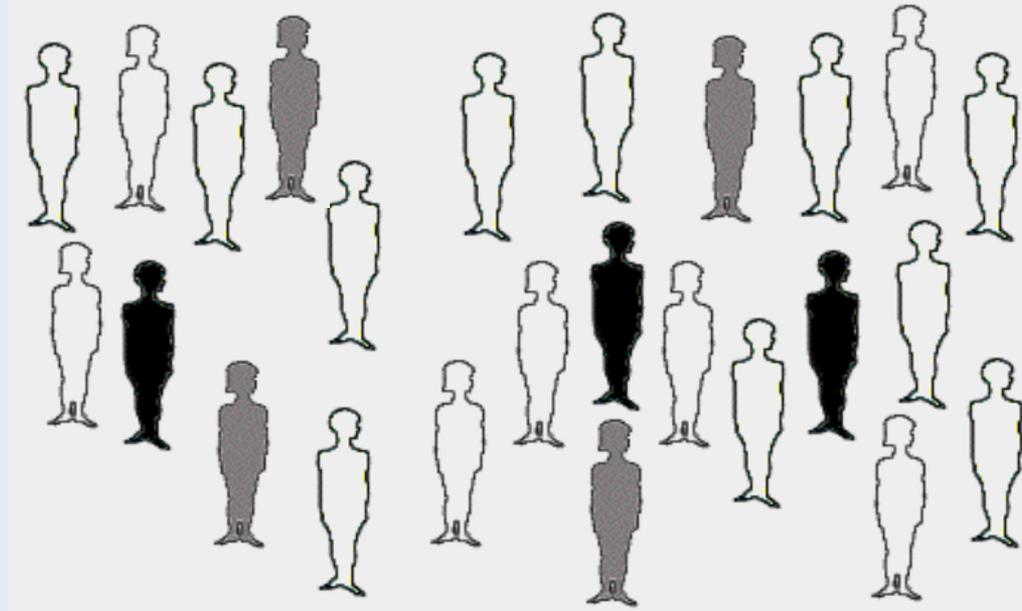


Pharmacogénétique et enjeux futurs en Psychiatrie de la Personne Âgée

Nicolas RAMOZ, PhD, HDR, INSERM
*INSERM UMRS894, Centre de Psychiatrie et Neurosciences
Université Paris-Descartes
Hôpital Sainte-Anne, Paris, France*

**Plénière : Innovations thérapeutiques en Psychiatrie de la Personne
Âgée : Intérêts et Perspectives**
14 septembre 2017, Limoges

Nous ne sommes pas tous égaux devant les médicaments



1. Présence d'effets indésirables
2. Différences de réponses sont observées (~2/3 de répondeurs et ~1/3 en rémission pour antidépresseurs)
3. Dosage/posologie pas toujours adaptée au sujet

Personne âgée et médicament

Étapes	Modifications avec l'âge	Conséquences	Exemples de molécules concernées
Absorption orale	↑ pH gastrique	Modification de dissolution, solubilité et ionisation des formes galéniques	Molécules basiques, cimétidine, clorazépate, L- dopa
	↓ surface de la muqueuse digestive, vidange gastrique, motilité sanguine et débit sanguin	↓ biodisponibilité orale	Nifédipine, propranolol, calcium, fer, vitamines
		↑ vitesse d'absorption et T max	Digoxine, chlordiazépoxyde, nitrazépam, gabapentine
Absorption IM, SC, transdermique	↓ perfusion régionale des tissus	↓ résorption	
Distribution	↑ masse grasse ↓ masse musculaire	↑ Vd et t _{1/2} vie des molécules liposolubles	Antidépresseurs tricycliques, amiodarone, benzodiazépine, prazosine, teicoplanine, thiopental, verapamil
	↓ eau totale	↓ Vd et t _{1/2} vie des molécules hydrosolubles	Aspirine, cimétidine, curare, digoxine, famotidine, gentamicine, lithium, morphine, paracétamol, phénytoïne, quinine, sotalol, théophylline
	↓ albuminémie	↑ fraction libre	Amiodarone, antiépileptiques, AINS, antivitamines K, diazépam, digoxine, hormones thyroïdiennes, phénytoïne, sulfamides
	↓ débit cardiaque	↑ délai d'action	Induction d'anesthésie
Métabolisme hépatique	↓ pouvoir de métabolisation	Saturation des voies de métabolisation	Propranolol, lidocaïne, métoprolol
	↓ activité enzymatique	↓ réaction de phase I	Carbamazépine, phénytoïne, tiagabine, acide valproïque
Élimination	↓ flux sanguin		
	↓ filtration glomérulaire	↑ t _{1/2} vie des médicaments ou métabolites actifs éliminés à plus de 60 % par voie urinaire	AINS, aténolol, digoxine, aminoside, lithium, morphine, inhibiteurs d'enzyme de conversion, Héparines de bas poids moléculaires. . .
	↓ fonction tubulaire		
	↓ capacité de résorption		

J Pharm Clin 2011

Causes et Conséquences en psychiatrie

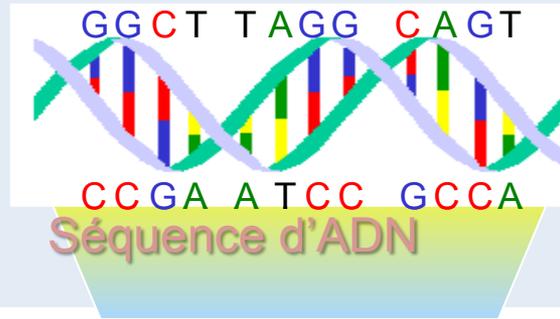
Pharmacogénétique et pharmacogénomique

La mesure de la réponse aux traitements
médicamenteux est-elle
associée à des gènes/pharmacogénétique ou au
génomme/pharmacogénomique en psychiatrie de la
personne agée ?

- Outils de biologie moléculaire à disposition ?
- Est-ce réalisable en psychiatrie : l'exemple de la
dépression ?

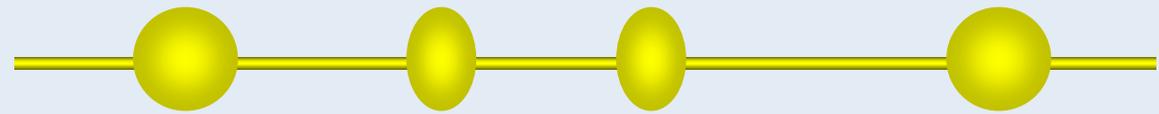
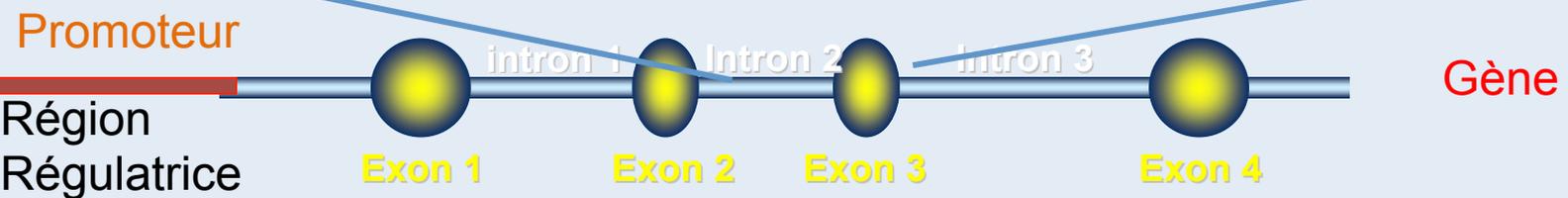
De l'ADN, aux gènes, aux protéines

Molécule d'ADN



*Le génome humain, c'est 3 milliards de nucléotides
un gène c'est 50°000 nucléotides en moyenne*

CCGAATCCGCCACCGAATCCGCCACCGAATCCGCCA

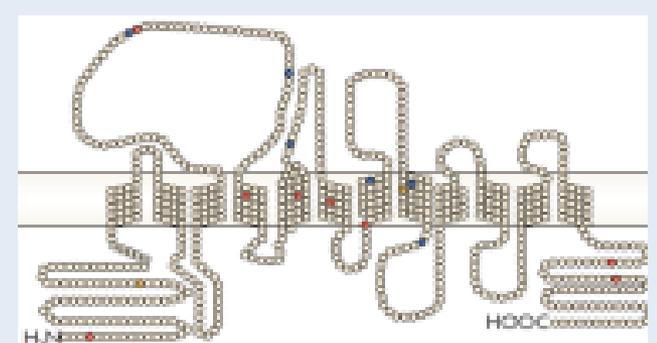


épissage - maturation



traduction

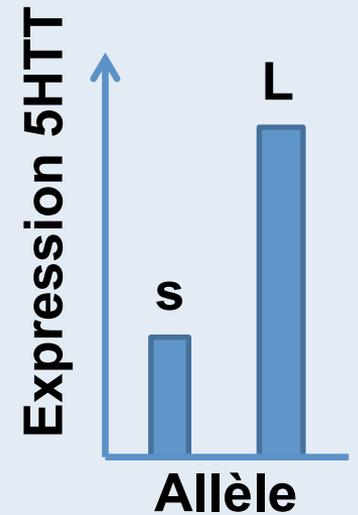
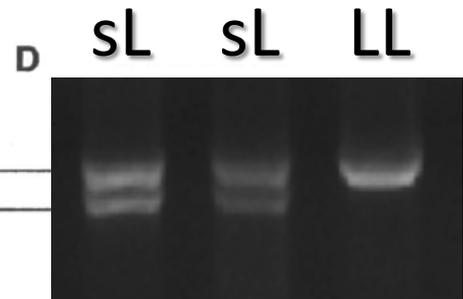
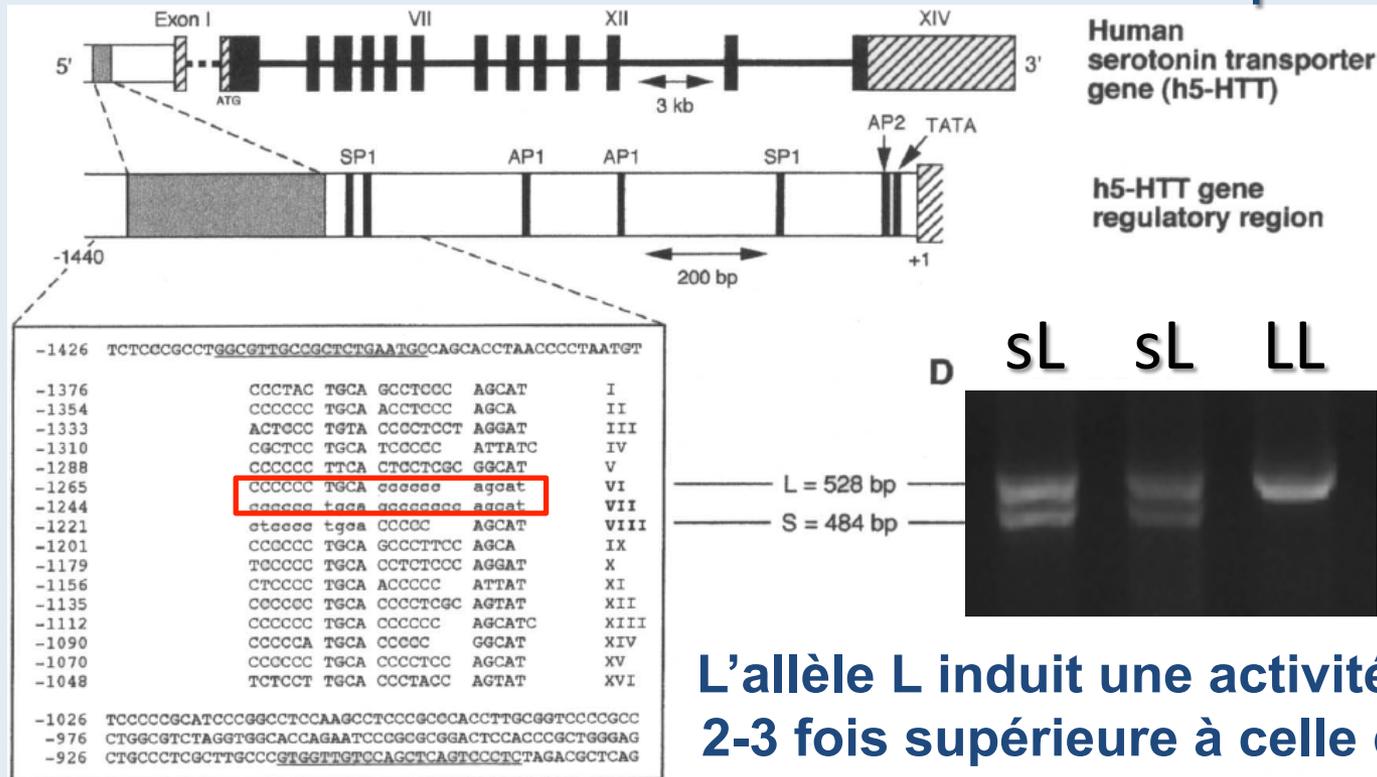
Protéine : 5HTT/SLC6A4



Marqueur génétique : VNTR (variable nucleotide tandem repeat)

- séquences de 10-100 nucléotides répétés en tandem, plusieurs allèles

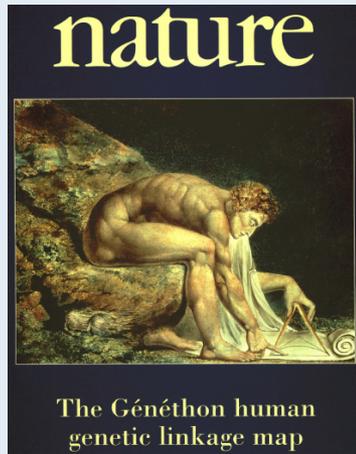
VNTR 5HTTLPR dans le transporteur 5HT



L'allèle L induit une activité transcriptionnelle 2-3 fois supérieure à celle du s (Heils et al 1996)

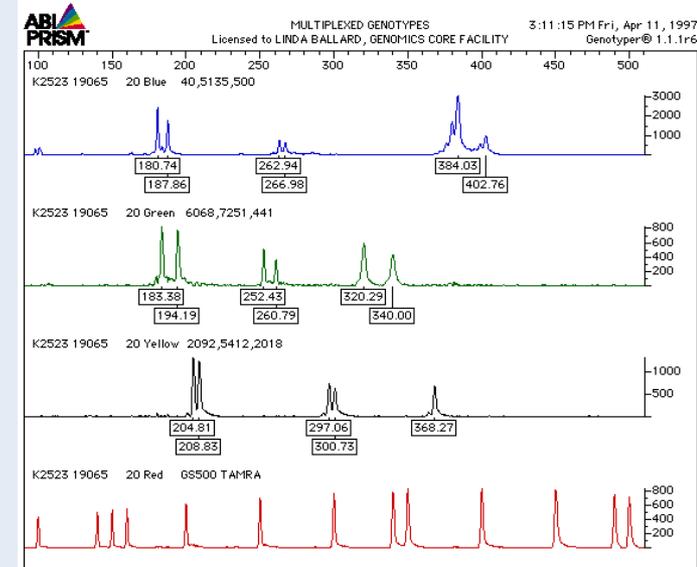
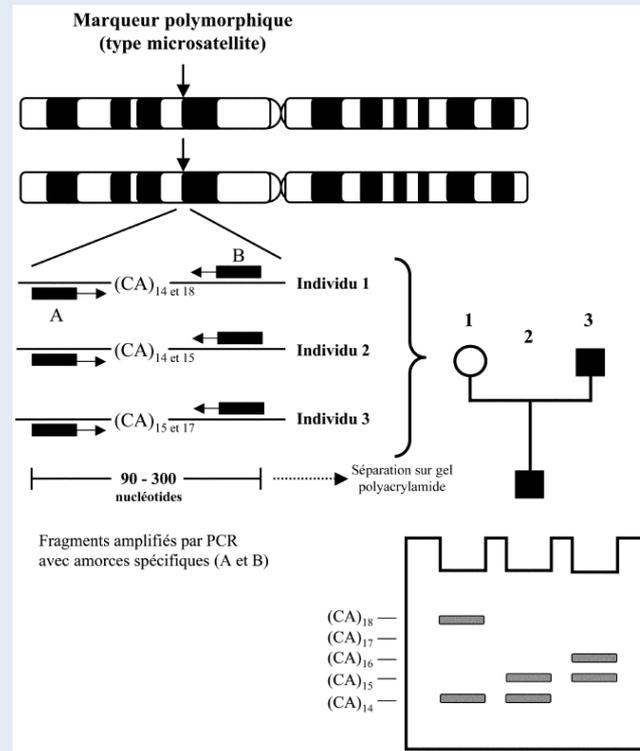
Marqueur génétique : Microsatellites

- variations répétées de 2 nucléotides, nombreux allèles



(Genethon 1996)

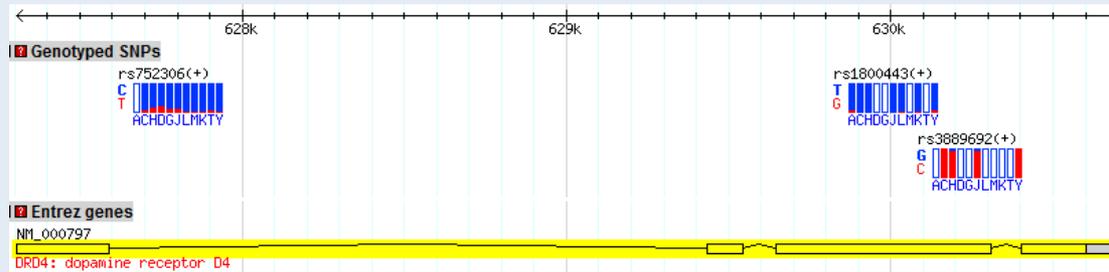
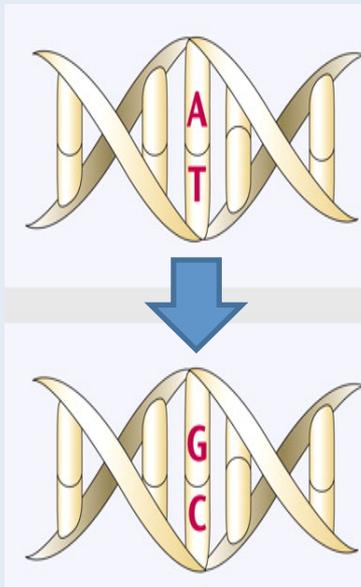
Microsatellites (empreintes génétiques)



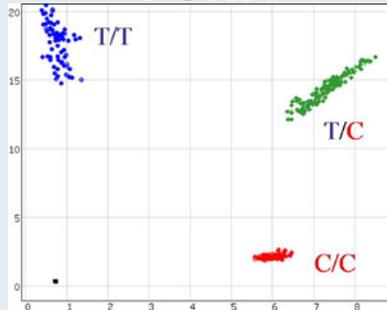
Marqueur génétique : SNP ou Snip

- Single nucleotide polymorphism = variant nucléotidique unique de séquence, 2 allèles

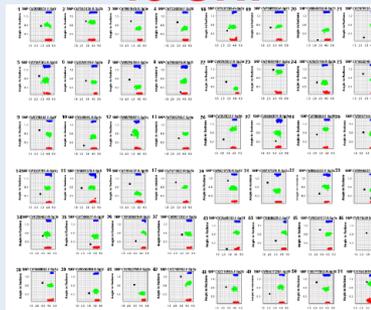
100 millions de SNP



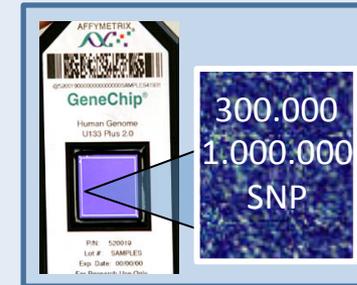
1 SNP



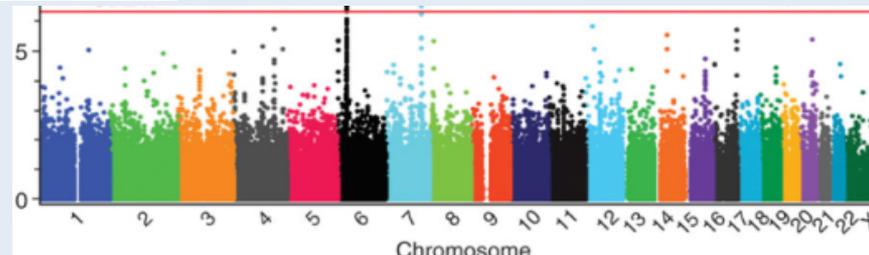
48 SNP



300K-1000K SNP



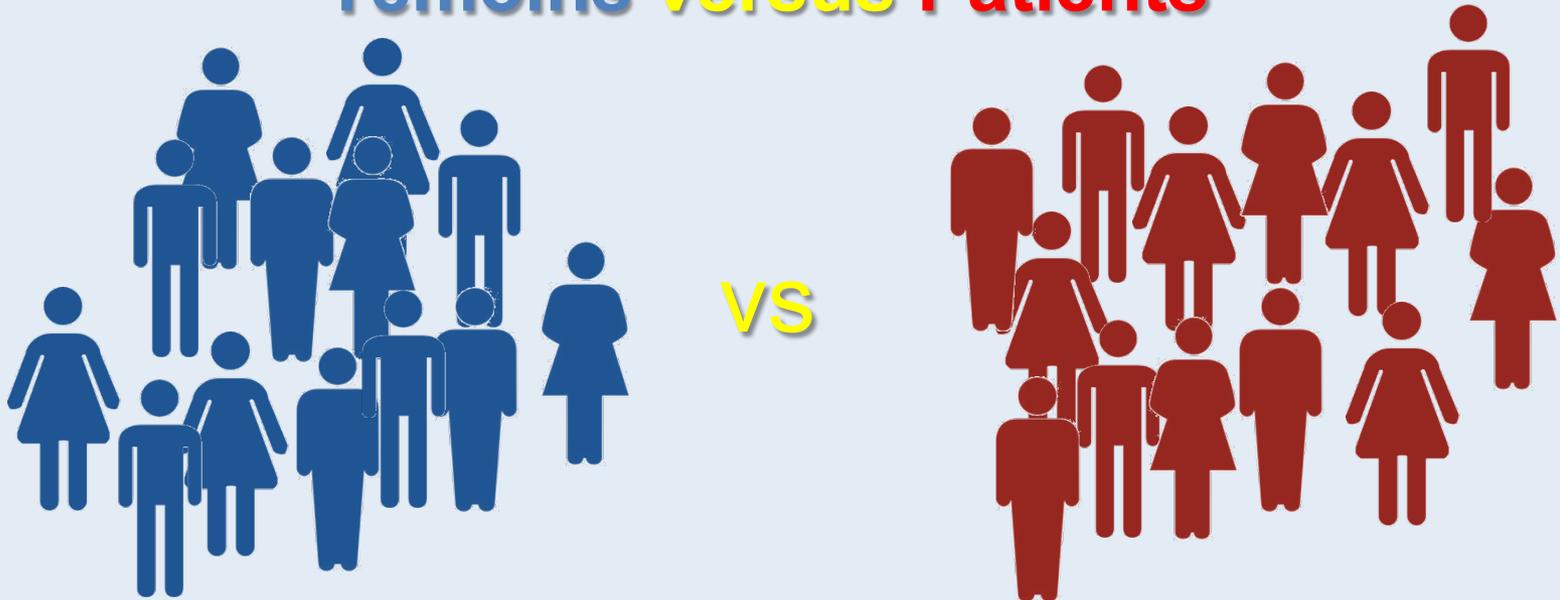
**Etude pangénomique
GWAS**



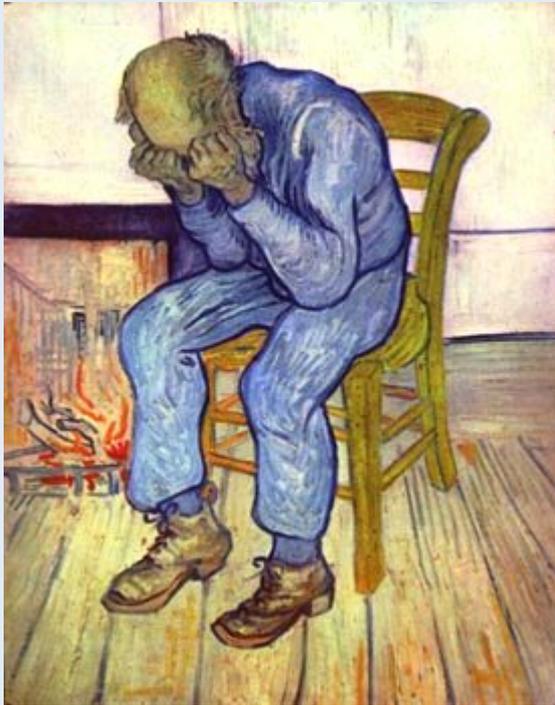
Comparaisons pour des gènes candidats et GWAS

- *A priori* quant à la voie biologique impliquée
- Génotypage de marqueurs dans les gènes candidats
- Comparaisons statistiques entre patients et contrôles des distributions des allèles et génotypes
- Analyse statistique par la loi du Chi-deux

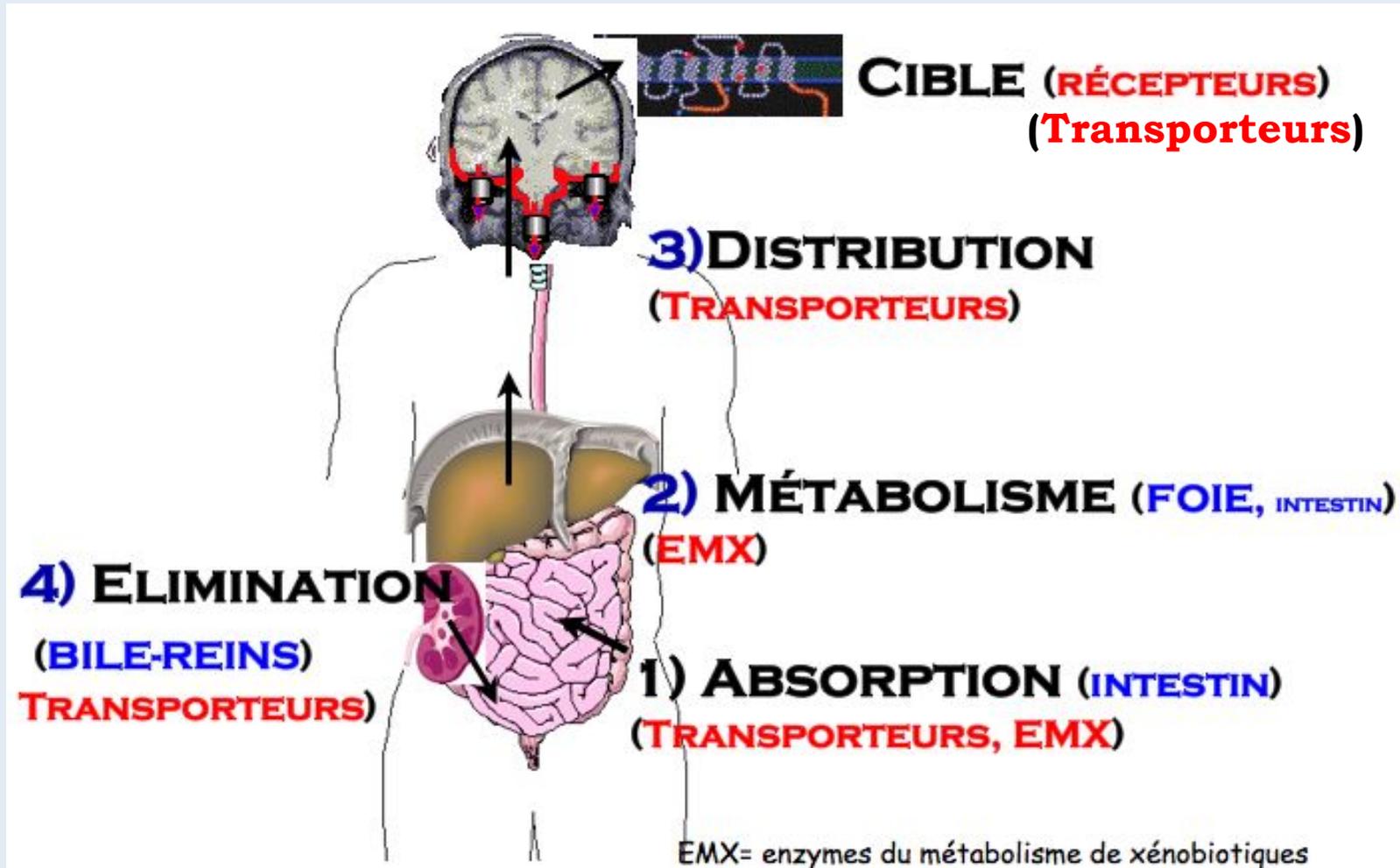
Témoins **versus** Patients



Dépression, antidépresseurs, pharmacogénétique et pharmacogénomique

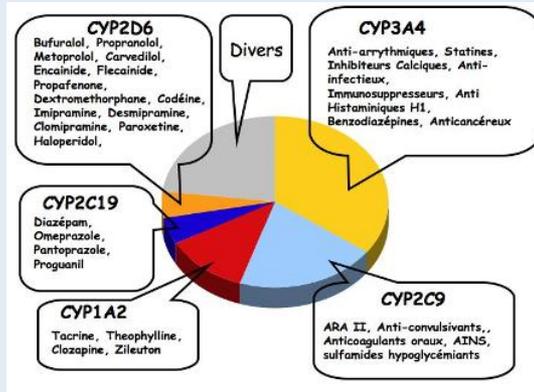


Quels sont les gènes impliqués en psychiatrie ?



Gènes de pharmacocinétique, famille CytoP450/ CYP=> Métabolise les molécules

**Variants : métaboliseurs lents,
rapides et ultra-rapides**
**Conséquence : dégradation
lente ou rapide du principe actif**



Gènes de pharmacodynamique

**Cible(s) biologique(s) du médicament, donc
les protéines codées pas nos gènes**

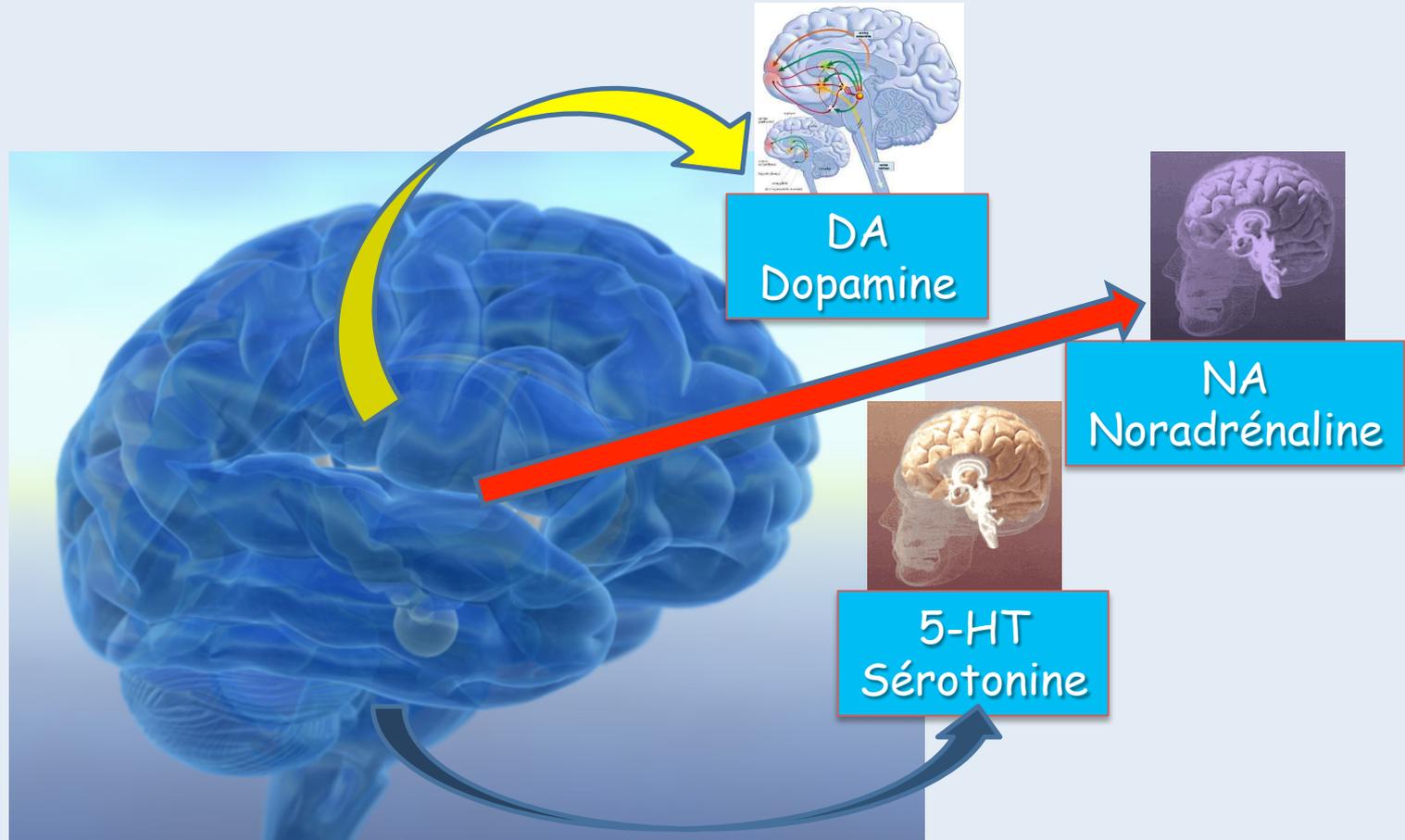
**Principalement les gènes de
predisposition à la dépression**

Peu de publications

Gène Réf	N Antidép	Réponse au traitement	Autres effets
CYP2D6 Murphy 2001	36 Nortriptyline	-	Métaboliseur rapide concentration ↑
CYP2D6 Murphy 2003	124 Paroxétine 122 Mirtazapine	Pas d'effet réponse/ nombre de répondeurs Pas d'effet réponse/ nombre de répondeurs	Pas de corrélation Pas de corrélation
CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 Egger 2005	106 amitriptyline ou citalopram	- -	CYP2D6 effets indésirables ↑ CYP2C19 & CYP2C9 pas d'effet

Allèle métaboliseur rapide CYP2D6 augmente les effets indésirables

La dépression un carrefour neurobiologique: hypothèse monoaminergique



Dépression, déficit en sérotonine (trouble de l'humeur), en dopamine (trouble du plaisir) et noradrénaline (inhibition)

Peu de publications

Gène/Réf	N Antidép	Réponse au traitement	Autres effets
SLC6A4/5HTTLPR Pollock et al., 2000	34 Paroxétine 23 Nortriptyline	Pas d'effet nombre de répondeurs Pas d'effet nombre de répondeurs	Homzygote LL action antidép plus rapide Pas d'effet
5HTTLPR / Durham 2004	106 Sertraline	Pas d'effet nombre de répondeurs	Homzygote LL réponse plus rapide
SLC6A4/5HTTLPR Murphy 2004	122 Paroxétine 124 Mirtazapine	Homzygotes LL Meilleur réponse Pas d'effet nombre de répondeurs	Porteurs s effets indésirables et arrêts ↑ Porteurs L effets indésirables et arrêts ↑
SLC6A4/5HTTLPR Kim 2006	136 SSRI 105 Nortriptyline	Homzygotes ss répondeurs Homzygotes ss répondeurs	- -
5HTTLPR / Lotrich 2008	110 Paroxétine	↑ réponse traitement	Homzygote LL concentration ↑ de paroxétine
SLC6A4/Alexopoulos 2009	27 escitalopram	Homzygotes LL en rémission	Homzygote LL anisotropie frontolimbic ↑
5HTTLPR / Schillani 2011	18 escitalopram	-	Homzygote LL anxiété ↓
5HT2A 102T/C Murphy 2003	124 Paroxétine 122 Mirtazapine	Pas d'effet réponse/nombre de répondeurs Pas d'effet réponse/nombre de répondeurs	Homozygote CC effets indésirables et arrêts ↑ Pas d'effet
NET G1287A Kim 2006	136 fluo/Sert 105 Nortriptyline	Pas d'effet nombre de répondeurs Homzygote GG répondeurs	- -

Tendance à l'effet pharmacogénétique selon le traitement et homozygote LL du variant 5HTTLPR

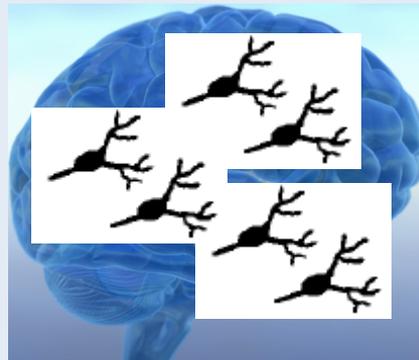
La dépression un carrefour neurobiologique: hypothèse neurotoxicité/neuroprotection

Neurogenèse

*Patient
MDD*

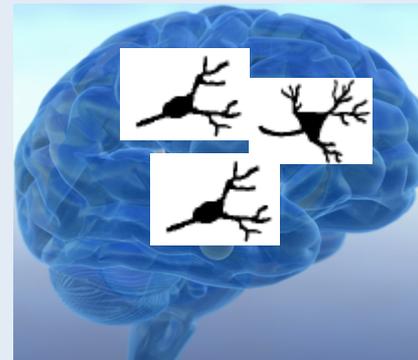


*Sujet Sain
MDD + Antidep*

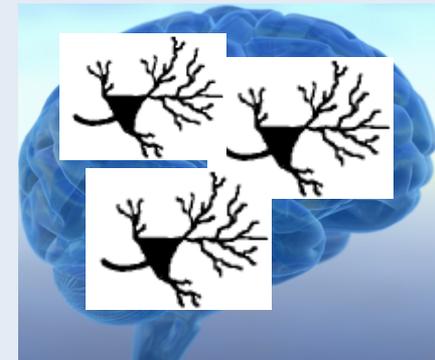


Neuroplasticité

*Patient
MDD*



*Sujet Sain
MDD + Antidep*



Duman et al Biological Psychiatry 1999

***Dépression, neuroinflammation et/ou déficit en facteurs
neurotrophiques et neuroprotecteurs (ex BDNF)***

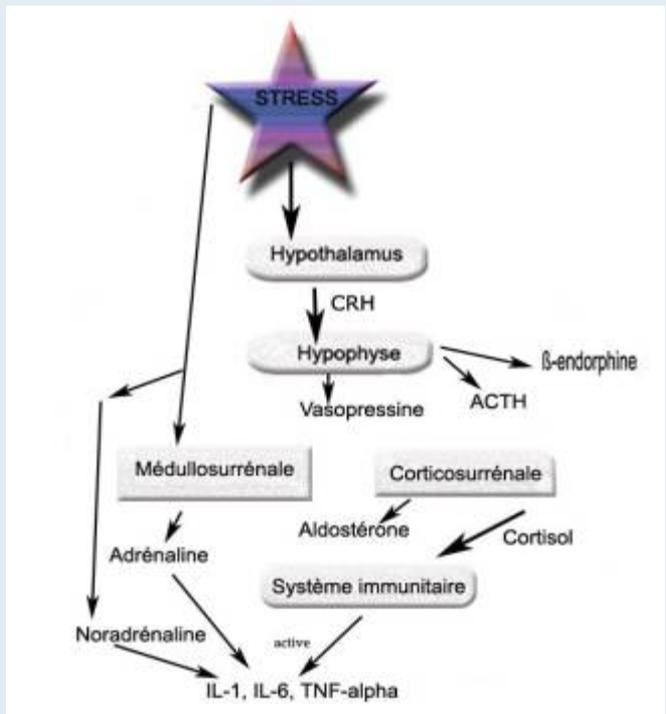
Peu de publications

Gène/Réf	N Antidép	Réponse au traitement	Autres effets
BDNF Alexopoulos 2010	32 escitalopram	BDNFmet porteurs en rémission	Pas de corrélation anomalies cérébrales et réponse
BDNF- Met66Val Taylor 2011	229 STAGED	BDNFmet porteurs en rémission à 6 mois	Persiste malgré anomalies et support social
BDNF- Met66Val Murphy 2013	124 Paroxétine 122 Mirtazapine	BDNF val homozygotes répondeurs Pas d'effet	
CREB1 rs2551639 Murphy 2013	124 Paroxétine 122 Mirtazapine	Vairants rares et répondeurs Pas d'effet	

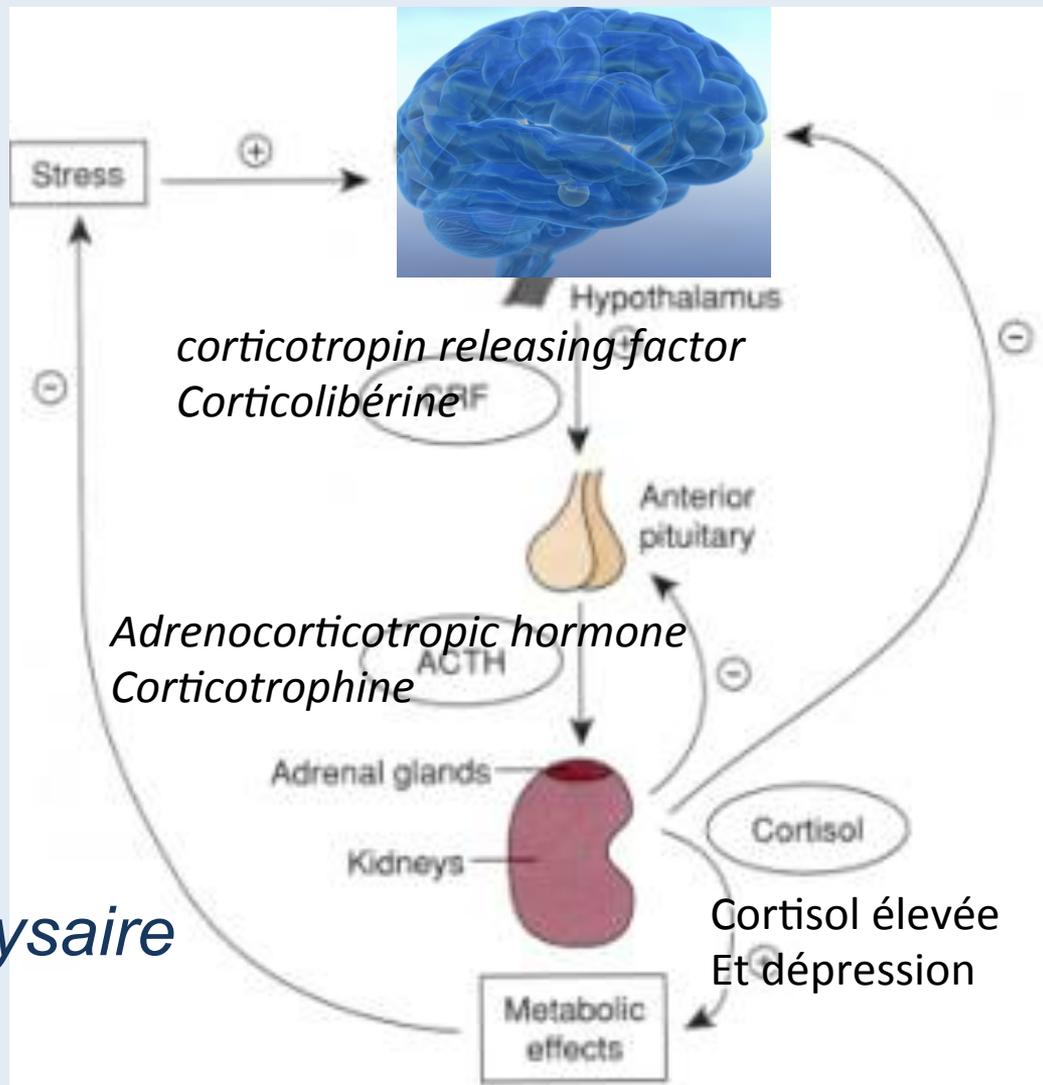
Effet pharmacogénétique contradictoire

La dépression un carrefour neurobiologique: hypothèse neuroendocrinologique

Axe du stress



Axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien (HPA)



Pharmacogénétique et gènes de la voie CRF

Polymorphisms in *FKBP5* are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment

Binder et al, Nature Genetics 2004

294 MDD

57 SNPs 8 gènes

Gènes corticoïdes : CRH et AVP

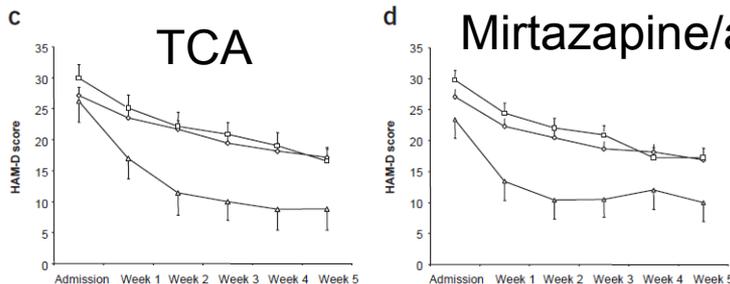
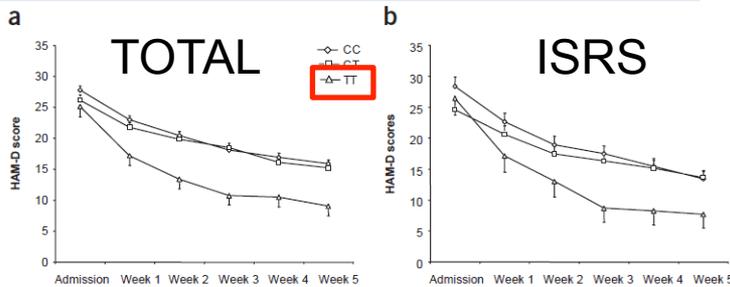
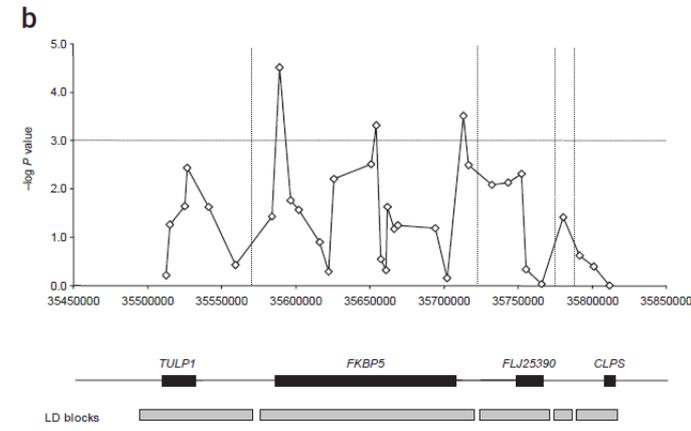
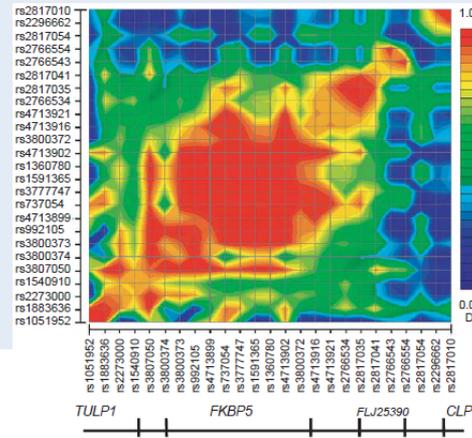
Récepteur Glucocorticoïde: NR3C1

5 cochaperones des GR: BAG1,

STUB1, TEBP, FKBP4 et FKBP5

(+27 autres SNPs)

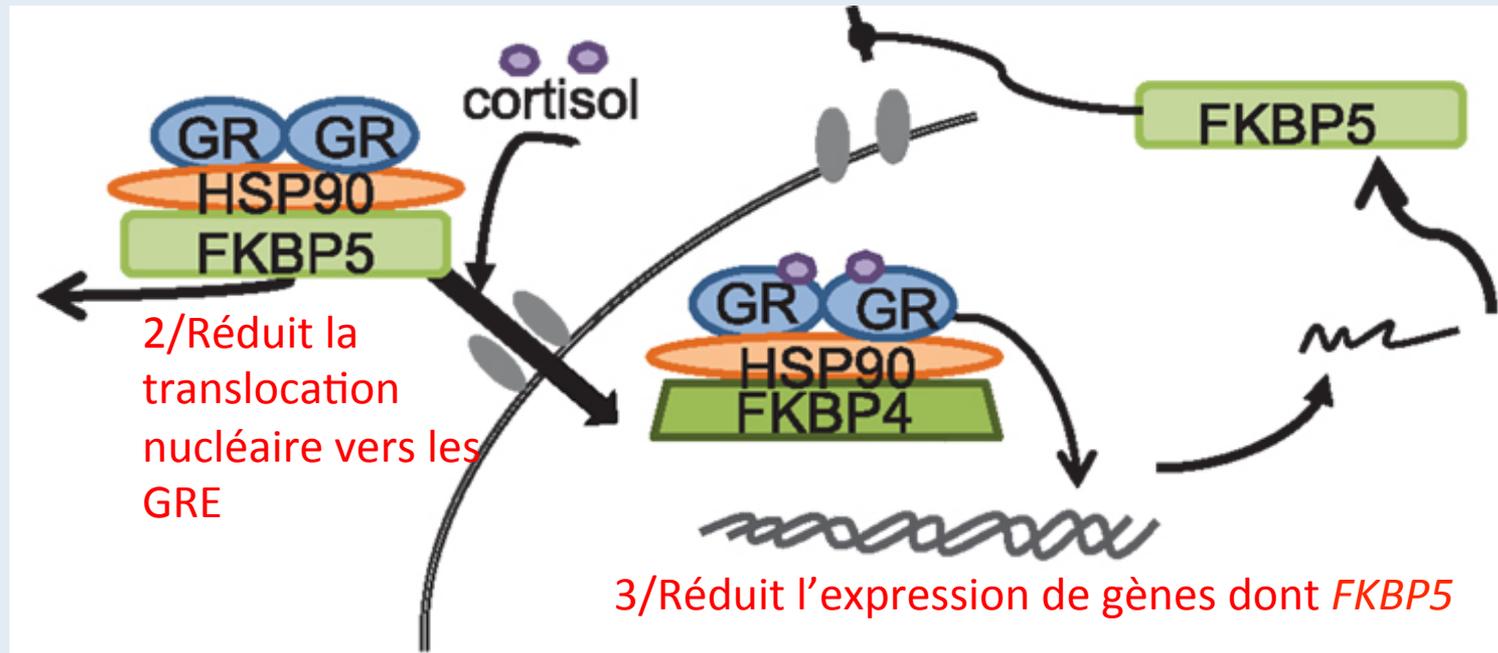
Association pharmacogénétique *FKBP5*



Que fait FKBP5 ?

Facteur de rétrocontrôle négatif des récepteurs aux glucocorticoïdes (GR)

1/FKBP5 fixe GR, réduit l'affinité du cortisol



Pharmacogénétique et *FKBP5*, suite

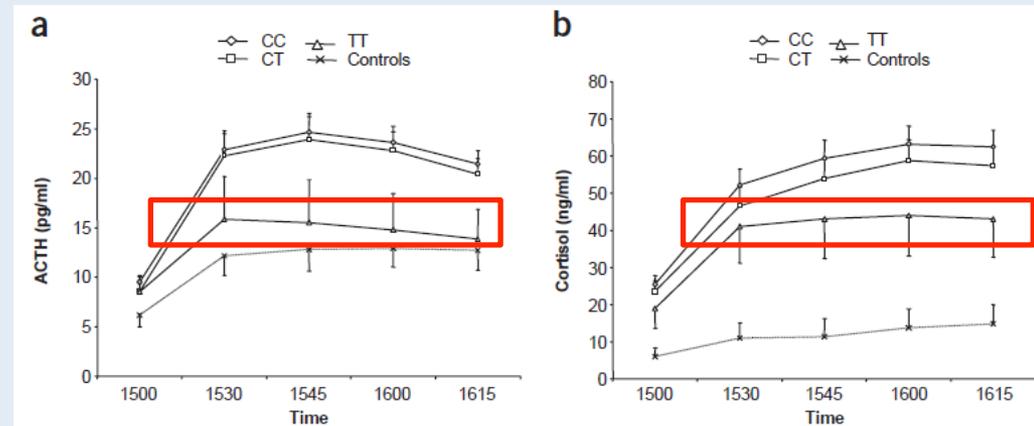
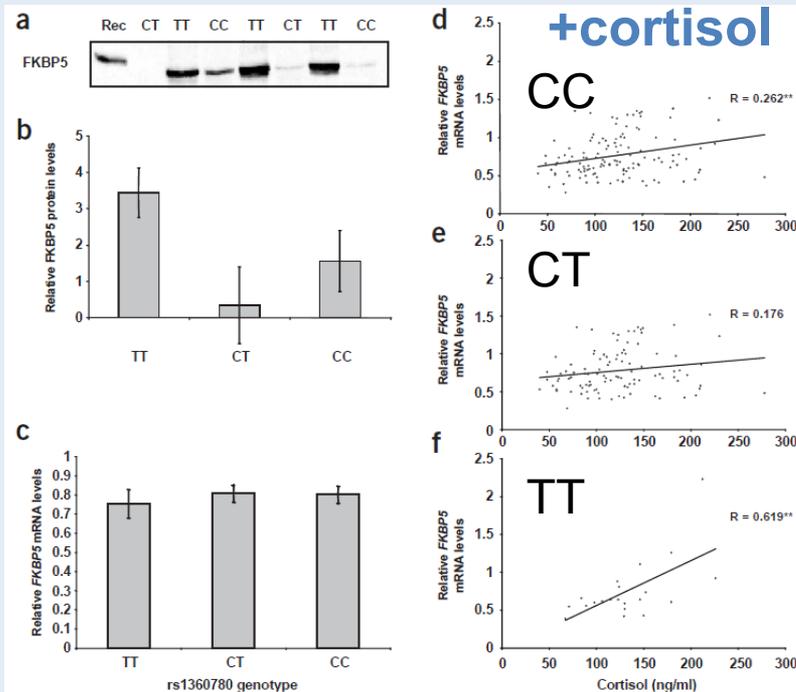
Polymorphisms in *FKBP5* are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment

Binder et al, Nature Genetics 2004

+FKBP5 chez porteur TT

Corrélation FKBP5/TT et

Profil neuroendocrine des FKBP5/TT intermédiaire entre contrôles et patients CC/CT



Patients TT (rare) de *FKBP5* associés à une meilleure réponse au traitement car profil neuroendocrinien intermédiaire

Pharmacogénomique de la dépression

Binder et al, AGP 2010

Association of Polymorphisms in Genes Regulating the Corticotropin-Releasing Factor System With Antidepressant Treatment Response

Gene	Gene Product Name
<i>AVP</i>	Arginine vasopressin
<i>AVPR1A</i>	Arginine vasopressin receptor 1A
<i>AVPR1B</i>	Arginine vasopressin receptor 1B
<i>CRH</i>	Corticotropin-releasing hormone
<i>CRHBP</i>	Corticotropin-releasing hormone binding protein
<i>CRHR1</i>	Corticotropin-releasing hormone receptor 1
<i>CRHR2</i>	Corticotropin-releasing hormone receptor 2
<i>UCN</i>	Urocortin
<i>UCN2</i>	Urocortin 2/stresscopin-related peptide
<i>UCN3</i>	Urocortin 3/stresscopin

SNP	Gene	Additive
rs10473984	<i>CRHBP</i>	.00044
rs10055255	<i>CRHBP</i>	.0050
rs12942300	<i>CRHR1</i>	.0087
rs10474485	<i>CRHBP</i>	.018
rs2267716	<i>CRHR2</i>	.024
rs6472258	<i>CRH</i>	.029
rs7307997	<i>AVPR1A</i>	.047
Response		
rs10473984	<i>CRHBP</i>	.0068
rs10474485	<i>CRHBP</i>	.018
rs10055255	<i>CRHBP</i>	.020
rs2267716	<i>CRHR2</i>	.024
rs12942300	<i>CRHR1</i>	.038
rs255105	<i>CRHR2</i>	.043

Genome-Wide Pharmacogenetics of Antidepressant Response in the GENDEP Project

Uher et al, AJP 2010

Characteristic and Measure	Whole Sample (N=706)		Escitalopram-Treated Subjects (N=394)		Nortriptyline-Treated Subjects (N=312)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Age (years)	41.98	11.71	42.1	11.57	41.84	11.91
Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) score (baseline)	28.95	6.65	28.71	6.53	29.25	6.80
Hamilton Depression Rating Scale-17 item score (baseline)	21.72	5.31	21.51	5.17	21.98	5.47
Beck Depression Inventory score (baseline)	28.22	9.59	28.02	9.27	28.48	9.99
MADRS score percent change over 12 weeks	56.22	30.88	58.07	31.12	53.88	30.48
	N	%	N	%	N	%
Female gender	444	62.89	244	61.93	200	64.10
History of antidepressant treatment	381	46.98	200	43.96	181	50.84
Receiving antidepressant treatment at the time of recruitment	177	21.82	89	19.56	88	24.72

Locus	Single Nucleotide Polymorphism	Position	Minor Allele Frequency	Allele	Regression Coefficient	p
<i>IL11</i>	rs1126757	60571684	0.48	T/C	5.7	0.00049
<i>UST</i>	rs2500535	149370960	0.06	A/G	-10.9	0.00117
<i>RGL1</i>	rs4651156	182103655	0.29	A/G	-5.2	0.00298
<i>RGL1</i>	rs9425322	182100684	0.17	A/G	-6.2	0.00333

Pharmacogénomique de la dépression avec les voies CRF, de neuroinflammation et de neurotoxicité

Une publication !

Gène/Réf	N Antidép	Réponse au traitement	Autres effets
<i>FKBP5</i> Rs1360780 rs3800373 Sarginson 2009	124 Paroxétine 122 Mirtazapine	Pas d'effet Pas d'effet	Pas de corrélation Pas de corrélation

Pas d'effet pharmacogénétique chez des sujets déprimés âgés !

Moins d'impact de l'axe du stress ?

Pharmacogénomique multi cohortes

Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)

Drug: citalopram

Très grands consortiums internationaux, des milliers de patients déprimés suivis en pharmacologie

Pas d'analyse sur le groupe de patients déprimés de plus de 65 ans

Age : facteur de covariance



Vulnérabilité **GENEtique et réponse
au traitement par **S**tablon
(tian**E**ptine)**

Pr Philip GORWOOD (Paris)
Pr Philippe COURTET (Montpellier)
Dr Yann LE STRAT (Paris)
Dr Nicolas RAMOZ (Paris)

Pharmacogénétique et cohorte GENESE

- Echantillon de 3371 patients naïfs de tianeptine : **PLUS GRANDE COHORTE MONDIALE de patients MDD traités par un antidép**

- Sujets, **POPULATION GENERALE ECOLOGIQUE**, suivis en ambulatoire, traités par tianeptine pour 1EDM, consentement libre et éclairé

 - Evaluation clinique et inclusion à J1

 - Recueil des éléments socio-démographiques, anamnésiques, diagnostiques

 - Evaluation de la symptomatologie obtenue à J1, J15, J30, J42

 - Echelle de Hamilton (HAD)

 - Evaluation de la réponse thérapeutique à J42

 - Réponse = diminution du score HAD de plus de 50%

- Génotypage de 64 SNP : neuroplasticité, voie glutamatergique, voie sérotoninergique et axe HPA

 - ADN obtenu par recueil salivaire

GENESE résultats sociodémographiques

- Cohorte_{caucasienne} : 63% Femmes
Age moyen 48ans
55% 1^{er} EDM
12% TS
0,8% TS entre les 2 visites
43% Répondeurs
=>en accord avec les données épidémiologiques

♀ 12,4% (145) ≥65 ans vs ♂ 16,2% (320) ≥65 ans (p<0,05)

Mais pas de différence durée cumulée, Age 1^{er}EDM, HAD_{init}
et HAD_{final}

1^{er} EDM ♀ > ♂; mais pas de différence TS, répondeur ~35% et
rémission ~10%

GENESE résultats pharmacogénétique 465 personnes âgées déprimées

GENE	Nbre SNP	Réponse	Rémission	♂Réponse	♂Rémission
SLC6A4	3	0/3	0/3	0/3	0/3
BDNF	4	0/4	0/4	0/4	0/4
FKBP5	5	2/5	2/5	3/5	0/5
CRHR1	2	2/2	1/2	2/2	2/2

Associations pharmacogénétiques gènes *FKBP5* et *CRHR1* pour réponse et rémission

Conclusions

- Gènes de pharmacocinétiques (*CYP2D6*, *CYP2C19*) sont associés aux effets indésirables
- Gènes de pharmacodynamiques (*SLC6A4*, *BDNF*, *FKBP5?*, *CRHR1?*) sont associés à la réponse au traitement

Enjeux futurs

- Besoin de grandes cohortes de sujets
- Nécessité d'étudier tous les gènes et pas seulement quelques CYP450 ou quelques cibles des médicaments => **pharmacogénomique**
- Nécessité d'évaluer les facteurs **épigénétiques** qui sont différents entre sujets adultes et sujets âgés

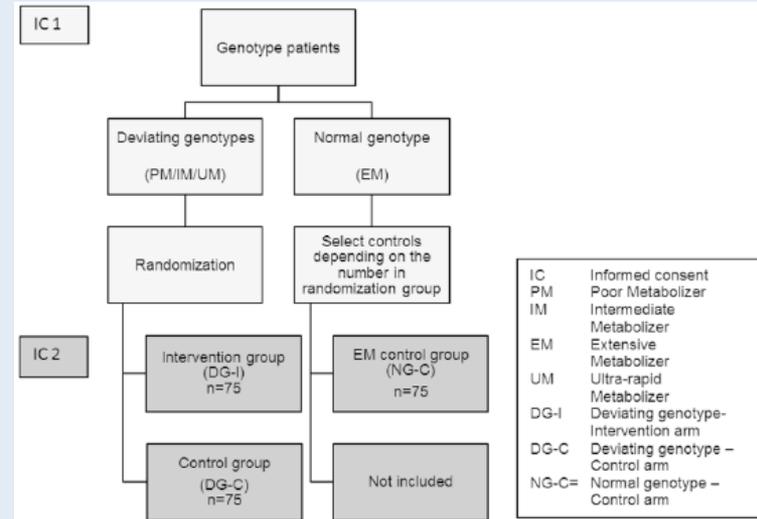
Etudes en cours

Effects and cost-effectiveness of pharmacogenetic screening for CYP2D6 among older adults starting therapy with nortriptyline or venlafaxine: study protocol for a pragmatic randomized controlled trial (CYSCEtrial)

Berm *et al.*

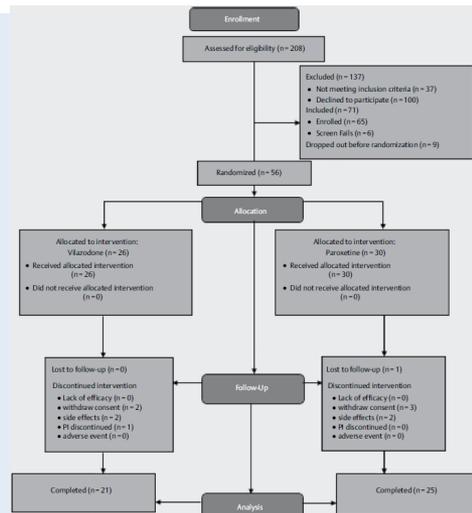


Berm *et al. Trials* (2015) 16:37
DOI 10.1186/s13063-015-0561-0



Comparing the Immune-Genomic Effects of Vilazodone and Paroxetine in Late-Life Depression: A Pilot Study

Harris Eyre^{1, 2, 3, 4}, Prabha Siddarth¹, Natalie Cyr¹, Hongyu Yang⁵, Steve Cole^{1, 6}, Malcolm Forbes⁷, Helen Lavretsky¹



Diversité, variants, polymorphismes génétiques, pharmacogénétique ?

Vrais jumeaux, même ADN et pourtant si différents



Heureux
Résilient



Malheureux
Déprimé

Tout n'est pas inscrit dans notre génome !

Et il n'y a pas de fatalité !

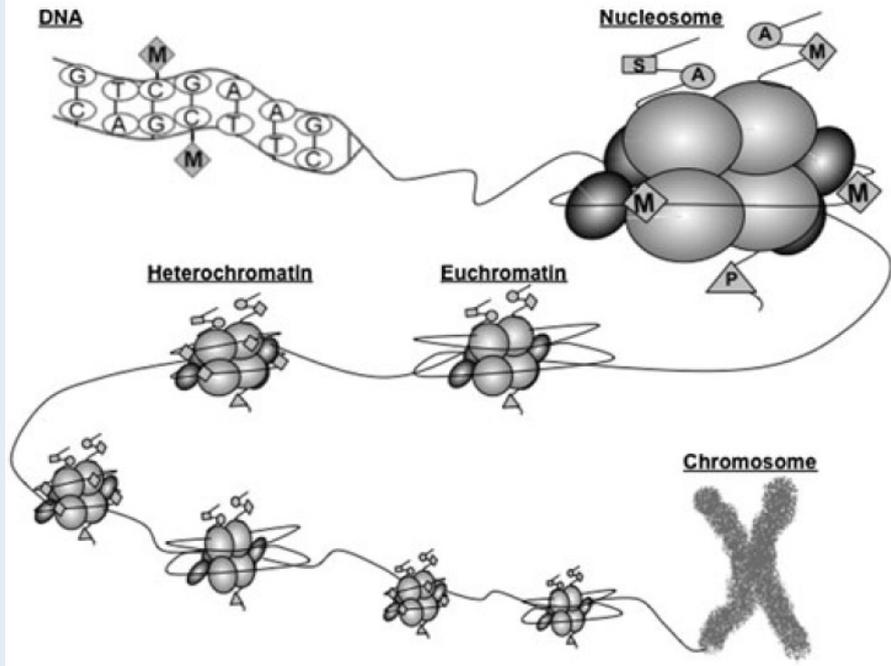
L'environnement et les événements de vie influencent l'expression de nos gènes

Epigénétique : *au-dessus* de l'ADN

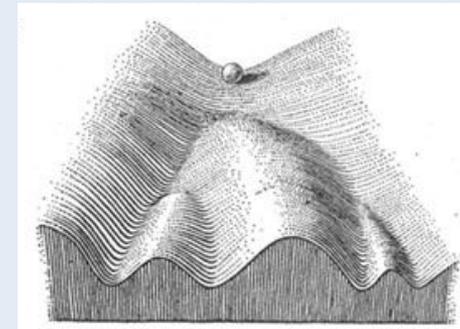
Mécanismes épigénétiques induisent des changements d'activité des gènes - donc des changements de caractères - qui sont transmis au fil des divisions cellulaires ou des générations, sans faire appel à des mutations de l'ADN, et influencés par l'environnement et l'histoire de l'individu

Méthylation de l'ADN

Chimie des histones



Conrad Hal Waddington 1957
The Strategy of the Genes



Génétique et épigénétique

Allele-specific *FKBP5* DNA demethylation mediates gene–childhood trauma interactions

Torsten Klengel¹, Divya Mehta¹, Christoph Anacker², Monika Rex-Haffner¹, Jens C Pruessner³, Carmine M Pariante², Thaddeus W W Pace⁴, Kristina B Mercer⁵, Helen S Mayberg⁴, Bekh Bradley^{4,6}, Charles B Nemeroff⁷, Florian Holsboer¹, Christine M Heim^{4,8}, Kerry J Ressler^{4,5,9}, Theo Rein¹ & Elisabeth B Binder^{1,4}

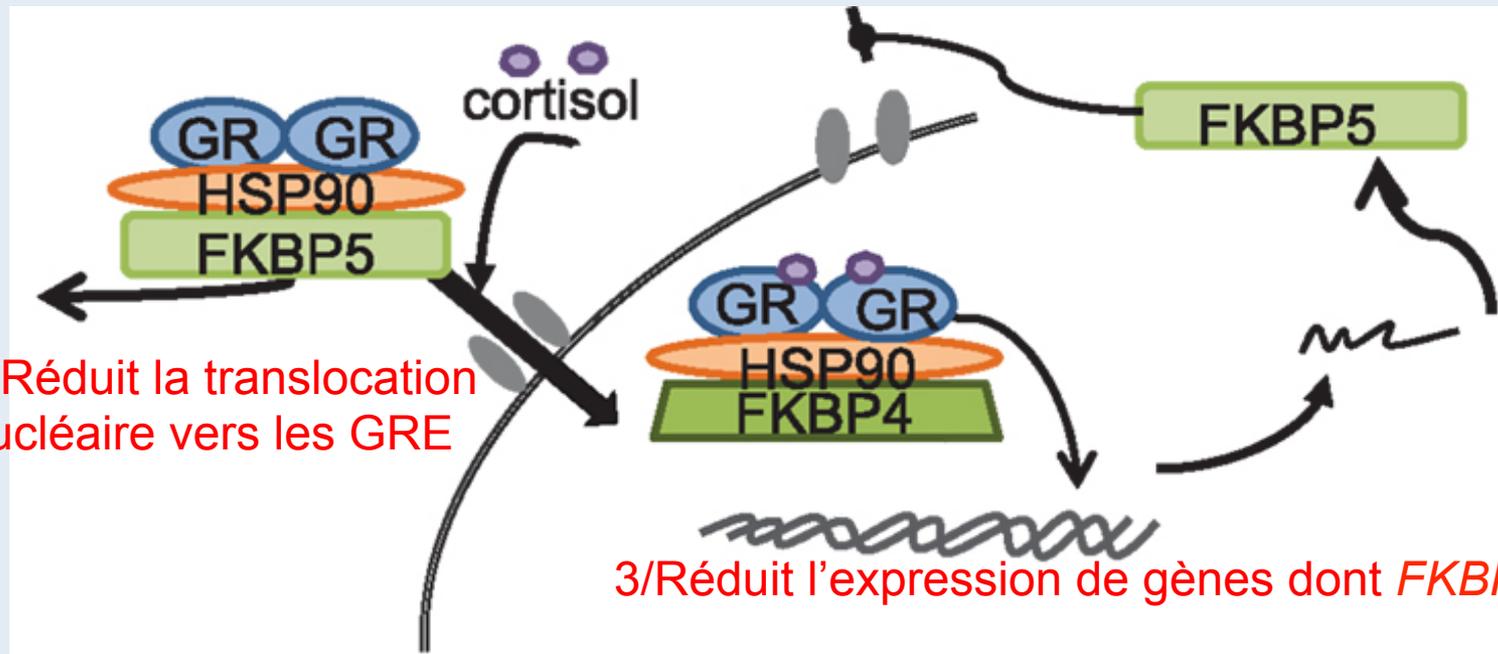
nature
neuroscience

JANUARY 2013

192 sujets Grady Trauma project crible variants *FKBP5*, rs1360780 A/Gprotecteur

FKBP5, facteur de rétrocontrôle négatif des récepteurs aux glucocorticoïdes (GR)

1/*FKBP5* fixe GR=> réduit l'affinité du cortisol



2/Réduit la translocation nucléaire vers les GRE

3/Réduit l'expression de gènes dont *FKBP5*

Génétique et épigénétique

Allele-specific *FKBP5* DNA demethylation mediates gene–childhood trauma interactions

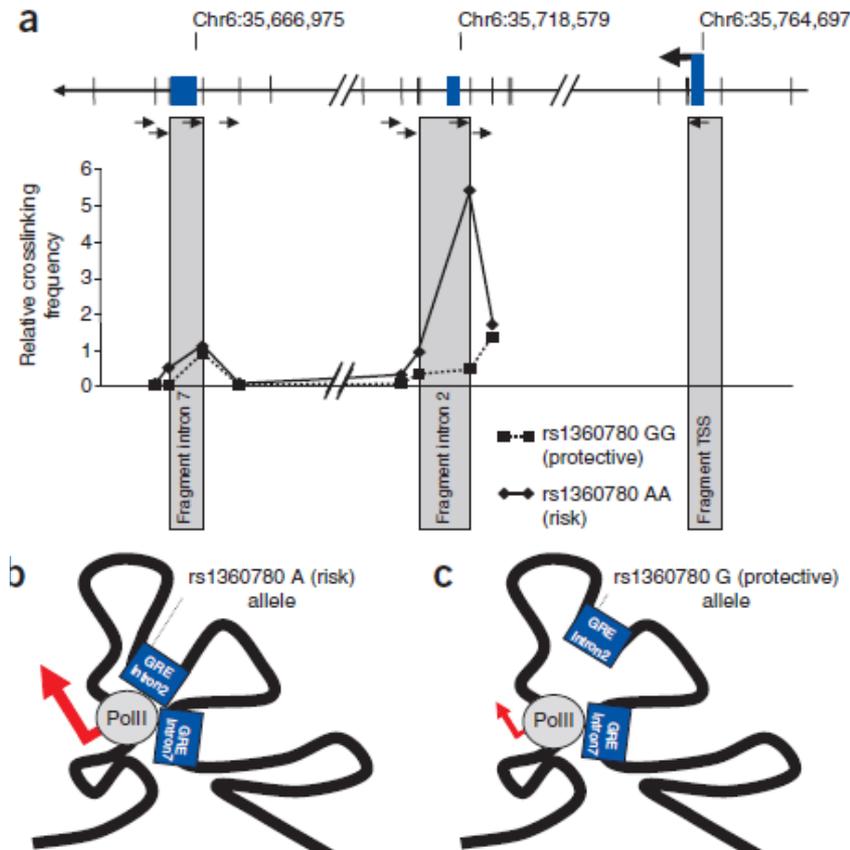
Christen Klengel¹, Divya Mehta¹, Christoph Maack², Monika Rex-Haffner¹, Jens C Pruessner³, Carmine M Pariante², Thaddeus W W Pace⁴, Kristina B Mercer³, Helen S Mayberg⁴, Bekh Bradley^{4,6}, Charles B Nemeroff⁷, Florian Holsboer¹, Christine M Heim^{4,8}, Kerry J Ressler^{4,5,9}, Theo Rein¹ & Elisabeth B Binder^{1,4}

nature
neuroscience

JANUARY 2013

192 sujets Grady Trauma project crible variants *FKBP5*, rs1360780 A/Gprotecteur

Interaction de l'ADN entre le GRE du rs1360780A et le démarrage de la transcription qui se fixe aussi avec le GRE de l'intron 7 !



Quel est le mécanisme de protection de l'allèle G du rs1360780 localisé dans l'intron 2 ?

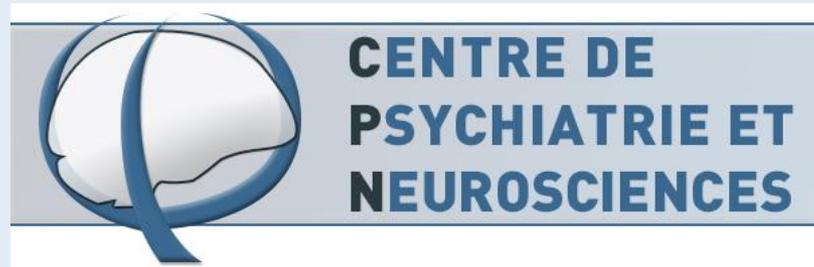


CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ DE PSYCHOGÉRIATRIE DE LANGUE FRANÇAISE

Passé, Présent, Futur de la Psychiatrie de la Personne Âgée

Limoges | 14 et 15 septembre 2017 | www.splf-limoges2017.com

Merci de votre attention



nicolas.ramoz@inserm.fr

RAMOZ-INSERM U894