

JOURNEE
SCIENTIFIQUE
F2RSM PSY

10 octobre 2024



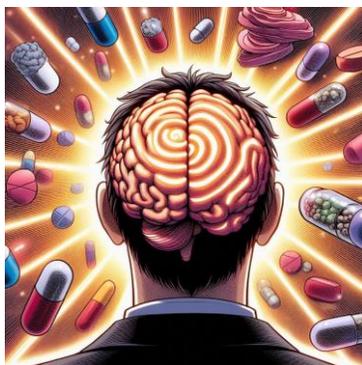
PSYCHOTROPES



F2RSM Psy

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

Psychotropes Optimisation des traitements Apports de la pharmacogénétique



Benjamin HENNART
Pharmacien Biologiste
Service de Toxicologie et Génomopathies
CHU LILLE



Journée scientifique F2RSM Psy
LILLE - 10 Octobre 2024



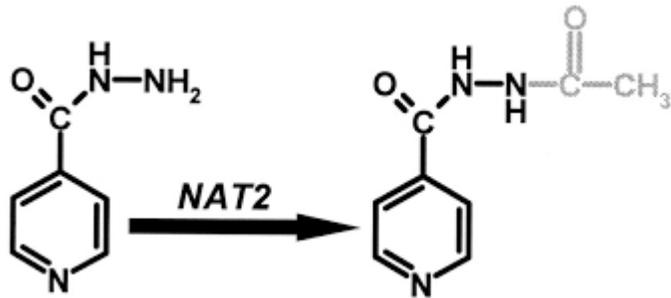
PLAN

- ▶ Pharmacogénétique : Introduction, définition et généralités
- ▶ Intérêts / Apports de la pharmacogénétique en psychiatrie
- ▶ Exemple concret : à propos d'un cas clinique



GENERALITES

Origines : 1953
Traitement de la tuberculose
par l'isoniazide



Isoniazide

Acétyl-Isoniazide

N-Acétyl-Transférase

Un constat :
Réponses différentes au traitement
(neurotoxicité / efficacité)



1960
Dosages médicamenteux
Description des « Acétyleurs Lents »

1960 - 1970
Description « Métaboliseurs Lents »
CYP450 hépatiques



GENERALITES

[Accueil](#) > [langue française](#) > [dictionnaire](#) > [pharmacogénétique n.f.](#)

 **pharmacogénétique**

nom féminin

Branche de la pharmacologie qui étudie les mécanismes d'origine génétique intervenant dans la réponse de l'organisme aux médicaments. (Elle a pour objectif de favoriser l'optimisation des traitements médicamenteux.)



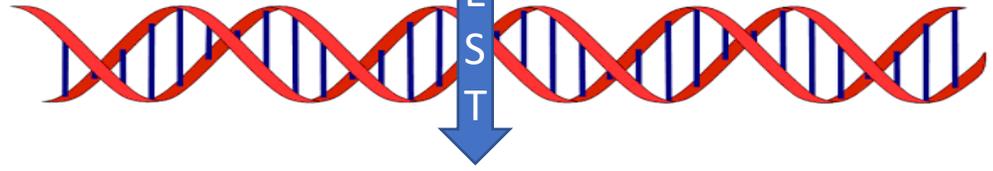
F2RSM Psy

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

GENERALITES



Variabilité de réponse à un même traitement



Toléré et efficace

Toléré mais inefficace

Mal toléré mais efficace

Mal toléré et inefficace



GENERALITES

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

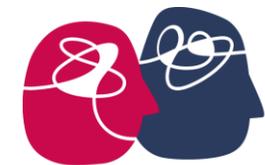
Conc.
sanguine

Conc. dans le
cérébral

Effets
cliniques

PHARMACOCINETIQUE
Absorption / Distribution
Métabolisme / Elimination

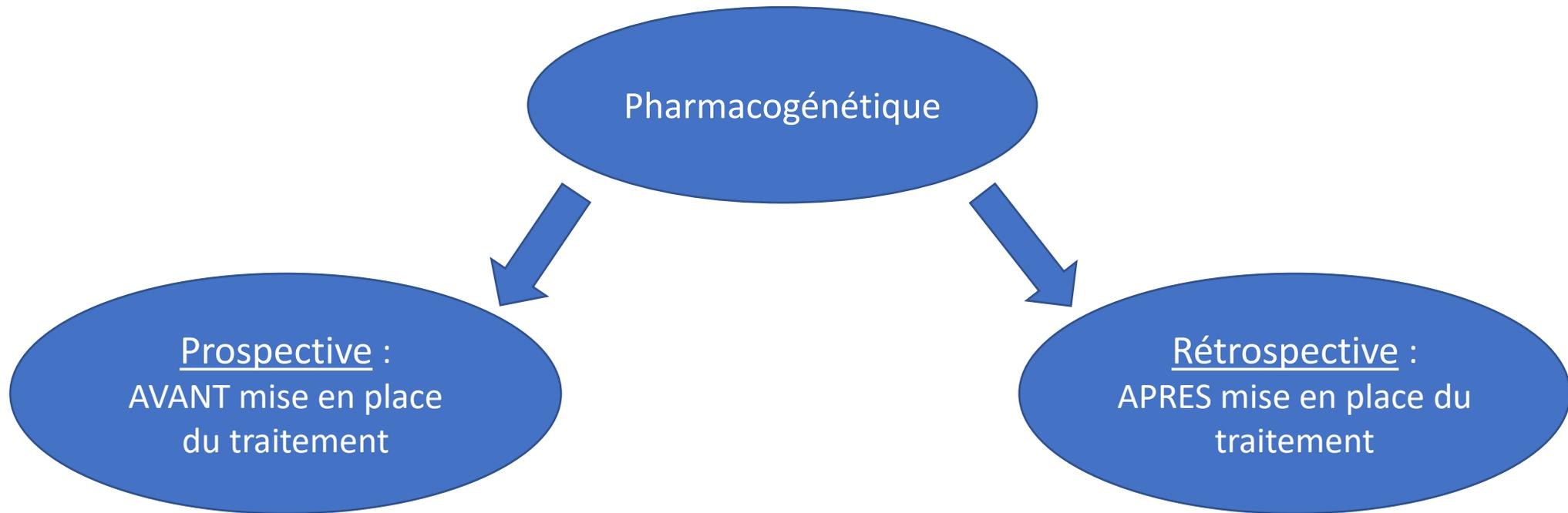
PHARMACODYNAMIE
Interactions avec les R des NT
Transporteurs – Enzymes –
Transduction du signal



F2RSM Psy

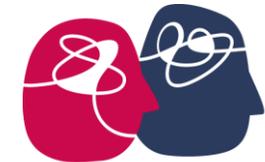
Fédération régionale de recherche
en psychiatrie et santé mentale Hauts-de-France

GENERALITES



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

INTERETS / APPORTS

Rétrospectif :
APRES mise en place du
traitement

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

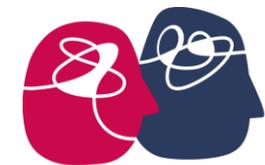
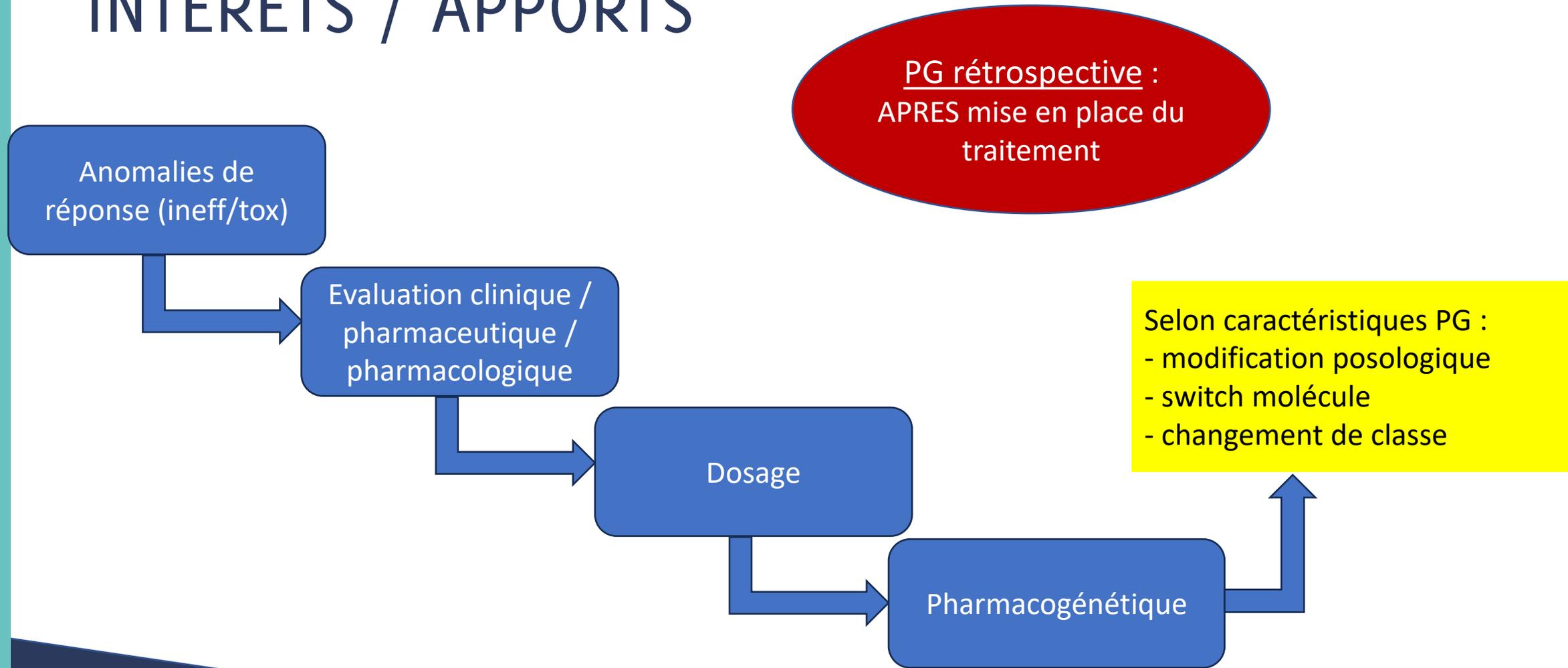
Dosages plasmatiques
Vérifier l'exposition du patient à la
molécule – Ajuster la posologie



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



INTERETS / APPORTS



INTERETS / APPORTS : Pour quoi ?

Prospective :
AVANT mise en place
du traitement

THE LANCET

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

[Download Full Issue](#)

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.

[Hesna Addulhan-Koolmees, PhD](#) • [Kathrin Blagoc, 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

INTERETS / APPORTS : Pour qui ?

Prospective :
AVANT mise en place
du traitement

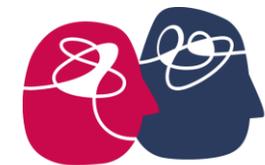


> Farm Hosp. 2021 Dec 22;45(7):11-37.

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

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

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.



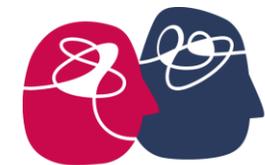
F2RSM Psy

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

EXEMPLE PATIENTE : Contexte



- Patiente de 73 ans
- Dépression
- Nombreuses toxicités et effets indésirables
- Antécédents de traitements successifs par
 - Paroxétine
 - Miansérine
 - Fluoxétine
 - Venlafaxine
- Pas d'interactions médicamenteuses, pas d'IH / IR
- Dosages récents montrent des surexpositions importantes à la fluoxétine et venlafaxine « à faibles posologies »
- Demande de recherche étiologique à ces surexpositions



F2RSM Psy

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

EXEMPLE PATIENTE : Analyses

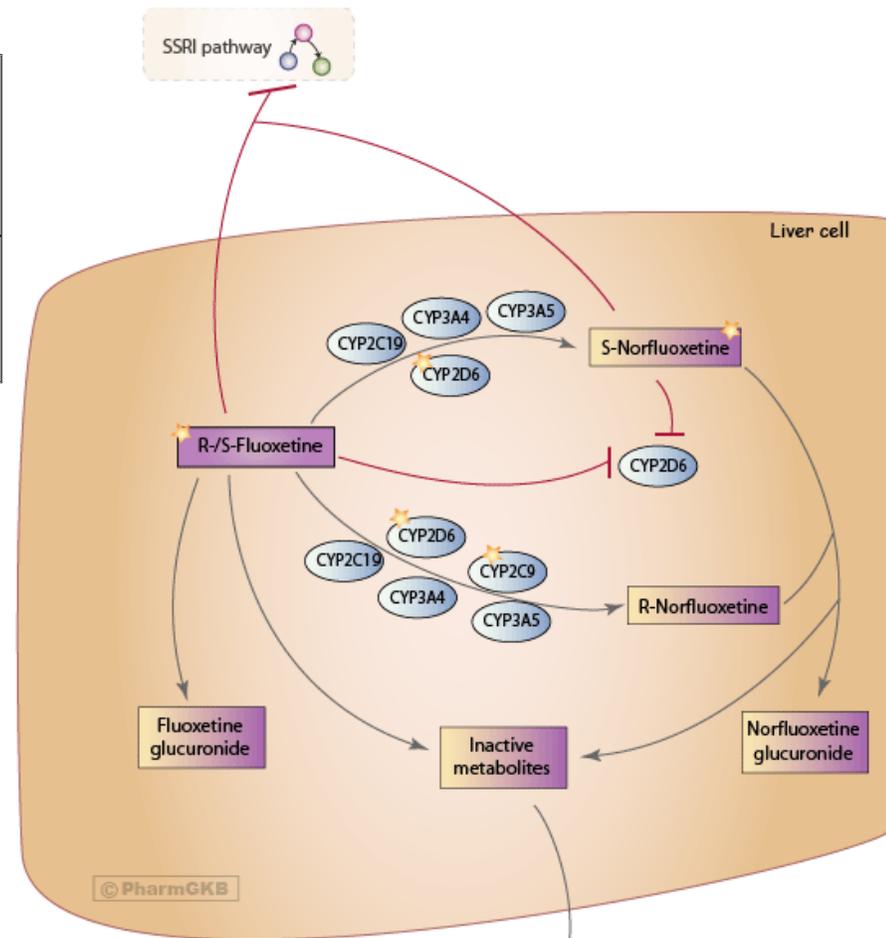
Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017

Authors

C. Hiemke^{1,2}, N. Bergemann³, H. W. Clement⁴, A. Conca⁵, J. Deckert⁶, K. Domschke⁷, G. Eckermann⁸, K. Egberts⁹,

Molécule	Enzymes du métabolisme
Paroxétine	CYP2D6, CYP3A4
Miansérine	CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4
Fluoxétine	CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6
Venlafaxine	CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4

Analyse simultanée
de plusieurs gènes
codant les CYP450
(Méthode NGS)



F2RSM Psy

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

EXEMPLE PATIENTE : Compte-rendu

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

Résultats :

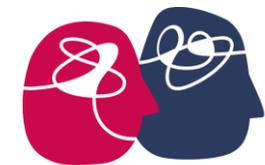
Phénotype prédit :

Séquençage CYP2D6 : **Déficit complet d'activité du CYP2D6**
Séquençage CYP1A2 : **Activité partiellement augmentée du CYP1A2**
Séquençage CYP2C9 : **Déficit profond d'activité du CYP2C9**
Séquençage CYP2C19 : **Activité normale du CYP2C19**
Séquençage CYP3A4 : **Activité normale du CYP3A4**
Séquençage CYP3A5 : **Déficit partiel d'activité du CYP3A5**
Séquençage CYP2B6 : **Déficit partiel d'activité du CYP2B6**

Molécule	Enzymes du métabolisme
Paroxétine	CYP2D6 (71%) , CYP3A4
Miansérine	CYP2D6 (47%) , CYP1A2, CYP3A4
Fluoxétine	CYP2B6, CYP2C9 , CYP2C19, CYP2D6 (40%)
Venlafaxine	CYP2C19 , CYP2D6 (75%) , CYP2C9, CYP3A4



Ces résultats sont donc clairement à l'origine de la surexposition observée à doses faibles de fluoxétine et surtout de venlafaxine. Une attention toute particulière est à porter dans le choix des molécules psychotropes chez cette patiente, en particulier en évitant un métabolisme principal par le CYP2D6, avec suivi des dosages plasmatiques pour éviter la surexposition.



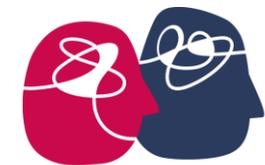
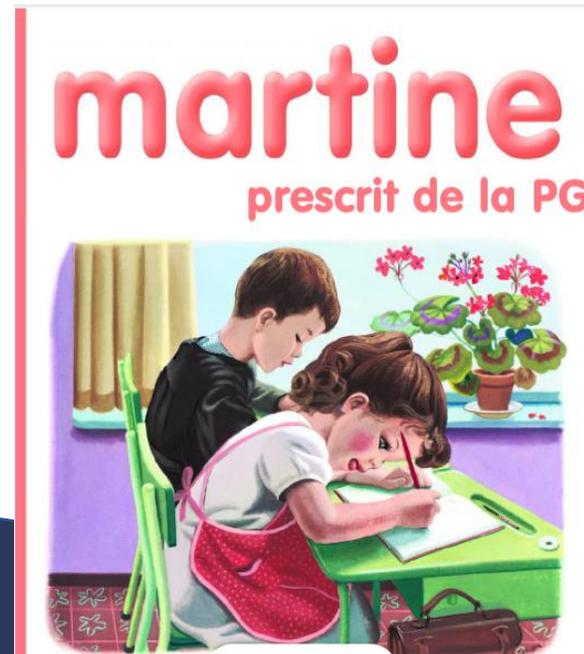
F2RSM Psy

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

CONCLUSION

- ▶ Projet de médecine « de précision » / « personnalisée » / « individualisée » :
 - ▶ La « moins mauvaise » molécule à la meilleure dose (améliorer l'exposition du patient)
- ▶ Développement d'outils prometteurs (optimisation de la prescription - *guidelines*)
- ▶ Ouverture vers Exome / Génome : intérêt pour les gènes codant les cibles (pharmacodynamie) - étiologie multigénique
- ▶ Pour le moment : 20-25% de la variabilité de réponse expliquée par la PG = Aide dans la prise en charge

Merci de votre
attention



F2RSM Psy

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