit comme pouvant être impliqué dans la réponse à la clozapine, réponse notamment diminuée chez les porteurs du variant cité ci-dessus, comme l'est votre patient :

Souza RP. et al. "Genetic association of the GDNF alpha-receptor genes with schizophrenia and clozapine response." J Psychiatr Res. 2010

NM\_005957.5(MTHFR):c.665C>T, p.Ala222Val, rs1801133, à l'état hétérozygote chez M. [REDACTED]. Ce variant fréquent (31% de porteurs en population générale) a été récemment décrit comme potentiellement associé à une réduction des bénéfices cliniques des antipsychotiques (chlorpromazine, clozapine, haloperidol, olanzapine, quetiapine ou risperidone) chez les femmes atteintes de schizophrénie et porteuses du génotype hétérozygote comme l'est votre patient :

Hajj A et al. "Negative symptoms in schizophrenia: correlation with clinical and genetic factors." Pharmacogenomics. 2021



**F2RSM Psy**

Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France

# PHARMACOGENETIQUE :

## Cas clinique

Analyse d'exome pharmacogénétique – Février 2023

**Au total, les analyses que nous avons réalisées pour M. [ ] montrent qu'il est porteur de variants très fréquents pouvant être reliés à un risque de réponse diminuée aux antipsychotiques et d'effets indésirables courants de ces molécules. Mais cette imputabilité reste discutable étant données les fréquences en population générale de ces mutations.**

**La présence de 2 variants très rares dans les gènes LRP1B et GNB3 n'a pas pu être interprétée, leurs conséquences fonctionnelles n'étant pas connues à ce jour (classification VUS – Variant of Uncertain Signification – par l'American College for Human Genetics).**



Arguments étiologiques en faveur d'une sous exposition + Syndrome métabolique iatrogène...

Adaptation personnalisée du traitement :

Arrêt Aripiprazole  
Diminution de la clozapine  
Consultation META Santé  
rTMS...

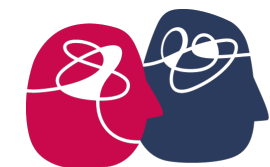
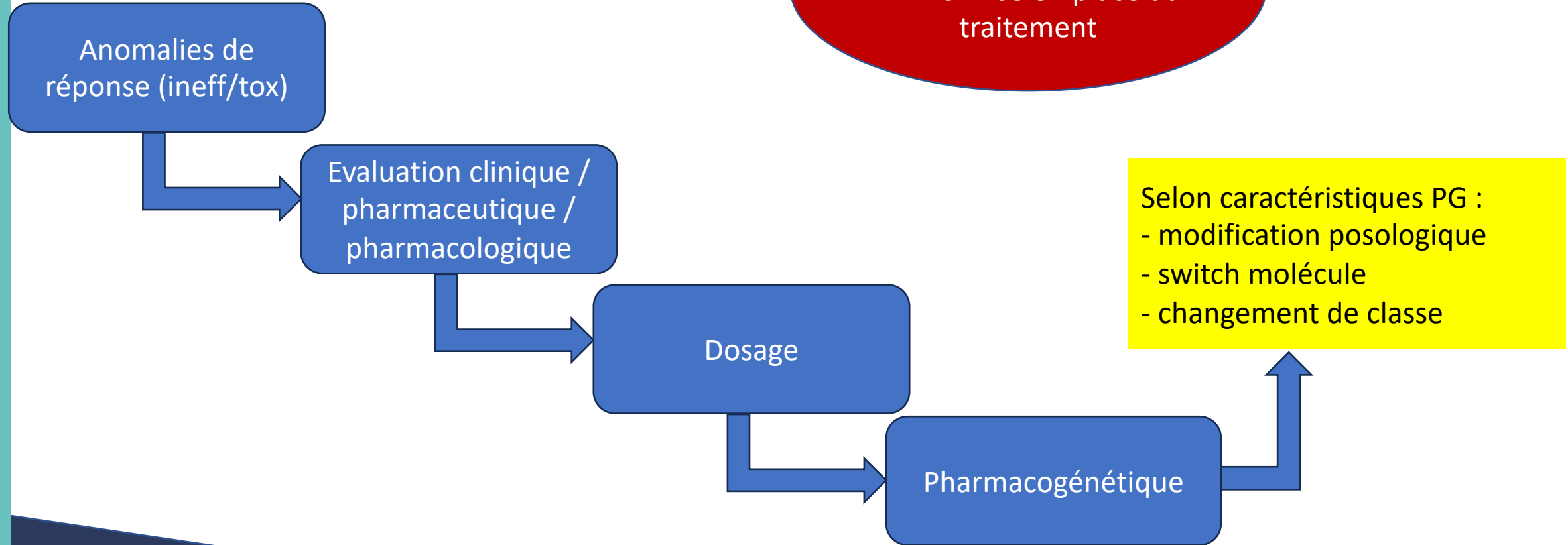


**F2RSM Psy**

Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France

# PHARMACOGENETIQUE :

## En pratique



# CONCLUSION

- ▶ Projet de médecine « de précision » / « personnalisée » / « individualisée »
- ▶ Développement d'outils prometteurs :

## Want Personalized PGx Recommendations?



Try out our new [Genotype Selection Interface \(GSI\)](#) to access and compare pharmacogenomic guideline recommendations from CPIC and DPWG based on the genotypes you enter.



- ▶ Ouverture vers Exome / Génome (intérêt pharmacodynamie - multigénique)
- ▶ Pour le moment : 20-25% de la variabilité de réponse expliquée par la PG !



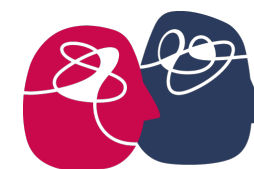
**F2RSM Psy**

Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France



# CONCLUSION

**A vos questions !**



**F2RSM Psy**

Fédération régionale de recherche  
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France