



**HAL**  
open science

## Variation de réponse thérapeutique aux antipsychotiques : mécanismes pharmacogénétiques

Jennifer Vanquin

► **To cite this version:**

Jennifer Vanquin. Variation de réponse thérapeutique aux antipsychotiques : mécanismes pharmacogénétiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03837327

**HAL Id: dumas-03837327**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03837327v1>**

Submitted on 2 Nov 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX  
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2022

Thèse n°3090

THESE POUR L'OBTENTION DU  
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement  
le 4 octobre 2022 à Bordeaux

par VANQUIN Jennifer  
Née le 15 avril 1994 à Papeete, Polynésie Française

**VARIATIONS DE REPONSE THERAPEUTIQUE AUX  
ANTIPSYCHOTIQUES : MECANISMES  
PHARMACOGENETIQUES**

**Directeur de thèse**

Madame le Professeur VERDOUX Hélène

**Membres du jury**

Monsieur le Professeur BOUVARD Manuel	Président
Madame le Professeur TOURNIER Marie	Juge
Monsieur le Docteur DESAGE Alain	Rapporteur

## REMERCIEMENTS

A maman, je ne te remercierai jamais assez pour ton amour immense, ta joie de vivre et ta sagesse. Tu es pour moi une force extraordinaire.

A papa, je te remercie de m'avoir permis de réaliser mes rêves, et d'être toujours à mes côtés dans cette incroyable aventure qu'est la vie.

A Cédric, d'être ce petit frère exceptionnel et cet ami sans failles, adorable et sage. Je suis très fière de toi.

A Jessica, pour ta force, ta bonté et tes Pokémons.

A mamie et papi pour votre soutien d'une valeur inestimable. Vous rendez toujours mes séjours à Huahine paradisiaques. Merci aussi d'avoir autant de chiens, j'adore ça.

A Blanco, mon ami fidèle, pour ton cœur pur et ta gentillesse. Je suis aussi heureuse que toi de te retrouver à chaque fois que je rentre à la maison.

A mes oncles, mes tantes, mes cousins et cousines, pour le bonheur que vous apportez dans ma vie.

A Rick et Jerry, pour m'avoir accompagnée durant mon internat. J'espère vous avoir donné l'amour que vous méritez si bien.

Aux *taote* Marguerite, Nadine, Johan, Claude, Yuri, Louise, Guillaume, Anaïs, Vincent et Philippe, pour votre bonne humeur.

A Valérie, la meilleure partenaire de travail.

Aux trois mousquetaires Meherio, Teva et Laverna, pour votre précieuse amitié.

A Gaël, pour être un formidable *car-friend*.

A Mickaël, pour tes bons conseils et ta présence chaleureuse.

A Natasha, Mathilde, Marie, Chloé, Julie et Coralie, pour tous les bons moments passés ensemble durant ces années d'externat.

Au docteur Mériglier, pour les innombrables fois où vous m'avez aidée.

Aux docteurs Laurent Glenisson, Jean-Philippe Reneric, Clarissa Dubost, Adeline Tchangoué, Marc Géraud, Amélie Jutant, Clément Masse, Alain Desage, Giulia Gamba, Stéphanie Amedro, Aurélie Gailleton et Mohamad Al Nacer pour votre accueil, votre enseignement et votre bienveillance au cours de mes stages d'internat.

## **AU RAPPORTEUR**

**Monsieur le Docteur DESAGE Alain**

*Praticien Hospitalier*

*Centre hospitalier Charles PERRENS*

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté d'évaluer cette thèse en tant que rapporteur. Merci pour le temps et l'attention que vous avez consacrés à la lecture et à la critique de ce travail. J'ai eu la chance de travailler au sein de votre service, dans lequel j'ai énormément appris de votre expérience. Votre bienveillance pour vos patients et vos collègues, votre bon sens clinique et votre rigueur m'ont beaucoup inspirée dans ma pratique. Vous trouverez ici l'expression de ma profonde gratitude et mon grand respect.

## **AUX MEMBRES DU JURY**

**Madame le Professeur TOURNIER Marie**

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier*

*Cheffe du pôle UNIVA*

*Centre hospitalier Charles PERRENS*

Je vous remercie d'accepter de juger mon travail de thèse, et pour le temps que vous y aurez consacré. J'ai pu bénéficier de la richesse de vos enseignements lors des cours de D.E.S, ainsi que de vos qualités humaines. Je vous prie d'accepter l'expression de mon profond respect et de toute ma reconnaissance.

## **A MA DIRECTRICE DE THESE**

**Madame le Professeur VERDOUX Hélène**

*Professeur des universités, praticien hospitalier*

*Coordinatrice DES de psychiatrie*

*Centre hospitalier Charles PERRENS*

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant d'encadrer ma thèse, ainsi que de l'intérêt que vous avez porté à ce sujet. Dès le début de mon internat, vous m'avez accueillie chaleureusement au sein du pôle UNIVA. J'ai eu la chance de bénéficier de votre enseignement tant théorique que pratique, et j'espère en être digne dans mon exercice futur. Je vous suis infiniment reconnaissante pour votre disponibilité permanente, votre écoute attentive, votre bienveillance, vos conseils avisés et vos nombreux encouragements tout au long de ces trois dernières années. Je prends un grand plaisir à travailler avec vous. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect, de mon admiration et de ma sincère reconnaissance.

## **AU PRESIDENT DU JURY**

**Monsieur le Professeur BOUVARD Manuel**

*Professeur des universités, praticien hospitalier*

*Chef du pôle PUPEA*

*Centre hospitalier Charles PERRENS*

Vous me faites le grand honneur d'accepter de présider ce jury. Je vous remercie d'accepter de juger mon travail de thèse, ainsi que pour le temps que cela vous aura demandé. Je vous adresse l'expression de ma profonde gratitude et de mon très grand respect.

# SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>9</b>
A. PRESENTATION GENERALE .....	9
B. METHODE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE.....	10
<b>II. LA PHARMACOGENETIQUE APPLIQUEE AUX ANTIPSYCHOTIQUES .....</b>	<b>10</b>
A. PHARMACOCINETIQUE.....	10
1. Généralités concernant l'approche génétique de la pharmacocinétique .....	10
2. Études pharmacogénétiques concernant des facteurs pharmacocinétiques par antipsychotique .....	13
2.1. Généralités.....	13
2.2. Aripiprazole .....	14
2.3. Risperidone et Palipéridone .....	15
2.4. Quétiapine.....	18
2.5. Olanzapine .....	19
2.6. Clozapine .....	21
2.7. Amisulpride .....	22
2.8. Limites des études .....	22
B. PHARMACODYNAMIE .....	23
1. Généralités.....	23
2. Le système dopaminergique.....	24
2.1. Les récepteurs dopaminergiques D2 .....	24
2.2. Les récepteurs dopaminergiques D3 .....	25
3. Le système sérotoninergique.....	26
3.1. Les récepteurs sérotoninergiques 5-HT <sub>2A</sub> .....	26
3.2 Les récepteurs sérotoninergiques 5-HT <sub>2C</sub> .....	28
4. Autres cibles thérapeutiques en pharmacodynamie .....	30
4.1. La Catéchol-O-Méthyl Transférase (COMT).....	30
4.2. Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) .....	30
4.3. Le récepteur MDR1.....	31
4.4. Les antigènes des leucocytes humains (HLA).....	32
<b>III. GENETIQUE DES POPULATIONS.....</b>	<b>33</b>
A. ETHNICITE ET CONSIDERATIONS SOCIO-CULTURELLES EN PSYCHOPHARMACOLOGIE .....	33
1. Définitions .....	33
2. Considérations socioculturelles en psychopharmacologie .....	34

B. VARIATIONS DES POLYMORPHISMES GENETIQUES SELON UNE APPROCHE ETHNIQUE .....	36
1. Introduction .....	36
2. Le cytochrome 2D6 .....	38
3. Le cytochrome 2C19 .....	40
4. Le cytochrome 3A4 .....	42
5. Le cytochrome 1A2 .....	42
<b>IV. APPLICATION DE LA PHARMACOGENETIQUE EN PRATIQUE CLINIQUE.....</b>	<b>43</b>
A. LE SUIVI THERAPEUTIQUE DU MEDICAMENT.....	43
1. Indications du dosage plasmatique des médicaments.....	43
2. Recommandations concernant les antipsychotiques .....	45
B. UTILISATION DE LA PHARMACOGENETIQUE EN PRATIQUE CLINIQUE .....	47
1. Les tests pharmacogénétiques en France .....	47
2. Techniques d'analyses pharmacogénétiques .....	49
C. RECOMMANDATIONS POUR LES ANTIPSYCHOTIQUES .....	49
1. Les groupes de travail internationaux .....	49
2. Les recommandations .....	50
<b>V. DISCUSSION.....</b>	<b>55</b>
A. L'INFLUENCE DES POLYMORPHISMES GENETIQUES DANS LA REponse AUX ANTIPSYCHOTIQUES .....	55
B. LES CONSIDERATIONS ETHNIQUES EN PSYCHOPHARMACOLOGIE .....	57
C. LA MISE EN ŒUVRE DE LA PHARMACOGENETIQUE EN PSYCHIATRIE POUR UNE MEDECINE PERSONNALISEE .....	59
<b>VI. CONCLUSION .....</b>	<b>61</b>
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES : .....	62

# **I. Introduction**

## **A. Présentation générale**

La découverte des propriétés des neuroleptiques à partir des années 1950 sur l'agitation psychomotrice, l'agressivité et les manifestations délirantes et hallucinatoires, marque un bouleversement dans l'histoire de la psychiatrie, permettant par la suite d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients. Aujourd'hui, les antipsychotiques sont largement utilisés en pratique courante, dans le cadre de multiples indications, comme les troubles psychotiques et les troubles de l'humeur. Cependant, les cliniciens sont confrontés à des difficultés liées à l'hétérogénéité de la réponse thérapeutique aux psychotropes chez leurs patients. La majeure partie de la variabilité interindividuelle de la réponse clinique aux antipsychotiques s'explique par des facteurs environnementaux, comme l'alimentation, le tabagisme, les interactions médicamenteuses, et des facteurs intrinsèques comme l'âge, le poids, le genre, les comorbidités et les facteurs génétiques. Cette thèse s'intéresse à la pharmacogénétique en psychiatrie, qui est une science étudiant les mécanismes d'origine génétique intervenant dans la réponse aux psychotropes, avec pour objectif l'optimisation des médicaments, aussi bien en termes d'efficacité que de sécurité d'emploi. Ce domaine de recherche étant très vaste, seuls les antipsychotiques seront abordés dans cette thèse.

Dans un premier temps, nous aborderont l'approche pharmacogénétique appliquée aux antipsychotiques. Nous étudierons comment les polymorphismes de gènes codant pour les très nombreux acteurs biologiques impliqués dans la réponse aux antipsychotiques, comme les enzymes qui participent au métabolisme des médicaments, affectent in vivo la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des traitements.

Dans un deuxième temps, nous nous intéresserons à la psychopharmacologie au sein des différentes populations ethniques. Des liens entre l'origine ethnique des patients et les profils génétiques ont été observés et font l'objet de multiples études, comparant les populations entre elles sur le plan génotypique. Il est intéressant d'y accorder une attention particulière, car les cliniciens peuvent être confrontés à des patients d'origine ethnique différente, présentant un profil phénotypique particulier. En plus de ces caractéristiques génétiques, il existe des considérations socio-culturelles dans la réponse clinique aux antipsychotiques.

Puis, nous verrons comment la pharmacogénétique peut être appliquée en pratique courante. Le suivi thérapeutique du médicament au travers de dosages plasmatiques d'antipsychotique peut être recommandé dans certaines situations cliniques, avec pour objectif d'optimiser la posologie du médicament administré. En cas de suspicion de métabolisation anormale, c'est-à-dire lente, rapide ou ultra-rapide, il est nécessaire de rechercher des

facteurs extrinsèques qui peuvent influencer le métabolisme des médicaments, au travers de phénomènes d'induction ou d'inhibition enzymatiques. En l'absence de facteurs environnementaux explicatifs, la recherche de variants génétiques peut être envisagée. Plusieurs laboratoires en France rendent accessibles les tests pharmacogénétiques. Les publications d'études pharmacogénétiques permettent à des groupes de travail internationaux d'élaborer des recommandations thérapeutiques en fonction du profil métabolique du patient. Ces recommandations sont essentielles pour optimiser la pharmacothérapie de chaque patient, dans le cadre d'une médecine personnalisée.

Enfin, nous discuterons de l'intérêt, des limites et des nouvelles perspectives émergentes de la pharmacogénétique en psychiatrie. Ce domaine est en constante évolution, et son développement peut aboutir à un outil d'aide courant à la prescription des antipsychotiques.

## **B. Méthode de recherche bibliographique**

Cette thèse est une revue de la littérature réalisée à partir de la base de données Pubmed. Les termes de recherche utilisés sont « pharmacogenetics », « cytochrome », « antipsychotic », « polymorphism », « interindividual variation », « ethnicity » et « recommandations ». Les articles médicaux les plus récents publiés au cours des dix dernières années sont préférentiellement analysés, mais des articles plus anciens sont intégrés en raison de leur pertinence significative. Des extraits de livres et des documents disponibles en ligne sont inclus dans la recherche bibliographique. Les articles abordant les autres classes pharmacologiques de psychotropes sont exclus.

# **II. La pharmacogénétique appliquée aux antipsychotiques**

## **A. Pharmacocinétique**

### **1. Généralités concernant l'approche génétique de la pharmacocinétique**

La pharmacocinétique est définie par l'étude du devenir d'une substance active contenue dans un médicament après son administration dans l'organisme. Elle comprend quatre grandes étapes : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du principe actif et de ses métabolites. Il existe une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle des psychotropes, qui peut à un certain niveau, conduire à une sortie de la zone thérapeutique à la posologie standard. Il est alors nécessaire de reconsidérer le schéma posologique du patient

afin de le maintenir dans une zone thérapeutique permettant une efficacité pharmacologique sans toxicité majeure. Parmi les nombreuses causes expliquant cette variabilité pharmacocinétique, on retrouve les polymorphismes génétiques de gènes codant pour des enzymes impliqués dans le métabolisme des psychotropes, pour des transporteurs membranaires ou encore pour des facteurs de transcription. Les antipsychotiques sont des médicaments lipophiles sujets à un métabolisme important avant leur excrétion. La plupart d'entre eux ont des métabolites actifs qui contribuent à l'effet pharmacologique du médicament (1).

Les enzymes de la famille du cytochrome P450 jouent un rôle essentiel dans le métabolisme de substances lipophiles endogènes comme les stéroïdes, les acides gras et les prostaglandines, et exogènes comme les médicaments, au travers des réactions d'oxydation et de réduction hépatiques. Il existe une multitude de cytochromes différents, répartis dans quatre grandes familles : les CYP1, CYP2, CYP3 et CYP4. On distingue également des sous-familles représentées par une lettre A, B, C ou D, comme les CYP1A ou CYP2C ; et des isoenzymes, représentées par un chiffre, comme les CYP3A4 ou CYP2D6. Les principales enzymes impliquées dans le métabolisme des antipsychotiques sont les CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4. Chaque isoforme du cytochrome P450 est le produit d'un gène spécifique, dont de nombreux variants alléliques ont été identifiés. Les allèles sont représentés par les chiffres avec un \* comme les CYP2D6\*10, CYP2D6\*17. Ces variants alléliques peuvent être le résultat de délétion du gène, de SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) qui sont des modifications d'une seule paire de bases dans la séquence d'ADN, de délétion ou insertion de fragment d'ADN dans le gène ou de copies du gène multiple, engendrant une variation de l'activité enzymatique qui peut être absente, réduite ou augmentée. L'allèle \*1 est considéré pour tous les cytochromes comme étant l'allèle sauvage, qui code pour une enzyme ayant une activité normale.

Les polymorphismes génétiques du CYP450 se traduisent au niveau phénotypique d'un patient par une activité enzymatique caractéristique permettant de classer les patients en 4 groupes (2).

- Les métaboliseurs lents (*PM : poor metabolizers*) qui sont homozygotes pour des allèles non fonctionnels, aboutissant à une déficience enzymatique totale.
- Les métaboliseurs intermédiaires (*IM : intermediate metabolizers*) qui sont hétérozygotes avec un allèle non fonctionnel et un allèle ayant une fonction diminuée, aboutissant à une activité enzymatique diminuée.
- Les métaboliseurs rapides (*EM : extensive metabolizers*) qui ont deux allèles normaux, se traduisant au niveau phénotypique par une activité enzymatique normale.

- Les métaboliseurs ultrarapides (*UM : ultrarapid metabolizers*) qui possèdent de multiples copies du gène, aboutissant à une activité enzymatique augmentée et à un métabolisme accéléré.

**Tableau 1. Les principaux inhibiteurs et inducteurs enzymatiques influençant le métabolisme des antipsychotiques (3).**

Cytochrome	Substrats	Inhibiteurs enzymatiques	Inducteurs enzymatiques
CYP1A2	Olanzapine Clozapine	Fluvoxamine, Fluoxétine, Paroxétine Ciprofloxacine, norfloxacine Ethinylestradiol	Tabac Carbamazépine Choux, brocolis
CYP2C19	Clozapine	Lansoprazole, Oméprazole, Esomeprazole Isoniazide Fluvoxamine, Fluoxétine Kétoconazole, Fluconazole Modafinil Oxacarbazépine Topiramate Clobazam Désogestrel	Rifampicine Ritonavir Phénobarbital Phénytoïne
CYP2D6	Aripiprazole Risperidone (Olanzapine, Quétiapine)	Fluoxétine, Paroxétine, Sertraline, Duloxétine, Citalopram, Clomipramine Quinidine Ritonavir Acide fusidique Amiodarone, flécaïnide Bupropion Chlorpromazine, Lévopromazine Halopéridol Métoclopramide Ecstasy Méthadone	
CYP3A4	Clozapine Quétiapine Aripiprazole (Risperidone)	Fluvoxamine, Fluoxétine Kétoconazole, Miconazole, Fluconazole Clarithromycine, Erythromycine Jus de pamplemousse Acide Fusidique Amiodarone Doxycycline Désogestrel, Ethinylestradiol Cannabidiol Régliasse	Rifampicine Phénobarbital Phénytoïne Carbamazépine Millepertuis Topiramate Ethanol

Plus de 50 iso-enzymes de la famille du cytochrome P450 ont été identifiés, mais peu d'entre eux interviennent dans le métabolisme des psychotropes. Il s'agit principalement du CYP2C19, du CYP3A4, du CYP2D6 et du CYP1A2, ces deux derniers étant responsables de respectivement 40% et 20% du métabolisme des antipsychotiques (4).

Outre les polymorphismes génétiques, le phénotype enzymatique peut être sous l'influence de nombreuses substances exogènes, au travers de mécanismes d'inhibition ou d'induction enzymatique (5). L'inhibition des voies cytochromiques peut être causée par l'administration concomitante de médicaments, par exemple des inhibiteurs de la pompe à proton, des antidépresseurs, des contraceptifs oraux, des antifongiques, des antiépileptiques ou bien du jus de pamplemousse (Tableau 1). Cela peut aboutir à une diminution de l'élimination des substrats métabolisés par ces voies-là, une élévation de leur concentration plasmatique et un risque accru de survenue d'effets indésirables. Par ailleurs, l'activité enzymatique peut être augmentée par des inducteurs enzymatiques comme le tabac, la consommation de millepertuis, de brocolis ou de choux, ou de médicaments, comme des antiépileptiques, des antiviraux ou des antituberculeux (Tableau 1). En conséquence, la concentration plasmatique des substrats peut être diminuée, avec un risque d'inefficacité thérapeutique. Il est donc essentiel de prendre en compte ces interactions médicamenteuses et environnementales en pratique clinique devant un métabolisme altéré.

## **2. Études pharmacogénétiques concernant des facteurs pharmacocinétiques par antipsychotique**

### **2.1. Généralités**

Les études pharmacogénétiques s'intéressent à l'influence des polymorphismes génétiques des cytochromes sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments, leur efficacité ou bien l'apparition de leurs effets secondaires. Il existe deux approches pour les études pharmacogénétiques : les études menées sur des volontaires sains et les études menées sur des patients. Les études sur volontaires sains permettent de limiter les biais liés à la variabilité interindividuelle de la prise du médicament qu'on retrouve chez les patients traités, en standardisant les moyens d'administration et la posologie. Il s'agit principalement d'étudier les paramètres pharmacocinétiques des médicaments, notamment la concentration plasmatique du médicament en fonction du temps, représentée par l'Aire sous la Courbe (ASC), la demi-vie, la concentration maximale et la clairance. Les études menées sur les patients sont plus pragmatiques en prenant en compte les modalités d'utilisation en vie réelle du médicament tels que la durée, la posologie, le moyen d'administration du médicament, les comorbidités et la polymédication. Elles permettent d'étudier non seulement les paramètres pharmacocinétiques, mais aussi l'efficacité et la tolérance des médicaments au long terme.

Les données recueillies dans les études pharmacogénétiques peuvent participer à l'élaboration de recommandations de bon usage des médicaments, visant à optimiser la prise en charge des patients.

## **2.2. Aripiprazole**

L'Aripiprazole est sujet à un important métabolisme hépatique au travers de trois voies de biotransformation : la déhydrogénation, l'hydroxylation, et la N-déalkylation. Les enzymes CYP3A4 et le CYP2D6 sont responsables de la déhydrogénation et de l'hydroxylation de l'Aripiprazole, et la N-déalkylation est catalysée par le CYP3A4. L'activité pharmacologique du médicament est principalement due à la molécule mère, l'Aripiprazole, et à moindre mesure à son métabolite actif principal, le déhydro-aripiprazole qui représente environ 40% de l'ASC de l'Aripiprazole dans le plasma. La demi-vie d'élimination moyenne de l'Aripiprazole est de 75 heures, mais chez les métaboliseurs lents ayant une activité enzymatique du CYP2D6 absente, sa demi-vie d'élimination est de 146 heures (6). Le CYP2D6 étant une enzyme importante dans le métabolisme de l'Aripiprazole, plusieurs études pharmacogénétiques s'intéressent à son polymorphisme dans le cadre de l'exploration des variations pharmacocinétiques de l'antipsychotique.

Dans une étude de cohorte rétrospective incluant 1334 patients caucasiens traités par Aripiprazole, Jubik et al (7) observent que le génotype du CYP2D6 modifie significativement le métabolisme de l'Aripiprazole. En effet, l'exposition à la fraction active de l'Aripiprazole pour les métaboliseurs lents et les métaboliseurs intermédiaires est augmentée de 1,4 fois par rapport aux métaboliseurs rapides. Belmonte et al. (8) constatent aussi que les paramètres pharmacocinétiques de l'Aripiprazole sont influencés par le phénotype du CYP2D6 dans une étude menée sur 148 volontaires sains caucasiens. On observe qu'à mesure que le nombre d'allèles actifs diminue, l'ASC et la demi-vie de l'Aripiprazole augmentent significativement. Les concentrations plasmatiques en fonction du temps de l'Aripiprazole chez les métaboliseurs lents sont augmentées de 50% par rapport aux métaboliseurs rapides. L'étude aborde également la tolérance du traitement et rapporte une corrélation significative entre l'apparition des effets secondaires, notamment les nausées et les vomissements, et l'exposition à l'Aripiprazole représentée par l'ASC. Karen van der Weide et al (9) montrent dans une étude menée sur 130 patients adultes que la concentration moyenne de l'Aripiprazole est 56% plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides. Une étude menée par Hendset et al (10) chez 266 patients caucasiens ayant un phénotype métaboliseur intermédiaire, montre des concentrations d'Aripiprazole 1,5 et 1,8 fois plus élevées chez les patients porteurs d'un allèle inactif et un allèle à fonction réduite, et deux allèles à fonction réduite respectivement, que chez les patients porteurs d'un allèle inactif et un allèle sauvage.

Nakamura et al (11) s'intéressent plus particulièrement à l'allèle \*10 du CYP2D6, qui est associé à une fonction réduite. Il rapporte dans son étude menée sur 19 patients japonais que la concentration de l'Aripiprazole est significativement plus élevée chez 6 patients porteurs hétérozygotes d'un allèle \*10 que chez 13 patients homozygotes pour l'allèle sauvage. Bien que l'Aripiprazole soit connu pour être l'un des antipsychotiques qui ait le moins d'impact sur la prolactinémie (12), des études montrent une corrélation entre une activité enzymatique du CYP2D6 diminuée et un taux augmenté de prolactine (13,14).

Alors que plusieurs études montrent que le polymorphisme du CYP2D6 modifie la concentration moyenne, la clairance ou la demi-vie de l'Aripiprazole, les résultats concernant son métabolite actif, le déhydro-aripiprazole sont plus discordants. Trois études menées sur 80 patients coréens, 89 et 19 patients japonais ne montrent pas de différence significative des concentrations de déhydro-aripiprazole en fonction du génotype du CYP2D6 (15,16,11). Une étude menée par Belmonte et al (8) observe que, à mesure que le nombre d'allèles actifs du CYP2D6 diminue, l'ASC et la concentration maximale du déshydro-aripiprazole diminuent significativement, ainsi que le rapport de l'ASC déshydro-aripiprazole/Aripiprazole. Cette étude montre que les concentrations plasmatiques en fonction du temps du déhydro-aripiprazole chez les métaboliseurs lents sont diminuées de 33% par rapport aux métaboliseurs rapides.

### **2.3. Risperidone et Paliperidone**

Le principal métabolite de la Risperidone est la 9-hydroxyrisperidone, qui est aussi commercialisée comme antipsychotique sous le nom de Paliperidone. Il est créé par une réaction d'hydroxylation faisant majoritairement intervenir le CYP2D6, et à moindre mesure le CYP3A4. La 9-hydroxyrisperidone a une activité pharmacologique similaire à celle de la Risperidone. Lors d'un traitement par la Risperidone, l'activité antipsychotique résulte de l'action combinée de ces deux molécules, dont l'ensemble constitue la fraction active. Ainsi, les études pharmacocinétiques concernant la Risperidone doivent prendre également en compte la 9-hydroxyrisperidone. Le polymorphisme du CYP2D6 contribue à la variabilité des paramètres pharmacocinétiques, et à la variabilité de la réponse thérapeutique en termes de toxicité et d'efficacité du médicament. Les porteurs de deux allèles non fonctionnels du gène CYP2D6, qui sont qualifiés de métaboliseurs lents, peuvent avoir une capacité à convertir lentement la Risperidone en 9-hydroxyrisperidone. A dose standard de Risperidone, ils peuvent avoir une concentration plasmatique de Risperidone augmentée et une concentration en 9-hydroxyrisperidone diminuée, et être plus à risque de développer des effets indésirables liés à l'antipsychotique, comparés aux métaboliseurs rapides, qui possèdent deux allèles fonctionnels du CYP2D6. Les porteurs de plus de deux allèles fonctionnels du CYP2D6 sont qualifiés de métaboliseurs ultra-rapides et peuvent avoir une diminution de la réponse

thérapeutique du médicament, en raison d'une concentration plasmatique de Risperidone plus faible. La demi-vie de la Risperidone est de 3 heures chez les métaboliseurs rapides et de 20 heures chez les métaboliseurs lents. La demi-vie de la 9-hydroxyrisperidone est d'environ 21 heures chez les métaboliseurs rapides et de 30 heures chez les métaboliseurs lents. La pharmacocinétique de la Risperidone et de la 9-hydroxyrisperidone combinées, après des doses uniques et multiples, est similaire chez les métaboliseurs rapides et lents, avec une demi-vie d'élimination moyenne globale d'environ 20 heures (17).

Plusieurs études pharmacogénétiques cherchent à caractériser les sources de variabilité génétique affectant la pharmacocinétique de la Risperidone et la 9-hydroxyrisperidone et les relier à la tolérance et à l'efficacité du traitement. Selon une étude incluant 150 patients caucasiens traités par Risperidone (18), le phénotype du CYP2D6 explique 52% de la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de la Risperidone. On constate que l'ASC de la fraction active est 28% plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs intermédiaires, rapides et ultra-rapides. Dans une autre étude menée sur 396 patients traités par Risperidone, Van der Weide et al (9) observent que les concentrations moyennes rapportées à la dose de Risperidone sont 400% plus élevées chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6. Deux études menées sur 71 et 70 volontaires sains caucasiens (19,20) montrent que les métaboliseurs lents ont une ASC, une concentration maximale et une demi-vie de Risperidone supérieures à celles des métaboliseurs rapides et ultra-rapides. De plus, la clairance de la Risperidone chez les métaboliseurs lents est plus faible que chez les métaboliseurs rapides et ultra-rapides. Il est également constaté que l'ASC et la concentration maximale de 9-hydroxyrisperidone sont inférieures chez les métaboliseurs lents comparés aux métaboliseurs rapides et ultra-rapides. Il n'y a cependant pas de différence significative concernant l'ASC de la fraction active.

Des études menées sur des populations chinoises, thaïlandaises, coréennes et japonaises s'intéressent plus particulièrement à l'allèle ayant une fonction diminuée CYP2D6\*10, celui-ci étant présent avec une fréquence élevée chez les asiatiques. On observe que les paramètres pharmacocinétiques de la Risperidone sont différents en fonction du nombre d'allèles \*10. Une étude menée sur 102 patients chinois atteints de schizophrénie (21) montre que le rapport des concentrations Risperidone/9-hydroxyrisperidone est de 0,25, 0,28 et 0,42 chez les patients ayant respectivement un génotype \*1/\*1, \*1/\*10 et \*10/\*10. Une autre étude incluant 64 patients japonais (22) constate que la concentration moyenne de Risperidone rapportée à la dose augmente à mesure que l'allèle \*10 est présent. Dans une étude menée sur 23 volontaires sains chinois, Xiang et al (23) observent que les sujets ayant un génotype \*10/\*10 ont une concentration maximale, une ASC et une demi-vie supérieure de Risperidone par rapport aux sujets ayant un génotype \*1/\*10 ou \*1/\*1. Enfin, dans une étude incluant 72 volontaires sains coréens (24), on note que la clairance de la Risperidone est

diminuée de 27,5% chez les patients ayant un génotype \*1/\*10 et de 63,8% chez les patients ayant un génotype \*10/\*10. Ces études ne montrent pas de différence significative de l'ASC de la fraction active et de la 9-hydroxyrispéridone en fonction du génotype. Dans 2 études thaïlandaises menées sur 84 et 97 patients présentant un trouble du spectre autistique (25,26), Vanwong et al observent que la concentration de Rispéridone est plus élevée chez les patients porteurs des génotypes \*5/\*10, \*10/\*10 et \*10/\*41, associés à un score d'activité enzymatique du CYP2D6 faible, que chez les patients homozygotes de l'allèle sauvage CYP2D6\*1/\*1. Généralement, les concentrations de Rispéridone et le rapport des concentrations Rispéridone/9-hydroxyrispéridone sont plus élevés chez les patients ayant un score d'activité enzymatique égal à 0,5, qui correspond à un phénotype de métaboliseur intermédiaire, que chez ceux ayant un score d'activité enzymatique égal à 2, qui correspond à un phénotype de métaboliseur rapide.

Ainsi, les études montrent un gradient de concentration de la Rispéridone en fonction du statut phénotypique du CYP2D6, allant des plus petites concentrations plasmatiques chez les métaboliseurs ultrarapides, aux concentrations les plus élevées chez les métaboliseurs lents, avec une tendance inversée pour la 9-hydroxyrispéridone. Concernant la Rispéridone, plus il y a d'allèles actifs, plus l'ASC et la demi-vie diminuent et la clairance augmente. L'inverse se produit pour la 9-hydroxyrispéridone. Cependant, les paramètres pharmacocinétiques de la fraction active varient très peu entre les différents phénotypes, c'est pourquoi l'efficacité clinique de la Rispéridone pourrait ne pas être altérée par le polymorphisme du CYP2D6.

Les résultats des études qui s'intéressent à l'efficacité clinique du traitement par Rispéridone en fonction du polymorphisme du CYP2D6 sont discordants. Plusieurs d'entre elles ne montrent pas de corrélation significative entre l'efficacité de l'antipsychotique mesurée par l'Échelle des Symptômes Positifs et Négatifs (*Positive And Negative Syndrome Scale*, PANSS) et le génotype du CYP2D6. Dans une étude menée par Jovanovic et al (27), on observe que l'amélioration clinique de 83 patients croates atteints de schizophrénie n'est pas liée au polymorphisme génétique du CYP2D6, bien qu'ils aient conclu à une différence des concentrations plasmatiques de Rispéridone, de 9-hydroxyrispéridone et de la fraction active en fonction du génotype du CYP2D6. A l'inverse, une étude menée sur 76 patients caucasiens (28) montre une association significative entre le polymorphisme du CYP2D6 et l'amélioration clinique sous Rispéridone. Ils concluent que les métaboliseurs lents sont associés à une meilleure réponse au traitement, définie par une amélioration de plus de 50% du score de l'échelle PANSS. La taille de l'échantillon étudié est petite, cependant, bien que seulement trois patients aient été identifiés comme métaboliseurs lents du CYP2D6, la puissance de l'étude est suffisante pour trouver une association avec l'amélioration de la PANSS. Parmi les 40 enfants atteints de trouble du spectre de l'autisme inclus dans une étude menée par

Youngster et al (29), seulement deux patients étaient métaboliseurs lents, et deux patients étaient métaboliseurs ultra-rapides. Il est intéressant de noter que les deux patients métaboliseurs ultrarapides n'ont pas répondu au traitement et n'ont eu aucun effet indésirable, alors que les deux patients métaboliseurs lents étaient répondeurs au traitement, mais ont subi des effets indésirables.

Les effets indésirables surviennent chez les patients traités par Risperidone selon une grande variabilité interindividuelle, suggérant que la génétique jouerait un rôle essentiel dans la susceptibilité d'une personne à ces effets indésirables. Alors qu'une étude menée sur 123 patients chinois (30) observe que la prise de poids sous Risperidone est influencée par la présence de l'allèle à fonction diminuée CYP2D6\*10, une autre étude menée sur 81 patients caucasiens (31) montre que l'augmentation de l'IMC sous Risperidone est influencée par l'allèle non fonctionnel CYP2D6\*4. Ces études suggèrent que cela pourrait être dû à des concentrations élevées de Risperidone, entraînant une exposition accrue et une survenue d'effets indésirables métaboliques induits par l'antipsychotique. La Risperidone et la Paliperidone sont les antipsychotiques les plus pourvoyeurs d'hyperprolactinémie (12). Une étude menée sur 47 patients adolescents caucasiens (32) observe une association entre les concentrations de prolactine et les polymorphismes du CYP2D6. Les résultats de cette étude rapportent le nombre de patients présentant une hyperprolactinémie selon le phénotype : 100% (2/2) des sujets métaboliseurs lents du CYP2D6 ont une hyperprolactinémie, 47% (8/17) pour les métaboliseurs intermédiaires, 48% pour les métaboliseurs rapides (12/25) et personne (0/2) pour les métaboliseurs ultra-rapides.

#### **2.4. Quétiapine**

La Quétiapine est métabolisée à 90 % par le CYP3A4, et à un niveau moins important, par le CYP2D6 (33). Son activité pharmacologique est principalement due à la molécule mère, et dans une moindre mesure à son métabolite actif principal, la N-désalkylquétiapine ou Norquétiapine, qui représente moins de 5% de la forme circulante active. La Norquétiapine a une activité similaire dopaminergique, mais a une activité sérotoninergique 5-HT<sub>1A</sub> supérieure au médicament parent (34).

Dans une étude incluant 238 patients majoritairement caucasiens, Karen van der Weide et al (35) s'intéressent à l'allèle CYP3A4\*22, qui est associé à une activité enzymatique diminuée. Ils observent que les porteurs de l'allèle CYP3A4\*22, c'est-à-dire qui ont un génotype \*1/\*22 ou bien \*22/\*22, ont des concentrations plasmatiques de Quétiapine 2,5 fois plus élevées que les patients homozygotes de l'allèle sauvage \*1/\*1. Les concentrations plasmatiques rapportées à la dose sont 67% supérieures chez les porteurs de l'allèle CYP3A4\*22 que chez les patients homozygotes de l'allèle sauvage. Ils concluent que le fait

d'être porteur de l'allèle CYP3A4\*22 augmente la concentration sérique de Quétiapine à dose comparable. Une étude menée sur 289 patients caucasiens (33) trouve que le polymorphisme génétique du CYP2D6 contribue à la variabilité interindividuelle de la concentration sérique de N-désalkylquétiapine. En effet, la concentration plasmatique ajustée à la dose de Norquétiapine est 33% et 22% plus élevée chez les patients métaboliseurs lents et chez les patients métaboliseurs rapides hétérozygotes (ayant un allèle à fonction diminuée et un allèle normal) que chez les patients métaboliseurs rapides homozygotes (ayant deux allèles normaux) du CYP2D6. Concernant l'efficacité du traitement, une étude réalisée sur 22 patients caucasiens atteints de schizophrénie conclut que les génotypes du CYP3A4 et du CYP2D6 n'ont pas d'influence significative sur la réponse clinique à la Quétiapine, définie par les auteurs par une diminution d'au moins 20% du score total de l'échelle PANSS (36).

## 2.5. Olanzapine

Le métabolite principal de l'Olanzapine est le 10-N-glucuronide, obtenu grâce à une réaction de glucuronidation par l'uridine-diphosphate-glucuronosyltransférase 1A4 ou UGT1A4. Ce métabolite représente environ 44% de l'ASC de l'Olanzapine dans le plasma. L'antipsychotique subit également des réactions d'oxydation catalysées par des isoformes du cytochrome P450. Ses autres métabolites notables sont le 4-N-desméthylolanzapine (ou DMO) et la 2-hydroxyméthylolanzapine, produits par le CYP1A2 et de façon minoritaire par le CYP2D6, et la N-oxyde-olanzapine, produite par la flavin mono-oxygénase 3 ou FMO3 (37). La demi-vie de l'Olanzapine varie entre 21 et 54 heures, avec une moyenne de 30 heures (38).

Plusieurs études s'intéressent au polymorphisme de l'UGT1A4 et à son impact sur les paramètres pharmacocinétiques, l'efficacité et la tolérance de l'Olanzapine. Une étude menée par Yan et al (39) sur 241 patients chinois Han atteints de schizophrénie s'intéresse particulièrement à l'allèle UGT1A4\*2. La concentration d'Olanzapine rapportée à la dose est significativement inférieure chez les patients homozygotes \*2/\*2, comparée aux patients ayant un génotype \*1/\*1 ou \*2/\*1 de l'UGT1A4. Par rapport aux patients ayant un génotype homozygote sauvage \*1/\*1, l'allèle UGT1A4\*2 est plus fréquent chez les patients non répondeurs que chez ceux qui ont une bonne réponse thérapeutique, définie par une réduction d'au moins 50 % du score de la PANSS. Le génotype \*2/\*2 est ainsi associé à une mauvaise réponse thérapeutique à l'Olanzapine. Hattori et al (40) s'intéressent à la tolérance de l'Olanzapine, et plus particulièrement à la dysautonomie induite par l'antipsychotique, dans une étude incluant 91 patients japonais atteints de schizophrénie. Ils trouvent que le fait d'être porteur de l'allèle UGT1A4\*2 est associé à une dysfonction du système nerveux autonome significativement supérieure par rapport aux patients homozygotes de l'allèle sauvage \*1/\*1. Deux études incluant 121 et 558 patients caucasiens (41,42) s'intéressent au polymorphisme

UGT1A4\*3, qui est associé à une activité de glucoronidation de l'Olanzapine plus élevée. La première étude (41) explique la large variation des concentrations plasmatiques d'Olanzapine chez les sujets par des facteurs indépendants, dont le polymorphisme UGT1A4\*3. Les auteurs observent que le fait d'être porteur de l'allèle UGT1A4\*3 est associé à une réduction de 25% de la concentration plasmatique de l'Olanzapine, comparé aux porteurs de l'allèle sauvage \*1. La deuxième étude (42) montre que les patients porteurs de l'allèle UGT1A4\*3, c'est-à-dire ayant un génotype \*1/\*3 et \*3/\*3, ont des concentrations de 10-N-glucoronide augmentées par rapport aux patients homozygotes de l'allèle sauvage \*1/\*1 de l'UGT1A4. Ainsi, ce variant allélique est lié à une diminution de la concentration d'Olanzapine et une augmentation de la concentration de son métabolite principal, le 10-N-glucoronide.

Plusieurs études s'intéressent au polymorphisme CYP1A2\*1F, qui est associé à une inductibilité enzymatique et à une clairance plus élevées des substrats du CYP1A2, tel que l'Olanzapine. Dans une étude menée sur 124 patients caucasiens, Laika et al (43) observent que les sujets homozygotes \*1F/\*1F du CYP1A2 ont des concentrations rapportées à la dose d'Olanzapine inférieures de 22 % comparés aux patients ayant un génotype \*1/\*1 ou \*1/\*1F. Les auteurs montrent que le génotype CYP1A2\*1F/\*1F influence significativement les concentrations d'Olanzapine indépendamment de l'effet d'agents inducteurs enzymatiques, tels que la Carbamazépine ou les hydrocarbures aromatiques polycycliques contenus dans la fumée de cigarette. Yan et al (39) remarquent que les patients homozygotes ou hétérozygotes de l'allèle CYP1A2\*1F ont une concentration plasmatique corrigée à la dose d'Olanzapine significativement plus basse et une moins bonne réponse thérapeutique que les patients homozygotes de l'allèle sauvage \*1/\*1. Dans une étude incluant 98 patients caucasiens, Czerwensky et al (44) observent aussi que l'allèle \*1F du CYP1A2 est associé à des concentrations plasmatiques rapportées à la dose d'Olanzapine significativement plus basses, comparées à celles des porteurs de l'allèle sauvage \*1. De plus, ils trouvent une association significative entre le polymorphisme CYP1A2\*1D et les concentrations plasmatiques de l'Olanzapine. En effet, les patients homozygotes \*1D/\*1D du CYP1A2 ont des concentrations plasmatiques rapportées à la dose 2,3 fois plus élevées que les patients homozygotes de l'allèle sauvage \*1. Les études qui s'intéressent au CYP1A2 prennent souvent en compte le tabagisme, car les hydrocarbures polycycliques présents dans le tabac sont des forts inducteurs enzymatiques de ce cytochrome et peuvent ainsi participer à la variabilité des paramètres pharmacocinétiques de l'Olanzapine. Une étude incluant 37 patients caucasiens (45) montre que le rapport DMO/Olanzapine est significativement associé au tabagisme et au génotype du CYP1A2, avec des rapports plus élevés chez les patients fumeurs homozygotes pour l'allèle CYP1A2\*1F, comparés aux autres groupes, c'est-à-dire chez les non-fumeurs et/ou porteurs de l'allèle sauvage.

## 2.6. Clozapine

Les deux principales voies métaboliques de la Clozapine sont la N-déméthylation pour former la N-déméthylclozapine ou Norclozapine, et l'oxydation pour former la N-oxyde-clozapine. Le CYP1A2 joue un rôle majeur dans le métabolisme de l'antipsychotique, contribuant à 30% à la réaction de N-déméthylation. La Norclozapine est aussi créée par les CYP2C19, CYP3A4, CYP2C9 et CYP2D6, et leur implication est respectivement estimée à 24%, 22%, 12% et 6% (46). La grande variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques de la Clozapine peut être expliquée par plusieurs facteurs qui influencent le métabolisme de la Clozapine comme l'obésité, la présence d'un syndrome inflammatoire, le genre, la grossesse et les interactions avec certaines substances exogènes comme par exemple le tabac, la caféine ou les œstrogènes (47). Habituellement, les femmes non fumeuses ont besoin de plus faibles doses de Clozapine, alors que les hommes fumeurs ont en besoin de plus fortes. Les facteurs génétiques de variabilité concernent le polymorphisme des gènes codant pour les enzymes impliquées dans le métabolisme de l'antipsychotique.

Le CYP1A2 est le meilleur candidat aux études pharmacogénétiques, étant l'enzyme la plus importante dans le métabolisme de la Clozapine. Une étude incluant 143 patients taiwanais atteints de schizophrénie (48) s'intéresse à l'effet du tabagisme sur la concentration plasmatique de Clozapine et sa relation avec le variant CYP1A2\*1F qui est associé à une inductibilité enzymatique augmentée. Les auteurs observent un métabolisme augmenté chez les patients fumeurs porteurs homozygotes de l'allèle \*1F du CYP1A2 comparés aux patients non-fumeurs, avec des concentrations plasmatiques de Clozapine significativement plus basses que chez ceux-ci. Ces observations sont retrouvées dans une étude menée sur 113 patients caucasiens (49), dans laquelle les auteurs observent aussi que les patients homozygotes de l'allèle CYP1A2\*1F ont un plus faible risque de développer une augmentation de la glycémie à jeun lors d'un traitement par Clozapine que les sujets ayant un génotype \*1/\*1F ou \*1/\*1. Dans une étude menée sur 237 patients caucasiens, Viikki et al (50) concluent que le polymorphisme nucléotidique -1545 C>T du CYP1A2 est associé à une plus grande survenue d'effets indésirables induits par la Clozapine tels que l'hypotension orthostatique, la sédation, les réactions cutanées, les effets secondaires sexuels ou les troubles urinaires. De plus, le génotype T/T est associé à une plus importante sévérité de ces effets indésirables que les génotypes C/T ou C/C. Les auteurs ne trouvent pas de différence significative concernant les paramètres pharmacocinétiques de la Clozapine entre les porteurs du génotype T/T et C/C ou T/C.

Le CYP2D6 jouerait un rôle dans la formation de métabolites mineurs de la Clozapine, mais ces voies de métabolisation jouent un rôle minime. Ainsi, le statut métabolique du CYP2D6 ne paraît pas influencer significativement sur les paramètres pharmacocinétiques de la

Clozapine. En effet, une étude menée sur 45 patients japonais montre que les concentrations rapportées à la dose de Clozapine et de Norclozapine ne sont pas significativement différentes en fonction du génotype du CYP2D6 (51).

La Clozapine est le seul antipsychotique de seconde génération à être partiellement métabolisé par le CYP2C19. Deux études s'intéressent à l'allèle non fonctionnel CYP2C19\*2, qui est associé à un phénotype de métaboliseur lent chez les individus homozygotes. La première étude montre que sur un échantillon de 75 patients caucasiens (52), la concentration de Clozapine est 2,3 fois plus élevée chez les sujets métaboliseurs lents du CYP2C19, ayant un génotype homozygote \*2/\*2, que chez les sujets métaboliseurs rapides non porteurs de l'allèle CYP2C19\*2. Dans la deuxième étude, Vasudev et al (53) suggèrent que l'apparition d'un syndrome métabolique induit par l'antipsychotique est associée à certains marqueurs génétiques dont la présence de l'allèle CYP2C19\*2.

## **2.7. Amisulpride**

Le métabolisme hépatique de l'Amisulpride est très faible et entraîne la formation de deux métabolites inactifs. L'antipsychotique est à plus de 90% excrété par les reins sous forme inchangée (54). Par conséquent, les interactions médicamenteuses impliquant les enzymes des cytochromes ne sont pas des facteurs pertinents avec ce médicament.

## **2.8. Limites des études**

Plusieurs études montrent des résultats discordants concernant l'association entre la réponse aux traitements antipsychotiques et le génotype des sujets. Il est difficile de conclure à une corrélation reproductible entre les paramètres pharmacocinétiques, la tolérance et l'efficacité des antipsychotiques et les polymorphismes génétiques. Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine de la variabilité de ces résultats. D'abord, les études ne prennent pas systématiquement en compte les facteurs de confusion pouvant influencer la réponse thérapeutique aux traitements. On distingue les facteurs physiopathologiques comme l'âge, le poids, le genre, les comorbidités ; et les facteurs environnementaux comme le tabagisme, les habitudes alimentaires et les interactions médicamenteuses avec des inhibiteurs et inducteurs enzymatiques (47). Compte tenu de l'étroitesse de la fourchette thérapeutique de la Clozapine et de la gravité de ses effets indésirables, il est pertinent de réaliser des dosages de sa concentration plasmatique régulièrement et de privilégier les associations médicamenteuses non susceptibles d'induire de phénomène d'inhibition ou d'induction enzymatique. Ensuite, les équipes utilisent différentes techniques de génotypage : la recherche de variants spécifiques étudiés ou le séquençage du génome entier. Cette dernière technique a l'avantage d'être plus

exhaustive au niveau de la recherche des mutations, mais peut aboutir à la révélation de polymorphismes dont les conséquences phénotypiques ne sont pas connues. A l'inverse, la recherche de variants spécifiques les plus fréquents peut ne pas détecter les mutations rares et pertinentes. Puis, il est souhaitable d'augmenter la taille des échantillons afin d'améliorer la puissance statistique, notamment pour certains génotypes rares. En effet, plus le nombre de sujets inclus dans l'étude est grand, plus l'étude est robuste. Les études à échantillon de petite taille ont une faible puissance statistique. Enfin, le métabolisme d'un médicament ne peut pas être uniquement expliqué par une ou plusieurs voies métaboliques ne faisant appel qu'à un unique cytochrome, mais met en jeu d'autres voies minoritaires qui peuvent prendre le relai en cas de défaillance de la voie principale. En outre, il existe de nombreux autres acteurs biologiques impliqués dans la réponse thérapeutique aux antipsychotiques, tels que les récepteurs, les transporteurs membranaires, les enzymes responsables de la production, de l'acheminement et de la dégradation des neurotransmetteurs, qui sont potentiellement soumis à des variations génétiques. Cela expose les recherches à un très vaste champ de possibilités d'études.

Ainsi, il est important de considérer que ces résultats doivent être interprétés avec prudence. Cependant, de nombreuses études montrent que l'activité enzymatique métabolisant les antipsychotiques peut être un prédicteur utile de la concentration individuelle du traitement et de la dose requise. Une médication sur mesure contrôlée par le génotypage peut faciliter l'amélioration du traitement individuel, en optimisant la posologie pour une meilleure efficacité thérapeutique.

## **B. Pharmacodynamie**

### **1. Généralités**

La pharmacodynamie, parfois décrite comme étant l'action d'un médicament sur le corps, est l'étude des effets biochimiques, physiologiques et moléculaires des médicaments sur l'organisme. Elle concerne la liaison de ces médicaments sur une cible thérapeutique, comme leurs récepteurs de la membrane cellulaire, et les phénomènes de signalisation qui s'ensuivent. Les variations génétiques des gènes codant pour les cibles des antipsychotiques contribuent à la variabilité de la réponse thérapeutique chez les patients. Concernant les antipsychotiques, ces cibles sont principalement les récepteurs dopaminergiques D2 et D3, et sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub>. Les variations génétiques influencent la densité, l'expression et l'activité de ces récepteurs et ont une influence dans l'efficacité et la sensibilité des effets secondaires des antipsychotiques (55).

## 2. Le système dopaminergique

### 2.1. Les récepteurs dopaminergiques D2

L'antagonisme des récepteurs dopaminergiques constitue le mécanisme d'action majeur des antipsychotiques. Le gène du récepteur D2, appelé DRD2, est situé sur le chromosome 11q22.3. Plusieurs études s'intéressent à l'importance de ses variations génétiques dans la réponse aux antipsychotiques. Trois polymorphismes ont été particulièrement étudiés (56) :

- Le polymorphisme Taq1A est une substitution C>T située à environ 10 kilobases en aval du gène DRD2. On distingue l'allèle A1 et l'allèle A2.
- Le polymorphisme -141Cins/Del est une délétion de la cytosine en position -141, située dans la région promotrice 5' du gène DRD2.
- Le polymorphisme Ser311Cys est une substitution d'une sérine par une cystéine en position 311 du gène DRD2.

L'allèle Del du polymorphisme 141Cins/Del est associé à une diminution de la densité des récepteurs D2 dans le cerveau, notamment au niveau du striatum, et à une activité dopaminergique D2 réduite. Les sujets porteurs d'un ou de deux allèles Del sont prédisposés à avoir une réponse thérapeutique aux antipsychotiques moins bonne et un délai de réponse plus long comparé aux sujets homozygotes de l'allèle Ins (57,58). A l'inverse, les patients ayant au moins un allèle Ins répondent mieux aux antipsychotiques que les patients ayant un génotype Del/Del (59). Une étude incluant 135 patients chinois atteints de schizophrénie (60) s'intéresse à la corrélation entre le variant -141Cins/Del et la réponse thérapeutique à la Chlorpromazine. Les auteurs observent que les individus ne portant pas d'allèle Del ont une amélioration clinique plus importante sous traitement par Chlorpromazine, définie par la diminution d'au moins 50% du score à l'échelle BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*), que les individus porteurs d'un allèle Del. Les sujets porteurs de l'allèle Del ont tendance à avoir une prise de poids induite par les antipsychotiques plus importante par rapport aux sujets homozygotes de l'allèle Ins (61).

L'allèle A1 du polymorphisme Taq1A est lié à une densité significativement réduite des récepteurs dopaminergiques D2 dans le cerveau, notamment au niveau du striatum et du noyau caudé (60), à une expression du gène DRD2 plus faible et à une diminution de l'activité dopaminergique dans le système nerveux central, comparé à l'allèle A2. Ce variant est associé à une meilleure réponse thérapeutique aux antipsychotiques. Dans deux études menées sur 128 patients chinois et 90 patients coréens atteints de schizophrénie et traités par Aripiprazole (62,63), on observe que les sujets homozygotes de l'allèle A1 ont une meilleure réponse thérapeutique à l'antipsychotique, définie par une amélioration du score de l'échelle PANSS,

par rapport aux sujets porteurs de l'allèle A2. La présence de l'allèle A1 peut être un facteur prédictif d'un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables induits par les antipsychotiques. Une étude incluant 144 patients caucasiens atteints de schizophrénie (64) suggère que la présence de l'allèle A1 peut être un marqueur utile pour l'identification des sujets à risque de développer une hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques. En effet, les patients porteurs de cet allèle, ayant un génotype A1/A1 ou A1/A2, ont un taux de prolactine au moins 40% plus élevé que les patients non porteurs de cet allèle. Cette observation est retrouvée dans une étude menée sur 63 volontaires sains recevant de l'Olanzapine (65), où on observe que les individus porteurs de l'allèle A1 présentent une augmentation des concentrations plasmatiques de prolactine plus importante par rapport aux individus homozygotes de l'allèle A2. Concernant les mouvements anormaux, de multiples études s'intéressent à l'association entre la survenue de dyskinésie tardive ou de syndrome extrapyramidal et les polymorphismes du gène DRD2 (66). Alors que nombreuses d'entre elles n'aboutissent pas à des résultats concluants, une étude menée sur 119 patients italiens atteints de schizophrénie (67), suggère que la présence de l'allèle A1 est associée au risque de développer un syndrome extrapyramidal induit par les antipsychotiques. En effet, dans cette étude, les auteurs remarquent que la fréquence de l'allèle A1 du gène DRD2 Taq1A était significativement plus élevée dans le groupe de sujets ayant un syndrome extrapyramidal que dans le groupe témoin. Plusieurs études suggèrent que le fait d'être porteur d'au moins un allèle A2 prédispose à un risque plus élevé de survenue de dyskinésie tardive (68).

Concernant le polymorphisme Ser311Cys, le récepteur D2 avec le variant Cys a 50% d'affinité en plus pour la dopamine par rapport au type sauvage qui n'a pas subi de mutation (69). Le génotype Ser/Cys est associé à une meilleure réponse thérapeutique, mesurée par l'échelle PANSS, que le génotype Ser/Ser (70). Dans une étude menée sur 690 patients chinois atteints de schizophrénie (71), les auteurs observent que le polymorphisme Ser311Cys est associé à une amélioration des scores de l'échelle PANSS chez les patients traités par Risperidone. En effet, dans cette étude, les sujets porteurs du génotype Cys/Cys ont une meilleure réponse thérapeutique à la Risperidone, définie par une amélioration du score de l'échelle PANSS, notamment sur les symptômes négatifs, que les sujets ayant un génotype Ser/Ser ou Ser/Cys.

## **2.2. Les récepteurs dopaminergiques D3**

Les récepteurs dopaminergiques D3 sont associés aux fonctions cognitives, émotionnelles et endocriniennes en raison de sa localisation dans les zones limbiques du cerveau. Concernant la réponse aux antipsychotiques, le polymorphisme Ser9Gly du gène DRD3 conduisant à une substitution d'une sérine par une glycine en position 9, est l'un des

variants les plus étudiés. Il est associé à une augmentation de la densité des récepteurs D3 dans certaines zones du cerveau et à une plus grande affinité de la liaison entre la dopamine et le récepteur D3. Ce variant du gène DRD3 est associé à une meilleure efficacité du traitement par antipsychotique. Une étude menée sur 329 patients caucasiens traités par antipsychotiques (72) conclut que le fait d'être porteur de l'allèle Gly est associé à une plus grande amélioration des symptômes psychotiques positifs, mesurée par l'échelle CGI-I (*Clinical Global Impression – Improvement*), comparé à l'allèle Ser. Dans une étude incluant 56 enfants perses atteints de trouble du spectre autistique (73), les auteurs montrent que les individus porteurs de l'allèle Gly, ayant un génotype Gly/Gly ou Gly/Ser, ont une réponse thérapeutique à la Risperidone significativement meilleure par rapport aux individus homozygotes Ser/Ser. Dans une étude menée sur 24 sujets volontaires sains recevant de l'Olanzapine et de l'Aripiprazole (74), Koller et al notent que les sujets ayant un génotype Ser/Ser ou Gly/Ser ont une pression artérielle systolique et une fréquence cardiaque moyenne significativement moins élevées que les sujets homozygotes de l'allèle Gly. Concernant le risque de survenue de dyskinésie tardive ou de syndrome extrapyramidal induits par les antipsychotiques, de nombreuses études n'ont pas trouvé d'association significative avec les polymorphismes du gène DRD3 (66).

### **3. Le système sérotoninergique**

#### **3.1. Les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A**

Les récepteurs sérotoninergiques sont des cibles thérapeutiques importantes des antipsychotiques de seconde génération qui agissent par un mécanisme antagoniste de ces récepteurs. Les gènes codant pour les protéines impliquées dans la neurotransmission de la sérotonine sont des cibles intéressantes dans la recherche pharmacogénétique et leurs liens avec la réponse aux antipsychotiques.

HTR2A est le gène codant pour le récepteur sérotoninergique 5-HT2A, et est localisé sur le chromosome 13. De nombreux polymorphismes ont été étudiés, et deux d'entre eux sont particulièrement intéressants (56) :

- T102C est une mutation silencieuse d'une thymine en une cytosine en position 102. Les mutations silencieuses n'ont habituellement pas d'effet sur la séquence de la protéine. En effet, le codon qui résulte de la substitution du nucléotide code le même acide aminé que le codon initial. Cependant, certaines mutations silencieuses, comme T102C, peuvent avoir des conséquences fonctionnelles, pouvant altérer la structure de l'ARN messager et conduire à une diminution de la synthèse de la protéine ou modifier son expression.

- His452Tyr est une substitution d'une histidine par une tyrosine en position 452.

L'allèle C du polymorphisme T102C est associé à une expression du gène HTR2A plus faible, à une diminution de la densité des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> dans certaines régions du cerveau, et à une moins bonne réponse clinique aux antipsychotiques. Les individus ayant un génotype C/C ont plus de risque d'être non répondeurs aux antipsychotiques que les individus porteurs de l'allèle T. Dans une étude menée sur 192 patients caucasiens traités par Risperidone ou Olanzapine (75), Maffioletti et al observent que les patients homozygotes de l'allèle T ont une meilleure réponse aux antipsychotiques, définie par une amélioration d'au moins 20% du score de l'échelle PANSS en deux semaines, par rapport aux patients porteurs de l'allèle C. De plus, les patients ayant un génotype T/T ont une amélioration significative des symptômes de la dépression dans le groupe traités par Olanzapine. Une autre étude incluant 128 patients asiatiques atteints de schizophrénie (76) s'intéresse à l'influence du polymorphisme T102C sur la réponse thérapeutique à l'Aripiprazole, mesurée par l'échelle PANSS. Les auteurs concluent que le profil génotypique C/C du polymorphisme T102C pourrait prédire une faible réponse thérapeutique à l'Aripiprazole, notamment sur les symptômes psychotiques négatifs.

Blasi et al (77) suggèrent que l'allèle Tyr du polymorphisme His452Tyr est associé à une expression des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> diminuée et à une moins bonne réponse aux antipsychotiques comparé à l'allèle His. En effet, cet allèle est significativement plus fréquemment retrouvé chez les patients non répondeurs que chez les patients répondeurs aux antipsychotiques. L'allèle His est associé à une affinité aux récepteurs sérotoninergiques accrue et à une meilleure réponse thérapeutique aux antipsychotiques. Le polymorphisme His452Tyr pourrait prédire un risque moins élevé de survenue d'effets indésirables métaboliques comme un taux plasmatique augmenté du peptide C et de l'insuline. Pour rappel, le peptide C est une molécule précurseur de l'insuline qui est une hormone produite par le pancréas, essentielle à l'homéostasie de la glycémie. Le taux plasmatique de peptide C reflète la sécrétion d'insuline. Un taux élevé de peptide C indique généralement une forte production d'insuline endogène par le pancréas. Cette production élevée peut être normale en réponse à un taux de glucose sanguin élevé, ou anormale pour indiquer une résistance à l'insuline par les tissus pouvant être en lien avec une obésité ou un diabète de type 2. Une étude incluant 49 patients caucasiens atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif traités par Clozapine ou Olanzapine (78) montre que les sujets ayant un génotype Tyr du polymorphisme His452Tyr et l'allèle T du polymorphisme T102C ont des taux plasmatiques de peptide C significativement plus bas que les sujets non porteurs de ce profil génotypique.

### 3.2 Les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2C</sub>

HTR<sub>2C</sub>, localisé sur le chromosome Xq23, est le gène codant pour le récepteur sérotoninergique 5-HT<sub>2C</sub>. Ce dernier est largement répandu dans le cerveau, notamment au niveau du cortex préfrontal, du striatum et du système limbique. On retrouve deux polymorphismes intéressants (56) :

- Cys23Ser est une substitution nucléotidique d'une guanine en une cytosine dans la région codante, engendrant une substitution d'acide aminé d'une cystéine par une sérine en position 23.
- -759C/T est une substitution d'une cytosine en une thymine en position 759.

Des études suggèrent que l'allèle Ser du polymorphisme Cys23Ser prédirait une bonne réponse au traitement par antipsychotique. Dans une étude menée sur 171 patients caucasiens ou africains atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif (79), les auteurs concluent à une association entre l'allèle Ser et l'amélioration clinique sous antipsychotiques, notamment sous Clozapine. Ils observent que cet allèle est associé à une amélioration significative des symptômes psychotiques positifs et négatifs, définie par une amélioration d'au moins 20% du score de l'échelle BPRS. Cependant, ce résultat n'est retrouvé que chez les sujets masculins. Concernant la relation entre le polymorphisme Cys23Ser du gène HTR<sub>2C</sub> et la tolérance des antipsychotiques, des études suggèrent que la présence de l'allèle Ser pourrait prédire une incidence plus importante d'effets indésirables extrapyramidaux et de dyskinésies tardives. En effet, dans une étude incluant 99 patients masculins italiens atteints de schizophrénie (80), les auteurs notent que l'allèle Ser est significativement plus fréquemment retrouvé chez les sujets ayant des effets indésirables extrapyramidaux, comparés à ceux qui n'en n'ont pas.

Les polymorphismes du gène HTR<sub>2C</sub> et leurs liens avec la prise de poids induite par les antipsychotiques ont beaucoup été étudiés en recherche pharmacogénétique. Les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2C</sub>, dont les antipsychotiques, peuvent favoriser la prise alimentaire au-delà de la satiété, aboutissant à la prise de poids. Cet effet indésirable est pourvoyeur entre autres d'obésité, de morbidité cardio-vasculaire, de syndrome métabolique, d'inobservance thérapeutique et parfois de stigmatisation sociale. L'incidence et l'importance de la prise de poids varient avec le type d'antipsychotique, étant maximal avec la Clozapine et l'Olanzapine, et minimal avec l'Aripiprazole (81). Concernant la relation entre la prise de poids induite par les antipsychotiques et le polymorphisme -759C/T, les résultats sont discordants. Alors que de nombreuses études ne montrent pas d'association significative (82), plusieurs études concluent à un effet protecteur de l'allèle T de ce polymorphisme contre la prise de poids induite par les antipsychotiques (83). Cet allèle est associé à une augmentation de la transcription et de l'expression du gène HTR<sub>2C</sub>. Une étude menée sur 107 patients

atteints de schizophrénie (84) montre que la prise de poids induite par l'Olanzapine peut être associée avec le polymorphisme -759C/T. En effet, dans cette étude, les auteurs montrent que l'allèle C est associé à une augmentation de l'IMC (Indice de Masse Corporelle) plus importante par rapport à l'allèle T, et qu'aucun patient porteur de l'allèle T ne présente d'augmentation de l'IMC supérieure à 10%. Ce résultat est retrouvé dans une étude incluant 124 patients caucasiens traités par Olanzapine (85), dans laquelle la prise de poids après 4 mois de traitement est significativement plus faible chez les patients porteurs de l'allèle T par rapport aux patients porteurs de l'allèle C du polymorphisme -759C/T. Les patients homozygotes ou hétérozygotes pour l'allèle C présentaient un risque plus élevé de prise de poids induite par l'antipsychotique. Une autre étude menée sur 48 patientes caucasiennes atteintes de schizophrénie traitées par antipsychotiques (86) conclut aussi à un effet protecteur de l'allèle T du variant -759C/T contre la prise de poids induite par les antipsychotiques. En effet, dans cette étude, les auteurs observent que les patientes porteuses de l'allèle T, ayant un génotype T/T ou T/C, prenaient significativement moins de poids comparées aux patientes qui ne portaient pas cet allèle. Dans une étude menée sur 108 patients thaïlandais atteints de schizophrénie (87), Vanwon et al s'intéressent à l'association entre le polymorphisme -759C/T du gène HTR2C et le risque de survenue d'un syndrome métabolique induit par la Risperidone. Pour rappel, le syndrome métabolique est défini par la Fédération Internationale du Diabète par au moins 3 des critères suivants : un tour de taille élevé (supérieur à 94 cm chez un homme et supérieur à 80 cm chez la femme, une hypertryglycémie supérieure à 1,50 g/L, un HDL-cholestérol bas (inférieur à 0,40 g/L chez un homme et 0,50 g/L chez une femme), une pression artérielle supérieure à 130/85 mmHg et une glycémie à jeun supérieure à 1,00 g/L ou un diagnostic de diabète de type II. Dans cette étude, les auteurs concluent à un lien entre le polymorphisme -759C/T et la survenue d'une hypertension artérielle induite par la Risperidone. Ils observent que les patients porteurs d'un allèle T, ayant un génotype C/T ou T/T sont significativement associés à un risque de survenue d'hypertension artérielle plus élevé comparés aux patients homozygotes de l'allèle C. Les résultats ne sont pas concluants concernant les autres critères du syndrome métabolique, notamment l'hyperglycémie, l'hypertryglycémie et l'obésité abdominale. Alors que de nombreuses études établissent des liens entre la sécrétion de prolactine et le système dopaminergique, peu d'études concernant le système sérotoninergique montrent des résultats concluants. Une étude incluant 31 volontaires sains caucasiens (88) montre que le polymorphisme -759C/T pourrait prédire le risque de survenue d'hyperprolactinémie chez les patients traités par Aripiprazole. Dans cette étude, les auteurs observent que les individus porteurs du génotype C/C ont des concentrations plasmatiques de prolactine significativement plus basses que les individus porteurs de l'allèle T. Ce résultat suggère que ce polymorphisme pourrait jouer un rôle dans la variation de la sécrétion de la prolactine. Concernant l'efficacité

thérapeutique, le fait de ne pas être porteur de l'allèle T du polymorphisme -759C/T prédirait une plus grande amélioration clinique sous antipsychotique, notamment des symptômes psychotiques négatifs. Dans une étude menée sur 117 patients chinois atteints de schizophrénie (89), les auteurs notent une amélioration significative du score à l'échelle PANSS chez les patients homozygotes C/C comparé aux patients ayant un génotype C/T ou T/T.

## **4. Autres cibles thérapeutiques en pharmacodynamie**

### **4.1. La Catéchol-O-Méthyl Transférase (COMT)**

Un nombre considérable d'autres gènes codent pour d'autres cibles thérapeutiques biologiques, qui sont impliquées dans la régulation de la réponse aux antipsychotiques. Plusieurs études suggèrent des associations entre les polymorphismes de ces gènes et les variations de l'efficacité et de la tolérance aux antipsychotiques.

Le gène COMT, qui code pour la Catéchol-O-Méthyl Transférase, est localisé sur le chromosome 22q11. L'enzyme COMT contribue au contrôle de la transmission synaptique de la dopamine en catalysant sa dégradation dans l'espace présynaptique. Les études pharmacogénétiques qui s'intéressent aux polymorphismes du gène COMT mettent en avant le variant Val158Met qui aurait un impact fonctionnel sur l'activité enzymatique, et par conséquent la concentration synaptique de dopamine dans le cortex préfrontal et l'hippocampe. Ce variant implique une substitution d'acide aminé, de la valine en méthionine au codon 158. L'activité enzymatique COMT serait réduite chez les patients porteurs d'un allèle Met, contribuant à des niveaux accrus de dopamine dans le cerveau. Les individus homozygotes de l'allèle Met ont une activité enzymatique 3 à 4 fois inférieure à celle des individus homozygotes de l'allèle Val, et les individus hétérozygotes ont une activité enzymatique intermédiaire. Dans une méta-analyse, Huang et al (90) concluent que les patients atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif ayant un génotype Met/Met ont une meilleure réponse thérapeutique aux antipsychotiques de seconde génération par rapport aux patients porteurs d'un allèle Val. Ces patients ont une amélioration significativement plus importante des symptômes psychotiques positifs par rapport aux sujets ayant un génotype Val/Val ou Met/Val.

### **4.2. Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF)**

Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau ou BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) est une protéine codée par le gène BDNF qui est localisé sur le chromosome 11 (91).

Il joue un rôle important dans la différenciation et la croissance des neurones et module la neurotransmission dopaminergique et sérotoninergique. Plusieurs études pharmacogénétiques se sont intéressées au polymorphisme Val66Met de ce gène, qui correspond à une substitution d'acide aminé, de la valine en méthionine au codon 66, et sa relation avec la réponse aux antipsychotiques chez les patients atteints de schizophrénie. Ce polymorphisme est associé à une sécrétion déficiente de BDNF dans l'organisme et à une moins bonne plasticité neuronale. Les résultats de ces études sont mitigés. Alors que plusieurs d'entre elles suggèrent que l'allèle Val peut être associé à une meilleure réponse aux antipsychotiques, d'autres ne montrent pas de résultats concluants. Dans une étude menée sur 590 patients caucasiens atteints de schizophrénie (92), les auteurs suggèrent que le variant Val66Met peut influencer la réponse clinique à une monothérapie par Olanzapine. Ils observent que, comparés aux patients porteurs d'un allèle Met, les patients homozygotes de l'allèle Val ont une amélioration du score de l'échelle PANSS significativement plus importante. De plus, le génotype Val/Val est plus fréquemment retrouvé dans le groupe de patients ayant une bonne réponse thérapeutique, définie par une amélioration d'au moins 50% du score de l'échelle PANSS après 8 semaines de traitement par Olanzapine. Dans une méta-analyse, Huang et al (93) ne trouvent pas de résultat probant concernant l'association entre le variant Val66Met et la réponse aux antipsychotiques. Concernant la tolérance aux traitements, le variant Val66Met serait associé à un risque de prise de poids induite par les antipsychotiques plus élevé. Dans une étude prospective incluant 166 patients traités par Olanzapine ou par Risperidone (94), les auteurs observent que les sujets porteurs de l'allèle Met ont une augmentation du ratio triglycéride/HDL-cholestérol plus élevée que les sujets homozygotes de l'allèle Val, après trois à six mois de traitement. De plus, ces patients avaient aussi une augmentation de l'IMC significativement supérieure par rapport aux patients homozygotes de l'allèle Val. Cette étude suggère que le variant Val66Met peut être un facteur de risque de survenue d'une obésité et d'un syndrome métabolique chez les patients traités par Olanzapine ou par Risperidone.

### **4.3. Le récepteur MDR1**

La glycoprotéine P (P-gp), autrement appelée récepteur MDR1 (*Multi-Drug Resistance 1*), est un transporteur transmembranaire de la membrane plasmique, présent à la fois dans le rein, dans l'intestin et dans le système nerveux au niveau de la barrière-hématoencéphalique (95). Elle participe à l'absorption, la distribution et l'élimination de nombreux médicaments, dont les antipsychotiques. La glycoprotéine P est codée par le gène ABCB1, autrement appelé gène MDR1, qui est situé sur le chromosome 7. De nombreuses études pharmacogénétiques s'intéressent à la relation entre la réponse aux antipsychotiques

et les polymorphismes du gène ABCB1. Deux polymorphismes mono-nucléotidiques sont particulièrement intéressants.

Le polymorphisme G2677T de l'exon 21 engendrerait une fonction de la glycoprotéine P plus faible et une accessibilité des antipsychotiques plus élevée dans le cerveau. Les sujets homozygotes de l'allèle T auraient des concentrations de médicament plus élevées par rapport aux sujets porteurs de l'allèle G, ce qui a pour conséquence de favoriser le risque de survenue d'effets indésirables. Dans une étude incluant 101 patientes caucasiennes atteintes de schizophrénie (96), les auteurs montrent que les patientes homozygotes de l'allèle T ont une augmentation de la glycémie significativement plus élevée que les patientes porteurs de l'allèle G, après 3 mois de traitement par Olanzapine. Ils soulignent que ce phénomène d'intolérance au glucose induite par l'Olanzapine ne peut pas être clairement expliqué et que plusieurs mécanismes biologiques peuvent être impliqués. Une étude menée sur 117 patientes atteintes de schizophrénie (95) trouve une association significative entre ce variant et la réponse au traitement, mesurée par l'amélioration du score de l'échelle PANSS. L'allèle T et le génotype T/T sont associés à une réponse aux antipsychotiques significativement meilleure comparé à l'allèle G.

La mutation silencieuse C3435T dans l'exon 26 serait aussi prédictrice d'une meilleure réponse aux antipsychotiques. Une étude incluant 241 patients chinois atteints de schizophrénie traités par Olanzapine (97) montre que l'allèle T est associé à une meilleure réponse clinique au médicament, évaluée par l'échelle PANSS.

#### **4.4. Les antigènes des leucocytes humains (HLA)**

La Clozapine est l'antipsychotique le plus efficace dans le traitement de la schizophrénie résistante aux médicaments. Comparé aux antipsychotiques alternatifs, il offre un meilleur contrôle des symptômes, une amélioration des facultés cognitives, une meilleure qualité de vie et une réduction du risque suicidaire (98). Cependant, son utilisation est limitée en raison du risque d'effets secondaires hématologiques, tels que l'agranulocytose qui est définie par un taux de polynucléaires neutrophiles sanguins inférieur à 0,5 G/L. Cet effet indésirable qui peut être létal, survient chez environ 0,9% des patients traités par Clozapine. Pour minimiser le risque d'agranulocytose, une surveillance fréquente de la numération formule sanguine est nécessaire, ce qui peut représenter une restriction à l'utilisation du médicament. L'identification des facteurs de risque génétiques de survenue d'agranulocytose induite par la Clozapine pourrait permettre son utilisation plus sûre et plus répandue.

Les antigènes des leucocytes humains (*Human Leukocyte Antigen ou HLA*) sont un ensemble de molécules situées à la surface des cellules, qui correspondent au complexe d'histocompatibilité majeur chez l'humain. Celui-ci a pour rôle la reconnaissance des cellules

du « soi » chez les vertébrés, par le système immunitaire. Des recherches en pharmacogénétique ont mis en évidence plusieurs polymorphismes de gènes HLA qui seraient associés à une susceptibilité génétique au risque d'agranulocytose induite par la Clozapine. Goldstein et al (99) ont mené une étude d'association du génome entier, incluant 163 sujets cas d'agranulocytose induite par la Clozapine, 250 sujets témoins traités par l'antipsychotique et des sujets témoins non traités. Les sujets de l'étude étaient principalement d'ascendance nord-européenne et juive ashkénaze. Les auteurs découvrent que les allèles 126Q du gène HLA-DBQ1 et 158T du gène HLA-B, qui correspondent à des changements d'un acide aminé, sont significativement associés à un risque accru d'agranulocytose induite par la Clozapine, chez ces groupes ethniques. Une autre étude d'association pangénomique menée sur un échantillon japonais de 50 sujets ayant une agranulocytose induite par la Clozapine et 2905 sujets témoins (100), rapporte une association entre l'HLA-B\*59:01 et l'agranulocytose induite par la Clozapine chez les japonais. Athanasiou et al ont analysé 74 gènes candidats dans une étude de cohorte (101) recrutée dans des sites situés aux États-Unis, en Russie et en Afrique du Sud. Ils ont trouvé une association significative entre le polymorphisme d'un nucléotide 6672G>C du gène HLA-DQB1 et le risque d'agranulocytose induite par la Clozapine. Une étude incluant 1576 patients traités par Clozapine, dont 60 cas d'agranulocytose induite par l'antipsychotique (98) a pu reproduire ce résultat chez une population caucasienne. Les recherches suggèrent que des mécanismes toxiques, immunologiques et génétiques sont à l'origine des effets indésirables hématologiques induits par la Clozapine.

### **III. Génétique des populations**

#### **A. Ethnicité et considérations socio-culturelles en psychopharmacologie**

##### **1. Définitions**

Les premiers usages du terme « race » datent des années 1500, alors que le terme « ethnie » nait bien après, à la fin des années 1780 (102). Le mot « ethnie », du grec *ethnos* qui signifie « gens de même origine », se définit par un ensemble de personnes que rapprochent un certain nombre de caractères de civilisation identiques, notamment une langue ou un dialecte, une culture, une histoire, des traditions et un mode de vie, qui se transmettent de génération en génération. Il est question d'héritage socio-culturel au sein d'un groupe d'humains.

La race est une subdivision d'une espèce vivante en fonction de caractères morphologiques. En ce qui concerne l'espèce humaine, les techniques de séquençage d'ADN montrent qu'il n'existe pratiquement aucune variation de l'ADN entre les humains, qui

partagent le même patrimoine génétique à 99,9%. Ainsi, le concept de « race » n'a pas de fondement biologique et ce terme n'est plus utilisé, à moins de parler d'animaux.

L'identification de l'origine ethnique d'un individu ou d'un groupe d'individus peut fournir des informations sur les participants inclus dans une étude scientifique, avec des catégories et sous catégories inclusives. Les résultats de telles études peuvent aider à l'identification des disparités et inégalités entre les populations. Les sujets peuvent s'identifier à plus d'une ethnie en raison notamment des migrations de populations et des métissages. Par conséquent, les catégories ne doivent pas être considérées comme absolues ou considérées isolément. En déterminant s'il existe des différences entre les groupes ethniques dans leur réponse aux psychotropes, l'ethnopsychopharmacologie permet aux praticiens d'explorer le rôle que jouent l'ethnicité et la culture dans le diagnostic ainsi que dans la délivrance des médicaments des diverses populations (103).

## **2. Considérations socioculturelles en psychopharmacologie**

La réponse d'un individu aux médicaments est une interaction complexe de culture et de génétique. Plusieurs facteurs intrinsèques comme les prédispositions génétiques influencent cette réponse aux traitements. Parmi les facteurs extrinsèques, on distingue des facteurs socioculturels, comme l'environnement, le soutien social, les perceptions culturelles, la barrière de la langue, les habitudes alimentaires et les habitudes des prescripteurs. Comprendre ces facteurs qui affectent aussi l'observance thérapeutique est essentiel dans l'amélioration des soins de santé mentale pour ces différentes populations (104).

Les variations culturelles dans la représentation de la maladie psychiatrique d'un patient appartenant à un groupe ethnique particulier, ainsi que ses attentes à l'égard de la pharmacothérapie doivent être prises en compte lors de la prescription des psychotropes. Par exemple, de nombreux asiatiques ont des croyances traditionnelles profondément enracinées concernant la maladie mentale (105), qui amènent souvent à une stigmatisation importante des patients asiatiques et de leur famille. Ainsi, il existe un retard dans l'accès aux soins psychiatriques chez ces populations, jusqu'à ce que les troubles deviennent sévères et chroniques. De plus, les patients asiatiques sont plus susceptibles d'exprimer leurs problèmes avec des plaintes somatiques plutôt qu'avec des plaintes psychologiques et ont tendance à demander de l'aide à des médecins somaticiens plutôt qu'à des psychiatres. Ils peuvent aussi consulter des guérisseurs traditionnels qui prescrivent des plantes médicinales traditionnelles (106), en même temps que des praticiens occidentaux. Les patients peuvent ainsi utiliser de la médecine chinoise traditionnelle sans en informer leur médecin. Cela doit être exploré et surveillé afin d'éviter les interactions médicamenteuses indésirables entre les médicaments traditionnels alternatifs et les psychotropes produits par l'industrie pharmaceutique. L'adhésion

aux soins et l'observance thérapeutique peuvent être compromises par ces perceptions altérées des patients asiatiques.

Chez les caucasiens, les préparations phytothérapeutiques à base de millepertuis, également connu sous le nom d'*Hypericum perforatum* ou St John's Wort, sont accessibles dans les pharmacies et les magasins sous forme de comprimés, d'infusion, d'huile ou de crème. Elles figurent parmi les produits à base de plantes les plus vendus dans les pays occidentaux (107). Le millepertuis est une plante originaire d'Europe et d'Asie, qui peut être utilisée traditionnellement en phytothérapie dans les dépressions légères à modérées. Il a aussi des propriétés antiseptiques, anti-inflammatoires, anxiolytiques, cicatrisantes et analgésiques. L'une des raisons pour lesquelles les patients peuvent préférer consommer le millepertuis plutôt que les antidépresseurs occidentaux est la conviction qu'il s'agit d'un produit naturel et donc plus sûr, qui aurait moins d'effets indésirables que les antidépresseurs conventionnels. Cependant, cette préparation à base de plante peut interagir avec un grand nombre de médicaments par un mécanisme d'induction enzymatique. Son utilisation, qui expose à un risque de sous dosage de médicaments, doit être recherchée et surveillée.

En Polynésie française (108), les patients polynésiens utilisent fréquemment en premier recours devant des pathologies aiguës des « *ra'au Tahiti* », des médicaments traditionnels polynésiens, prescrits par un guérisseur appelé « *tahu'a* », avant de consulter un médecin. Il s'agit de remèdes faits maison, composés essentiellement de plantes, parfois de substances animales et minérales, dont les méthodes de fabrication complexes sont transmises de génération en génération. Environ cent dix plantes sur les deux mille deux cents espèces présentes en Polynésie Française sont utilisées dans la pharmacopée polynésienne. Les composants animaux parfois utilisés sont des échinodermes, des crustacés, de la graisse de poulet ou de porc ou même du venin d'insecte.

La barrière de la langue peut également compromettre l'accès aux soins psychiatriques et influencer significativement l'utilisation et l'observance des psychotropes, surtout chez les immigrants. Idéalement, l'évaluation clinique doit permettre au clinicien et au patient d'utiliser leur langue maternelle et peut bénéficier de la collaboration d'un interprète. Il est en effet difficile de faire une évaluation clinique dans une langue dont on a seulement une maîtrise partielle. Il faut garder à l'esprit que les termes fréquemment utilisés en psychiatrie n'ont pas forcément d'équivalents dans d'autres langues, de même que certaines modalités d'expression des émotions utilisées localement. Il est donc souvent nécessaire de rechercher une équivalence conceptuelle plutôt qu'une simple traduction. Une étude américaine menée sur 7784 patients atteints de schizophrénie (109), d'origines latinos, asiatique et caucasienne montre que l'observance des antipsychotiques varie selon la maîtrise de la langue anglaise au sein des groupes ethniques. Les auteurs observent que les latinos et les asiatiques ayant un moins bon niveau d'anglais ont des taux d'hospitalisation et des coûts de santé plus bas que

ceux qui maîtrisent bien la langue. Les latinos ayant une maîtrise de l'anglais limitée sont plus susceptibles d'avoir une bonne observance aux antipsychotiques que ceux qui ont une meilleure maîtrise de la langue (41% versus 36%). A l'inverse, les asiatiques ayant une maîtrise de l'anglais limitée sont moins susceptibles d'avoir une bonne observance aux antipsychotiques que les asiatiques maîtrisant bien l'anglais (40% versus 45%). Cela peut être expliqué par le fait que les latinos bénéficient habituellement d'un niveau de soutien familial et social plus élevé. L'implication importante de la famille dans la santé du patient latino peut améliorer l'adhésion aux traitements. Le soutien socio-familial fonctionne différemment chez les asiatiques. La perception culturelle de la maladie, l'utilisation concomitante des médicaments occidentaux et traditionnels ou la stigmatisation liée aux soins psychiatriques peuvent amener les patients asiatiques ayant un niveau d'anglais limité à avoir une moindre observance thérapeutique.

Depuis toujours, l'alimentation est une partie importante de l'identité culturelle des groupes ethniques. Les habitudes alimentaires propres à ces groupes peuvent affecter la pharmacocinétique en modifiant la capacité du corps à absorber et à métaboliser les médicaments. Certains aliments comme le safran des Indes, le soja, le thym, le thé vert et le jus de pamplemousse sont décrits comme altérant l'activité enzymatique qui métabolise les médicaments (110).

Les médecins doivent aussi réfléchir à leurs habitudes d'évaluation clinique et de prescription. Les praticiens qui ne connaissent pas ou peu la culture de leur patient et ses croyances en matière de santé sont susceptibles de mal interpréter leurs symptômes, ce qui pourrait entraîner des erreurs dans l'évaluation clinique. Un des risques est d'attribuer une signification psychopathologique à des éléments qui n'en sont pas et cela pourrait affecter les considérations de traitement psychopharmacologique. L'appartenance culturelle influence par exemple la présentation, la mimique, l'expression des affects, le contact et d'autres éléments qui sont pris en compte dans l'évaluation et qui peuvent entraîner des biais culturels. Par exemple, l'évitement du regard de l'adulte par un enfant africain pourrait être considéré à tort comme un signe d'inhibition, alors que l'enfant ne fait qu'exprimer un respect à l'adulte, se comportant donc de manière culturellement conforme à la situation (111).

## **B. Variations des polymorphismes génétiques selon une approche ethnique**

### **1. Introduction**

Le terme « pharmacogénétique » est inventé en 1959 par Friedrich VOGEL (112), un généticien allemand, avec pour définition « l'étude de l'influence du génotype sur la variabilité de la réponse à un traitement médicamenteux ». Il s'agit d'établir des liens entre les

polymorphismes de certains gènes et la variabilité de la réponse à un médicament. A l'inverse, la pharmacogénomique a pour objet l'étude des effets des médicaments sur le génome humain. Il est cependant fréquent que les deux termes soient utilisés indistinctement.

Les premières observations concernant la pertinence des facteurs génétiques affectant l'état clinique d'un individu remontent au cinquième siècle avant J-C. Le mathématicien et philosophe grec Pythagore déconseillait la consommation de fèves chez certaines personnes et pas d'autres, remarquant que cela provoquait une maladie aujourd'hui connue sous le nom d'anémie hémolytique aigue par déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Il constatait que cette maladie était plus fréquente dans la région méditerranéenne que dans d'autres régions. Bien que le scientifique ne notât pas de tendance familiale dans ses écrits, ils sont considérés comme étant la première observation pharmacogénétique. Ce n'est que beaucoup plus tard que la cause génétique de cette variabilité métabolique fut identifiée, à la suite de l'observation d'anémies hémolytiques similaires aux anémies dues au favisme après administration de la Primaquine, un antipaludéen. Durant la seconde moitié du XXème siècle, les généticiens Arno MOTULSKY et Friedrich VOGEL contribuent de manière importante à l'essor de la pharmacogénétique moderne en publiant des travaux de génétique humaine dans leur manuel *Human Genetic : Problems and Approaches*.

Ces dernières décennies, des progrès considérables ont été accomplis dans la compréhension de la variabilité génétique des enzymes des cytochromes métabolisant les médicaments, de leurs relations entre le génotype et le phénotype, ainsi que leurs conséquences cliniques (113). Les recherches scientifiques ont permis de découvrir et de caractériser la pertinence clinique des allèles fonctionnels les plus fréquents, et comprendre l'importance des variants rares des cytochromes avec perte ou gain de fonction (tableau 2). De plus, elles ont permis de déterminer de façon détaillée l'utilité clinique des approches pharmacogénétiques liées à des médicaments en particulier, et finalement de proposer des recommandations pharmacogénétiques fondées sur des données probantes et spécifiques aux médicaments.

Parallèlement à une meilleure compréhension de la pharmacogénétique des cytochromes, il y a eu une avancée remarquablement rapide des techniques de génotypage, vers des méthodes de séquençage du génome à grande échelle. Cela a permis de répertorier des milliers de variants alléliques des gènes codant pour ces enzymes. L'influence de ces polymorphismes est encore cliniquement inconnue pour la majorité d'entre eux et pose un défi particulier en pharmacogénétique, car ils peuvent avoir un impact significatif sur la pharmacocinétique des médicaments selon le phénotype associé.

La découverte des gènes de la famille des cytochromes a permis de mener des études populationnelles à grande échelle et aide à comprendre des différences interethniques dans les réactions aux médicaments. La distribution des allèles des cytochromes diffère

considérablement entre les populations, ce qui constitue un intérêt majeur pour l'orientation de la pharmacothérapie personnalisée.

**Tableau 2. Principaux allèles des cytochromes associés à des variations de métabolisme.**

Allèle	Génotype	Activité allélique
CYP2D6*1	Allèle sauvage	Fonction normale
CYP2D6*2	2850 C>T	Fonction normale
CYP2D6*3	2549delA	Non fonctionnel
CYP2D6*4	1846 G>A	Non fonctionnel
CYP2D6*5	Délétion totale du gène	Non fonctionnel
CYP2D6*10	100 C>T	Partiellement fonctionnel
CYP2D6*41	2988 G>A	Partiellement fonctionnel
CYP2D6*1xN	Duplication du gène	Fonction augmentée
CYP2C19*1	Allèle sauvage	Fonction normale
CYP2C19*2	681 G>A	Non fonctionnel
CYP2C19*3	636 G>A	Non fonctionnel
CYP2C19*17	- 806 C>T	Fonction augmentée
CYP1A2*1	Allèle sauvage	Fonction normale
CYP1A2*1F	163 C>A	Partiellement fonctionnel
CYP1A2*6	5090 C>T	Partiellement fonctionnel
CYP1A2*7	3533 G>A	Partiellement fonctionnel

## 2. Le cytochrome 2D6

Le cytochrome 2D6 représente une petite portion des cytochromes dans le foie, c'est-à-dire entre 2 à 4%, mais participe à plus de 25% du métabolisme des médicaments couramment prescrits (114), et à 40% de celui des antipsychotiques. Parmi les antipsychotiques de seconde génération, le CYP2D6 joue un rôle majeur dans le métabolisme de l'Aripiprazole et de la Risperidone, et un rôle mineur dans celui de l'Olanzapine, de la Quétiapine et de la Clozapine. Le gène codant pour le CYP2D6, situé sur le chromosome 22q13.2, est hautement polymorphique avec plus de 100 variants et sous-variants alléliques répertoriés dans la base de données « *Pharmacogene Variation Consortium* ». Il est ainsi le sujet d'une multitude d'études pharmacogénétiques.

Les allèles les plus fréquemment identifiés sont classés en trois groupes fonctionnels comme suit (115) : une fonction normale comme pour les allèles CYP2D6\*1 et CYP2D6\*2, une fonction réduite comme pour les allèles CYP2D6\*9 et CYP2D6\*10 et un groupe d'allèles

non fonctionnels. Le cytochrome peut être sujet à une délétion du gène entier ou à des duplications désignées par un « xN » après l'allèle, comme le CYP2D6\*1xN, où N représente le nombre de copies du gène. L'allèle sauvage CYP2D6\*1 est l'allèle de référence n'ayant subi aucune variation génétique, et est associé à une activité enzymatique normale. Les allèles \*2, \*27, \*33 et \*35 ont également une activité enzymatique normale. Les allèles \*3, \*4, \*5, \*6, \*7, \*8, \*11, \*12, \*13, \*14, \*15, \*16, \*19, \*20, \*21, \*38, \*40 et \*42 sont des variants qui codent pour une protéine non fonctionnelle, résultant d'une inactivité enzymatique. Les sujets homozygotes pour ces allèles sont des métaboliseurs lents du CYP2D6. Les allèles \*9, \*10, \*17, \*19, \*36, \*41 et \*49 sont à l'origine d'une protéine à l'activité enzymatique diminuée.

Le polymorphisme génétique du CYP2D6 s'explique par la distribution interethnique hétérogène des principaux variants alléliques. En effet, il existe une répartition différente de la fréquence de ces allèles en fonction des ethnies. L'allèle CYP2D6\*1 dont l'expression résulte en une activité métabolique normale, et l'allèle CYP2D6\*2A qui conduit à une activité enzymatique augmentée, se rencontrent respectivement chez 37% et 21% des personnes d'origine caucasienne (116). L'allèle CYP2D6\*3, entraînant une absence d'activité enzymatique par la délétion d'une base unique A à la position 2549 (2549delA), est rencontré chez seulement 2% des individus caucasiens. L'allèle CYP2D6\*4, qui associé à une substitution de la base nucléotidique G par A à la position 1846 sur l'intron 3 (1846G>A) et à une erreur d'épissage, aboutit à une protéine sans activité enzymatique. Il est le plus retrouvé chez les caucasiens (117) avec une fréquence de 18%, chez 6% des populations africaines, et chez seulement 0,5 % des asiatiques. L'allèle CYP2D6\*5, qui est associé à la délétion complète du gène conduisant à une perte totale d'activité enzymatique chez les sujets homozygotes, est présent avec une fréquence similaire au sein des différentes ethnies, avec une fréquence d'environ 7% chez la population caucasienne. L'allèle CYP2D6\*10, où l'on retrouve une substitution de la base nucléotidique C par T à la position 100 (100C>T), aboutissant à une activité enzymatique réduite, est le plus retrouvé chez les asiatiques avec une fréquence moyenne de 45% en Asie de l'Est, et de 2% chez les caucasiens. L'allèle CYP2D6\*17 est quasiment absent chez les populations caucasiennes et asiatiques, mais sa fréquence chez les populations africaines est d'environ 20% (118).

La combinaison des allèles d'un individu est utilisée pour déterminer son diplotype. Sur la base de sa fonction, à chaque allèle est attribué un score d'activité de 0 à 1 qui est utilisé pour caractériser un phénotype. Par exemple le diplotype CYP2D6\*4/\*4 est associé à un phénotype de métaboliseur lent du CYP2D6. Le phénotype est défini par la somme des scores d'activité allélique, qui est généralement comprise entre 0 et 3 (tableau 3).

**Tableau 3. Attribution du phénotype selon le score d'activité enzymatique (115).**

Phénotype du CYP2D6	Score d'activité enzymatique	Exemples de diplotypes
Métaboliseur ultrarapide	Supérieur à 2	(*1/*1)xN, (*1/*2)xN, (*2/*2)xN
Métaboliseur rapide	Entre 1 et 2	*1/*1, *1/2, *2/*2, *1/*9, *1/*41, *41/*41, *1/*5, *1/4
Métaboliseur intermédiaire	0,5	*4/*41, *5/*9, *4/*10
Métaboliseur lent	0	*4/*4, *3/*4, *5/*5, *5/*6

Les métaboliseurs lents sont surtout retrouvés en Europe, avec une fréquence d'environ 6% dans la population caucasienne, et de moins de 3% dans les autres groupes ethniques (tableau 4). Les métaboliseurs ultra-rapides sont particulièrement fréquents au Moyen-Orient et en Océanie, avec une fréquence dépassant les 11%, alors que les métaboliseurs intermédiaires sont notamment retrouvés en Asie.

**Tableau 4. Fréquences des phénotypes du CYP2D6 en fonction des ethnies (113).**

Phénotype CYP2D6	Africains	Asiatiques d'Asie de l'Est	Caucasiens	Américains
Métaboliseurs ultrarapides	4,5%	1,2%	3,3%	4,8%
Métaboliseurs rapides	72%	86%	75%	81%
Métaboliseurs intermédiaires	13%	8,7%	7,2%	4,5%
Métaboliseurs lents	1,9%	0,9%	6,1%	3,7%
Indéterminé	9,2%	3,7%	8,5%	5,8%

### 3. Le cytochrome 2C19

Le cytochrome 2C19 contribue au métabolisme d'environ 5% des médicaments (117), dont des antidépresseurs tricycliques, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, des antiépileptiques et des benzodiazépines comme le Diazépam. Il ne participe quasiment pas au métabolisme des antipsychotiques, si ce n'est que de façon mineure à celui de la Clozapine. Le gène codant pour le CYP2C19, qui se situe sur le bras long du chromosome 10, est également soumis à de nombreux polymorphismes, avec plus de 35 variants alléliques catalogués dans la base de données « *Pharmacogene Variation Consortium* ».

L'allèle sauvage CYP2C19\*1 code pour une protéine associée à une activité enzymatique normale. Il est retrouvé chez environ 85% des caucasiens et des africains, et chez 65% des chinois (119). Le variant le plus répandu mondialement est le CYP2C19\*2, où l'on retrouve une substitution de la base nucléotidique G par A à la position 681 (681G>A) entraînant un défaut d'épissage, qui code pour une protéine non fonctionnelle. Cet allèle, responsable de la

majorité des phénotypes métaboliseurs lents, est présent chez environ 15% des caucasiens et des africains et chez 30% des asiatiques (120). L'allèle CYP2C19\*3, caractérisé par une substitution de la base nucléotidique G par A en position 636 (636G>A) code également pour une protéine associée à une activité enzymatique déficiente. Il est surtout présent chez les asiatiques, avec une fréquence d'environ 5% et est quasiment absent chez les autres groupes ethniques avec une fréquence inférieure à 0,5%. Les autres allèles non fonctionnels sont les \*4 et \*8, qui sont présents chez moins de 1% de la population générale. L'allèle CYP2C19\*17 code pour une enzyme ayant une activité augmentée. Il est plus répandu chez les caucasiens et les africains que chez les asiatiques, chez qui il est presque absent. Les sujets hétérozygotes (\*1/\*17) ont un métabolisme rapide et les sujets homozygotes (\*17/\*17) ont un métabolisme ultra-rapide (tableau 5).

**Tableau 5. Phénotypes en fonction du génotype du CYP2C19.**

Phénotype	Exemple de génotype du CYP2C19
Métaboliseur ultrarapide	*17/*17
Métaboliseur rapide	*1/*1, *1/*17
Métaboliseur intermédiaire	*1/*2, *1/*3, *2/*17
Métaboliseur lent	*2/*2, *2/*3, *3/3

De la même façon que pour le CYP2D6, la distribution phénotypique du CYP2C19 est variable selon l'origine ethnique (tableau 6). La fréquence des métaboliseurs lents est de 2,5% chez la population caucasienne, d'environ 4,5% chez la population africaine, et la plus élevée chez les populations asiatiques où elle est de 14% (121). A l'inverse, les métaboliseurs ultra rapides sont plus fréquents chez les caucasiens et les africains que chez les asiatiques.

**Tableau 6. Fréquences des phénotypes du CYP2C19 en fonction des ethnies (113).**

Phénotype CYP2C19	Africains	Asiatiques d'Asie de l'Est	Caucasiens	Américains
Métaboliseurs ultrarapides	16%	1,7%	32%	24%
Métaboliseurs rapides	17%	37%	39%	47%
Métaboliseurs intermédiaires	24%	47%	27%	26%
Métaboliseurs lents	4,8%	14%	2,5%	2,3%
Indéterminé	38%	0,2%	0,0%	1,0%

#### 4. Le cytochrome 3A4

Le cytochrome 3A4, enzyme le plus abondant dans le foie, participe au métabolisme de la majorité des médicaments couramment prescrits (114). Il joue un rôle dans le métabolisme de l'Aripiprazole, la Clozapine, la Quétiapine, et la Risperidone. Contrairement au CYP2D6, au CYP2C19, et à d'autres gènes qui codent pour les enzymes métabolisant les médicaments, le CYP3A4 est assez fortement conservé et présente peu de variations génétiques aux conséquences fonctionnelles connues. Bien qu'environ 40 variants alléliques soient référencés, il n'a pas été démontré que l'activité des protéines correspondantes soit significativement différente de celle du CYP3A4\*1 sauvage.

L'allèle CYP3A4\*1B est plus fréquent chez les africains que chez les caucasiens, et est absent chez les asiatiques (117). Ces derniers ont deux allèles uniques, \*18B, associé à une activité enzymatique augmentée, et \*1G, associé à une activité enzymatique diminuée, avec des fréquences d'environ 10% et 30% respectivement. L'allèle CYP3A4\*22, où l'on retrouve la substitution de la base nucléotidique C pour T en position 15389 (15389C>T), code pour une protéine associée à une activité enzymatique réduite. Il est retrouvé chez environ 5% de la population mondiale, avec une prévalence plus faible chez les africains et les asiatiques. Les trois seuls allèles identifiés étant associés à une perte de fonction sont les CYP3A4\*6, CYP3A4\*20 et CYP3A4\*26.

#### 5. Le cytochrome 1A2

Le cytochrome 1A2 représente environ 13% des cytochromes dans le foie. Le gène qui le code se situe sur le chromosome 15q24.1, et comprend environ 25 variants alléliques, dont certains altèrent significativement son activité. Parmi les antipsychotiques, il contribue au métabolisme de la Clozapine et de l'Olanzapine. L'activité du CYP1A2 est fortement influencée par des facteurs environnementaux. Alors que l'induction enzymatique médiée par exemple par les hydrocarbures aromatiques polycycliques contenues dans la fumée de cigarette et certains aliments comme les choux ou les brocolis peut augmenter son activité, des inhibiteurs enzymatiques comme les contraceptifs oraux, les fluoroquinolones ou la Fluvoxamine la diminuent, à un degré cliniquement pertinent. Ainsi, l'effet de la génétique sur l'activité du CYP1A2 peut être masqué par ces facteurs environnementaux, et les conséquences cliniques peuvent dépendre du sujet concerné.

L'allèle CYP1A2\*1A est l'allèle sauvage, qui n'a subi aucune variation et qui est associé à une fonction allélique normale. L'allèle CYP1A2\*1F, caractérisé par la substitution de la base nucléotidique C par T en position 163 (163C>T), code pour une protéine associée à une activité enzymatique augmentée. Il est très répandu dans le monde, à divers degrés selon les

populations. Sa fréquence globale moyenne est de 69,7%, et varie de 54,9% chez les africains à 68,2% chez les caucasiens et environ 60% chez les chinois (121). Les sujets homozygotes de cet allèle ont un métabolisme ultrarapide. Les allèles CYP1A2\*6 et CYP1A2\*7 sont associés respectivement à une absence et à une diminution de l'activité du cytochrome et sont plutôt rares et se retrouvent principalement chez les caucasiens. Les autres allèles qui sont à l'origine d'une protéine à l'activité enzymatique diminuée sont les allèles \*3, \*4, \*8, \*11, \*15 et \*16.

## **IV. Application de la pharmacogénétique en pratique clinique**

### **A. Le suivi thérapeutique du médicament**

#### **1. Indications du dosage plasmatique des médicaments**

Le suivi thérapeutique du médicament ou « *Therapeutic Drug Monitoring* » est un important outil pour optimiser la réponse clinique aux psychotropes des patients. Le suivi thérapeutique du médicament permet d'adapter la posologie des médicaments de chaque patient en combinant le dosage plasmatique des médicaments, les informations sur leurs propriétés et les caractéristiques du patient. L'une des principales raisons de l'utiliser pour guider la psychopharmacothérapie est la variabilité interindividuelle de réponse thérapeutique aux psychotropes des patients. A la même posologie, il peut y avoir une variation de plus de 20 fois de la concentration du médicament dans le sang (54), car les patients diffèrent dans leur capacité à absorber, distribuer, métaboliser et excréter les médicaments, en raison de facteurs extrinsèques, ou de facteurs intrinsèques comme les polymorphismes génétiques.

Le dosage plasmatique de médicament peut être recommandé pour de multiples raisons et pour des populations particulières. Son utilité varie en fonction de la situation clinique et du médicament concerné. La mesure du taux plasmatique est nécessaire pour ajuster la posologie des médicaments ayant un index thérapeutique étroit, à une concentration de médicament qui est associée à la probabilité de réponse thérapeutique la plus élevée possible et à un risque minimal de survenue d'effets indésirables. Il indique si le médicament se trouve dans l'organisme à une concentration optimale pour obtenir la réponse clinique attendue, sans toxicité. Lorsque le médicament est bien toléré et que l'amélioration clinique aux posologies recommandées est insuffisante, le dosage plasmatique précisera si la concentration du médicament dans le sang est trop faible et s'il sera judicieux d'augmenter la dose. Un dosage de médicament dans le sang peut aussi être recommandé après un changement de posologie, dans le cadre de titration médicamenteuse.

En cas d'association avec un inducteur ou un inhibiteur enzymatique, un dosage plasmatique du médicament peut être nécessaire pour éviter une diminution d'efficacité ou

une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables ou de toxicité. Par exemple, l'effet du tabagisme doit être pris en compte chez les patients traités par Clozapine qui est un substrat du CYP1A2. Ce cytochrome pouvant être induit de manière dose-dépendante par les hydrocarbures aromatiques polycycliques contenues dans la fumée de cigarette, l'arrêt du tabagisme excessif sous Clozapine peut nécessiter une réduction de posologie sous contrôle de la mesure du taux plasmatique de l'antipsychotique (47).

Jusqu'à cinquante pour cent des médicaments prescrits dans le cadre de maladies chroniques ne sont pas pris correctement (122). La mauvaise observance thérapeutique, qui peut mener notamment à des rechutes, peut être explorée par la mesure de la concentration plasmatique de médicament. Elle indique au clinicien si le médicament se trouve dans l'organisme à une concentration suffisante pour aboutir à une réponse clinique.

Pour des groupes particuliers de patients comme les personnes âgées, les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants ou les personnes ayant une déficience intellectuelle, le suivi thérapeutique médicamenteux est recommandé, et les cliniciens peuvent être plus facilement amenés à mesurer les taux plasmatiques de médicament chez ces patients, notamment pour des raisons de sécurité (123). Pour les patients ayant des comorbidités qui altèrent la pharmacocinétique des médicaments, telles que l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale ou les maladies cardiovasculaires, le suivi thérapeutique du médicament est aussi nécessaire. Chez les patients qui présentent une élévation de la CRP (Protéine C Réactive), indiquant une inflammation ou une infection, traités par Clozapine ou Risperidone, le suivi thérapeutique médicamenteux est recommandé pour minimiser le risque de toxicité due à des concentrations élevées d'antipsychotique.

La combinaison du suivi thérapeutique du médicament avec des tests pharmacogénétiques est avantageuse (124). Elle peut être indiquée si le patient présente des taux plasmatiques du médicament et/ou de son métabolite inhabituels, qui suspectent des facteurs génétiques responsables de cette situation. Le résultat d'un génotypage est valable pour la vie, ce qui est intéressant chez les patients présentant des pathologies chroniques nécessitant un traitement au long terme. Elle peut aussi être utile si le patient est traité avec un médicament dont le métabolisme présente une grande variabilité interindividuelle, surtout s'il est caractérisé par un index thérapeutique étroit. Lorsqu'un test pharmacogénétique est réalisé avant la prescription d'un médicament, des concentrations hors fenêtre thérapeutique peuvent être évitées lorsque cela est dû à des polymorphismes génétiques associés à des métabolismes lents ou ultrarapides. Le risque de toxicité est élevé dans le cas d'un métabolisme génétiquement déficient. Dans le cas d'un métabolisme ultrarapide, le patient risque d'être non-répondeur, avec une incapacité d'atteindre des taux plasmatiques suffisants. Selon le polymorphisme génétique des enzymes métabolisant les antipsychotiques, il peut être recommandé d'adapter les posologies ou d'utiliser des alternatives thérapeutiques Des

recommandations sur la manière d'ajuster le traitement selon le phénotype métaboliseur des patients sont émises par des groupes de travail comme le DPWG ou la FDA, sur la base de recherches pharmacogénétiques.

## **2. Recommandations concernant les antipsychotiques**

Le groupe allemand AGNP (*Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie*, Association de Neuropsychopharmacologie et de Pharmacopsychiatrie) a élaboré des recommandations en se basant sur la littérature scientifique afin d'optimiser le suivi thérapeutique des médicaments en psychiatrie (125). Il existe cinq niveaux de recommandation (124):

- Niveau 1 : Le dosage plasmatique est fortement recommandé. L'intervalle thérapeutique de référence est établi par plusieurs études cliniques, avec des rapports sur des effets toxiques à des concentrations plasmatiques supratherapeutiques.
- Niveau 2 : Le dosage plasmatique est recommandé. L'intervalle thérapeutique est indicatif. Il est établi par au moins une étude prospective qu'une bonne réponse thérapeutique est probable à des concentrations plasmatiques recommandées.
- Niveau 3 : Le dosage plasmatique est utile. Des études rétrospectives et des études de cas suggèrent qu'une réponse thérapeutique favorable est probable, si les taux plasmatiques recommandés sont respectés.
- Niveau 4 : Le dosage plasmatique est probablement utile. Des études pharmacocinétiques ont fourni des taux plasmatiques à des doses thérapeutiques du médicament.
- Niveau 5 : Le dosage plasmatique n'est pas recommandé. Il ne se justifie pas, du point de vue pharmacologique.

L'utilité de la mesure du taux plasmatique du médicament est bien reconnue en pratique clinique pour la Clozapine, l'Olanzapine et l'Halopéridol (tableau 7). Le suivi thérapeutique des antipsychotiques permet d'améliorer significativement la qualité de vie des patients. Un surdosage peut aboutir par exemple à un syndrome extrapyramidal irréversible, ou dans le cas de la Clozapine, à la survenue dose-dépendante de convulsions.

**Tableau 7. Intervalles thérapeutiques de référence et seuils d’alerte du laboratoire recommandés, demi-vies d’élimination et niveaux de recommandation de dosage plasmatique des antipsychotiques (126).**

Antipsychotique	Intervalle thérapeutique	Seuil d’alerte du laboratoire	Demi-vie d’élimination	Niveau de recommandation
Clozapine	350-600 ng/mL	1000 ng/mL	12-16 h	1
Olanzapine	20-80 ng/mL	100 ng/mL	30-60 h	1
Amisulpride	100-320 ng/mL	640 ng/mL	12-20 h	1
Halopéridol	1-10 ng/mL	15 ng/mL	12-36 h	1
Aripiprazole	100-350 ng/mL	1000 ng/mL	60-80 h	2
Quétiapine	100-500 ng/mL	1000 ng/mL	6-11 h	2
Rispéridone	20-60 ng/mL	120 ng/mL	2-4 h	2
Palipéridone	20-60 ng/mL	120 ng/mL	17-23 h	2
Chlorpromazine	30-300 ng/mL	600 ng/mL	15-30 h	2
Loxapine	5-10 ng/mL	20 ng/mL	6-8 h	3
Levopromazine	30-160 ng/mL	320 ng/mL	16-78 h	3
Zuclopenthixol	4-50 ng/mL	100 ng/mL	15-25 h	3

Les intervalles thérapeutiques de référence, ou fenêtres thérapeutiques, sont des intervalles de concentration plasmatique de médicament qui se caractérisent par une limite inférieure en dessous de laquelle une réponse clinique induite par le médicament est peu probable, et une limite supérieure au-dessus de laquelle la tolérance du médicament diminue, avec un risque accru de survenue d’effets indésirables ou de toxicité (54). A des concentrations plasmatiques de médicament comprises dans l’intervalle thérapeutique de référence, on peut s’attendre à une plus forte probabilité de réponse ou de rémission. Cependant, cet intervalle thérapeutique ne s’applique pas forcément à tous les patients. Des individus peuvent présenter une bonne réponse thérapeutique à une concentration de médicament qui diffère de l’intervalle thérapeutique de référence.

Les seuils d’alerte du laboratoire indiquent des concentrations plasmatiques de médicament bien supérieures à la limite maximale de l’intervalle thérapeutique de référence, qui obligent le laboratoire à faire un signalement immédiat au médecin prescripteur. Celui-ci devra être plus attentif aux signes cliniques d’effets indésirables chez son patient.

A noter que les concentrations plasmatiques des médicaments fluctuent au cours de la journée, de façon importante dans le cas des médicaments à demi-vie d’élimination courte. L’interprétation des dosages plasmatiques doit prendre en compte la demi-vie d’élimination et le schéma posologique du médicament prescrit.

## **B. Utilisation de la pharmacogénétique en pratique clinique**

### **1. Les tests pharmacogénétiques en France**

En complément de l'évaluation des concentrations plasmatiques des antipsychotiques dans le cadre du suivi thérapeutique médicamenteux et de l'identification du profil métaboliseur du sujet, les tests pharmacogénétiques peuvent être un outil majeur dans l'optimisation des traitements des patients. Ils peuvent permettre la recherche de variants des gènes impliqués dans le métabolisme des antipsychotiques. L'objectif est de prédire la réponse d'un individu à un médicament, d'expliquer un effet indésirable ou de guider le clinicien dans le choix de la molécule ou de la posologie en fonction des caractéristiques du patient. Les tests pharmacogénétiques peuvent ainsi être effectués à visée de dépistage pré-thérapeutique ou réalisés a posteriori pour documenter une réponse thérapeutique inappropriée. La caractérisation des facteurs prédictifs à la réponse aux médicaments vise non seulement à améliorer la prise en charge thérapeutique individuelle, mais aussi à diminuer les coûts et les durées d'hospitalisation liés aux effets indésirables ou à une inefficacité des traitements médicamenteux.

Parce que la génétique médicale a des conséquences éthiques et psychologiques, les lois françaises de bioéthique encadrent strictement la prescription des tests génétiques, leur réalisation et le rendu des résultats génétiques. L'objectif de cet encadrement est de protéger les patients et de leur transmettre l'information nécessaire. La loi de bioéthique du 29 juillet 1994, relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale, à la procréation et au diagnostic prénatal, pose les premières bases juridiques officielles des pratiques génétiques. Les textes législatifs et réglementaires concernant la génétique médicale évoluent en fonction des découvertes scientifiques et des réflexions éthiques. En 2004, dix ans après la première loi de bioéthique, la plupart des articles sont révisés et l'Agence de Biomédecine (ABM) est créée. L'Agence de Biomédecine assure plusieurs missions : elle délivre les formations et les agréments des praticiens pour la pratique de tests génétiques, évalue les activités en recueillant et en analysant les données des centres et laboratoires appliquant la pharmacogénétique, et participe à la veille de ces activités et à son organisation sur le territoire français.

La Haute Autorité de Santé (HAS) a établi des règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (127). Les points essentiels de ces bonnes pratiques reposent sur l'information et le consentement du patient, les conditions de prescription d'un test génétique par un praticien ayant un agrément, leur réalisation dans un laboratoire agréé et les modalités de délivrance des résultats. En France, un test génétique est obligatoirement prescrit par un médecin lors d'une consultation individuelle et ne peut être réalisé qu'à des fins

de recherche médicale ou dans le cadre d'une procédure judiciaire. Avant de réaliser un test, le patient, ou son représentant légal lorsqu'il s'agit de mineur, doit avoir été informé et avoir donné son consentement par écrit. Celui-ci est libre (c'est-à-dire avec l'accord de la personne concernée et sans contrainte), éclairé (c'est-à-dire précédé d'informations complètes et compréhensibles) et révocable à tout moment. A ce jour, les tests proposés sur Internet sont ainsi interdits et passibles d'amendes et de peines de prison, car ils sortent du cadre médical et judiciaire.

Selon le rapport médical et scientifique de l'Agence de Biomédecine, 56 laboratoires ont eu une activité de pharmacogénétique en 2020, contre 31 laboratoires en 2010 (128). En 2020, 21 548 individus ont été testés, ce qui correspond à 26 262 examens de pharmacogénétique réalisés. L'Agence de Biomédecine liste 32 tests pharmacogénétiques disponibles, dont la plupart concerne les médicaments anticancéreux et les immunosuppresseurs. Ces tests sont référencés par un code ORPHA, qui est un identifiant unique et stable dans le temps, associé à chaque entité de la classification de l'encyclopédie Orphanet des maladies rares. Ces entités peuvent être des groupes de maladies, des maladies, des sous-types de maladies, ou une indication pour un test pharmacogénétique. Les numéros ORPHA désignent des profils cliniques qui peuvent être associés à un ou plusieurs gènes (129). Parmi les tests pharmacogénétiques reconnus par l'Agence de Biomédecine, celui qui concerne les antipsychotiques a pour référence ORPHA413667 et est intitulé « Toxicité et adaptation posologique des antidépresseurs ou antipsychotiques ». Ce test concerne les antidépresseurs et les antipsychotiques et plusieurs gènes qui leur sont associés, comme le CYP2D6, le CYP3A4 ou le CYP1A2 (tableau 8). Un autre test, ORPHA284121, « Toxicité ou non réponse à la Clozapine » est également répertorié par l'ABM et s'intéresse au gène CYP1A2.

**Tableau 8. Examens de pharmacogénétique effectués en 2020 (130).**

Référence	Intitulé	Gène	Nombre d'examens rendus
ORPHA413667	Toxicité et adaptation posologique des antidépresseurs ou antipsychotiques	CYP2D6	799
		CYP2C19	491
		CYP3A4	305
		CYP1A2	142
ORPHA284121	Toxicité ou non réponse à la Clozapine	CYP1A2	226

En France, le Réseau National de Pharmacogénétique Hospitalière (RNPGx) vise à promouvoir l'optimisation et la personnalisation des traitements médicamenteux sur la base de variations génétiques interindividuelles, grâce à l'utilisation des techniques de biologie moléculaire ou des méthodes analytiques de biochimie. Le RNPGx, à l'instar du Consortium International pour l'Implémentation Clinique de la Pharmacogénétique (CPIC) et du groupe de travail néerlandais de pharmacogénétique (DPWG), rédige des recommandations régulièrement mises à jour sur l'utilisation des tests pharmacogénétiques pour certains médicaments anticancéreux, immunosuppresseurs, antidépresseurs ou de la sphère cardiovasculaire. Le recours à ces tests est encore restreint à un nombre limité d'indications. Pour certains antipsychotiques comme l'Aripiprazole ou la Risperidone, les indications font l'objet d'une mention dans des rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit concerné. Le RNPGx propose ainsi 3 niveaux de recommandations applicables aux tests génétiques : indispensable, conseillé et éventuellement utile.

## **2. Techniques d'analyses pharmacogénétiques**

L'application de la pharmacogénétique nécessite une collaboration entre les cliniciens, les bioinformaticiens et les généticiens (131). La compréhension des facteurs génétiques responsables de la variabilité individuelle à la réponse aux antipsychotiques est en constante évolution et un nombre croissant d'outils de biologie moléculaire sont disponibles pour la recherche de variants en pharmacogénétique. Ils ont l'avantage de n'être requis qu'une seule fois et d'avoir un coût de plus en plus abordable. Les explorations génotypiques ciblées d'un nombre limité de variations génétiques sur prescription médicale spécifique évoluent, avec la disponibilité des techniques de séquençage haut débit (*Next Generation Sequencing*, NGS) au profit d'une analyse globale qui s'intéresse simultanément à plusieurs variations de gènes potentiellement en lien avec la réponse à un médicament (132). Les outils de biologie moléculaire classiques, tels que le séquençage Sanger, la PCR en temps réel Taqman, le pyroséquençage ou l'HRM (*High Resolution Melt*), se limitent le plus souvent à la recherche de quelques variations de séquence ciblées. Ils ont cependant l'avantage d'être rapides et peu coûteux.

## **C. Recommandations pour les antipsychotiques**

### **1. Les groupes de travail internationaux**

Pour aider les cliniciens à comprendre comment les résultats des tests génétiques disponibles peuvent être utilisés pour optimiser la prescription de médicaments, des groupes de travail internationaux conçoivent et publient des recommandations thérapeutiques à partir

des recherches effectuées en pharmacogénétique (133). Un obstacle à la mise en œuvre des analyses pharmacogénétiques en pratique clinique est la difficulté de traduire les résultats de ces tests en décision de prescription pour les médicaments concernés. L'objectif de ces groupes de travail est de surmonter cet obstacle en recensant les associations découvertes entre les polymorphismes génétiques et les médicaments, en leur attribuant un niveau de preuve en fonction de leur importance en pratique clinique et en créant et en publiant des recommandations thérapeutiques pour les praticiens, librement disponibles et actualisées régulièrement. Cependant, il faut noter que les recommandations posologiques basées sur le génotype ne sont pas toujours les mêmes entre les différents groupes de travail (134).

Le groupe de travail néerlandais de pharmacogénétique, « *The Dutch Pharmacogenetics Working Group* » (DPWG), fondé en 2005 par la « *Royal Dutch Pharmacist's Association* », dispose de recommandations posologiques pour 94 médicaments (135) dans leurs bases de données informatisées. Ces recommandations sont utilisées aux Pays-Bas pour conseiller les médecins et les pharmaciens sur le choix et la posologie des médicaments. Le Consortium International pour l'Implantation de la Pharmacogénétique en Pratique Clinique, « *The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* » (CPIC) est fondé en 2009 dans le cadre d'un projet partagé entre La Base des Connaissances en Pharmacogénétique, « *The Pharmacogenomics Knowledgebase* » (PharmGKB) et Le Réseau de Recherche en Pharmacogénomique, « *The Pharmacogenomics Research Network* ». Il a un objectif similaire de fournir des recommandations de prescription pour de nombreux médicaments, dont des antidépresseurs et des antiépileptiques, basées sur les recherches pharmacogénétiques (136). Les autorités sanitaires nord-américaines de la « *US Food and Drug Administration* » (FDA) fournissent des informations pharmacogénétiques et des recommandations de posologie ou de dosage dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments.

## **2. Les recommandations**

Le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) de l'Aripiprazole approuvé par la FDA, recommande d'effectuer des ajustements posologiques chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 et chez les patients prenant des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4, ou des inhibiteurs du CYP2D6 (tableau 9). Il préconise de réduire la dose usuelle journalière d'Aripiprazole de moitié chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 et de l'ajuster en fonction de la réponse clinique (137). Par ailleurs, les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 qui reçoivent un inhibiteur du CYP3A4 devraient ne recevoir qu'un quart de la dose usuelle journalière. En effet, le profil phénotypique de ces patients induit une augmentation des concentrations plasmatiques d'Aripiprazole, avec un risque accru de survenue d'effets

indésirables. A noter que la réduction de la posologie est la même quel que soit la voie d'administration, par voie orale ou par voie injectable. Lorsque le médicament co-administré est arrêté, la posologie de l'Aripiprazole doit alors être progressivement réajustée à sa dose d'origine. Le DPWG recommande également une réduction posologique chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6, qui ne devraient pas recevoir plus de 10 mg par jour, ou 300 mg par mois d'Aripiprazole (135) (tableau 10). Il n'émet aucune recommandation d'ajustement posologique pour les patients métaboliseurs intermédiaires ou métaboliseurs ultrarapides. Bien que les études montrent que ces deux profils métaboliques modifient les concentrations plasmatiques d'Aripiprazole et de son métabolite actif, cela reste à un degré limité. Il n'y a pas suffisamment de données scientifiques pour conclure à une augmentation du risque d'inefficacité pour les patients métaboliseurs rapides ou du risque accru de survenue d'effets secondaires pour les patients métaboliseurs intermédiaires.

Selon la FDA, la posologie de la Risperidone doit être ajustée quand elle est associée à une substance qui altère l'activité enzymatique du CYP2D6. En association avec un inducteur enzymatique, elle recommande une augmentation de la posologie du médicament jusqu'au double de la dose usuelle journalière. Bien qu'elle reconnaisse que le génotype du CYP2D6 impacte la conversion de l'antipsychotique en son métabolite actif, la FDA n'émet aucune recommandation d'ajustement de dose en fonction du phénotype (138). Le DPWG rapporte que le pourcentage d'échec thérapeutique chez les patients métaboliseurs lents et métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6 est de 16% à 26% (135). Ainsi, chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6, il recommande de n'administrer que 67% de la dose usuelle journalière de Risperidone, tout en restant bien attentif à la survenue d'effets secondaires (tableau 10). Si des effets indésirables neurologiques apparaissent malgré la diminution de dose, une réduction posologique de 50% est conseillée. Pour les patients métaboliseurs ultrarapides, il est préférable de choisir une alternative médicamenteuse non métabolisée par le CYP2D6. Pour les patients métaboliseurs intermédiaires, le DPWG constate que les données scientifiques ne sont pas suffisantes pour permettre un calcul d'ajustement de dose en fonction du phénotype du CYP2D6.

La FDA recommande d'adapter la posologie de la Quétiapine quand celle-ci est administrée en association avec un inducteur ou un inhibiteur enzymatique du CYP3A4 (139). Elle ne publie pas de recommandation en fonction du phénotype. Pour la Quétiapine, l'Olanzapine et la Clozapine, le DPWG n'a pas émis de recommandation d'ajustement de dose pour les différents phénotypes du CYP2D6.

Selon la FDA, les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 peuvent nécessiter une réduction de posologie de Clozapine car ils sont susceptibles d'avoir une concentration d'antipsychotique plus élevée qu'attendue aux doses usuelles. La Clozapine est un substrat pour plusieurs enzymes du cytochrome P450, dont le CYP1A2, le CYP3A4 et le CYP2D6. Des

ajustements posologiques sont nécessaires en cas d'association avec des substances pouvant altérer l'activité enzymatique de ces cytochromes (tableau 9). Il est nécessaire de surveiller la survenue d'effets indésirables en cas d'association avec un inhibiteur enzymatique et de surveiller le risque d'inefficacité thérapeutique en cas d'association avec un inducteur enzymatique. En cas d'administration concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP1A2, comme la Fluvoxamine ou la Ciprofloxacine, la FDA préconise une réduction posologique à un tiers de la dose usuelle journalière de Clozapine (140). L'association avec un inducteur puissant du CYP3A4, comme la Phénytoïne, la Carbamazépine ou la Rifampicine n'est pas recommandée.

Concernant l'Halopéridol, le DPWG indique qu'il y a un risque accru significatif de survenue d'effets secondaires chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6. Ce phénotype entraîne une diminution du métabolisme de l'Halopéridol, entraînant des concentrations plasmatiques environ 1,7 fois plus élevées que la concentration de base (135). Ainsi, il recommande de n'administrer que 60% de la dose usuelle journalière d'Halopéridol chez ces patients. Le DPWG reconnaît que chez les patients métaboliseurs intermédiaires du CYP2D6, on retrouve une concentration plasmatique de l'antipsychotique augmentée, mais les répercussions cliniques restent très faibles et aucun ajustement posologique d'Halopéridol n'est nécessaire pour ces patients. Chez les patients métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6, la concentration plasmatique d'Halopéridol peut être 40% inférieure à la concentration habituelle, avec un risque accru d'efficacité réduite du médicament. Le DPWG préconise une augmentation de 1,5 fois la dose usuelle journalière de l'antipsychotique chez les patients présentant un phénotype métaboliseur ultrarapide.

Le DPWG recommande de n'administrer que 50% et 75% de la dose usuelle journalière de Zuclopentixol respectivement chez les patients métaboliseurs lents et métaboliseurs intermédiaires du CYP2D6 (135). En effet, il existe une concentration plasmatique de Zuclopentixol 1,7 fois et 1,35 fois plus élevée respectivement chez les patients métaboliseurs lents et métaboliseurs intermédiaires, avec un risque accru de survenue d'effets indésirables. Chez les patients métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6, le DPWG rapporte un risque d'inefficacité significativement élevé, avec des concentrations plasmatiques de Zuclopentixol jusqu'à 33% plus basses que les concentrations habituelles. Ainsi, il préconise d'administrer 1,5 fois la dose usuelle journalière de l'antipsychotique ou d'utiliser une alternative thérapeutique qui ne soit pas, ou peu métabolisée par le CYP2D6 (tableau 10).

**Tableau 9. Résumé des recommandations de la « US Food and Drug Administration » (FDA).**

<b>Antipsychotique</b>	<b>Phénotype</b>	<b>Recommandation</b>
Aripiprazole	Métaboliseur lent du CYP2D6	Administrer la moitié de la dose usuelle.
	Métaboliseur lent recevant un inhibiteur puissant du CYP3A4	Administrer un quart de la dose usuelle.
	Association avec un inhibiteur puissant du CYP2D6 ou du CYP3A4	Administrer la moitié de la dose usuelle.
	Association avec un inhibiteur puissant du CYP2D6 et du CYP3A4	Administrer un quart de la dose usuelle.
	Association avec un inducteur puissant du CYP3A4	Doubler la dose pendant une à deux semaines.
Risipéridone	Association avec un inducteur enzymatique	Augmentation jusqu'au double de la dose usuelle.
Quétiapine	Pas de recommandation	
Olanzapine	Pas de recommandation	
Clozapine	Association avec un inhibiteur puissant du CYP1A2	Administrer un tiers de la dose usuelle de Clozapine.
	Association avec un inhibiteur faible à modéré du CYP1A2	Surveiller la survenue d'effets indésirables. Envisager une réduction de la dose de Clozapine si nécessaire.
	Association avec un inducteur puissant du CYP3A4	L'association médicamenteuse n'est pas recommandée. Cependant, s'il n'y a pas d'alternative, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie de Clozapine tout en surveillant l'efficacité qui peut être réduite.
	Association avec un inducteur faible à modéré du CYP1A2 ou du CYP3A4	Surveiller le risque de réduction d'efficacité. Envisager une augmentation de la dose de Clozapine si nécessaire.

**Tableau 10. Résumé des recommandations du « Dutch Pharmacogenetics Working Group » (DPWG) (135).**

<b>Antipsychotique</b>	<b>Phénotype</b>	<b>Recommandation</b>
Aripiprazole	Métaboliseur lent	Ne pas administrer plus de 10 mg par jour ou bien 300 mg par mois.
	Métaboliseur intermédiaire	Pas d'ajustement de dose nécessaire.
	Métaboliseur ultrarapide	Pas d'ajustement de dose nécessaire.
Risperidone	Métaboliseur lent	Administrer 67% de la dose usuelle journalière. Si des effets secondaires neurologiques surviennent malgré cette réduction de dose, diminuer de 50 % la dose usuelle.
	Métaboliseur intermédiaire	Pas d'ajustement thérapeutique nécessaire.
	Métaboliseur ultrarapide	Choisir une alternative médicamenteuse ou titrer la dose en fonction de la dose maximale du métabolite actif, la Palipéridone. (Voie orale 12 mg/jour pour les adultes et les enfants à partir de 15 ans pesant au moins 51 kg et 6 mg/jour pour les enfants à partir de 15 ans, pesant moins de 51 kg ; voie intramusculaire 75 mg par 2 semaines).
Quétiapine	Pas de recommandation	
Olanzapine	Pas de recommandation	
Clozapine	Pas de recommandation	
Halopéridol	Métaboliseur lent	Administrer 60% de la dose usuelle journalière
	Métaboliseur intermédiaire	Pas d'ajustement posologique nécessaire
	Métaboliseur ultrarapide	Administrer 1,5 fois la dose usuelle journalière ou choisir une alternative thérapeutique.
Zuclopentixol	Métaboliseur lent	Administrer 50% de la dose usuelle journalière
	Métaboliseur intermédiaire	Administrer 75% de la dose usuelle journalière
	Métaboliseur ultrarapide	Administrer 1,5 fois la dose usuelle journalière ou choisir une alternative thérapeutique.

## V. Discussion

### A. L'influence des polymorphismes génétiques dans la réponse aux antipsychotiques

Dans le trouble dépressif caractérisé, la schizophrénie et les troubles bipolaires, seulement un tiers des patients atteignent une rémission complète et stable, et n'interrompent pas leurs traitements (133). Les antipsychotiques ne sont efficaces que chez une fraction des patients, et peuvent donner une réponse partielle et insuffisante. Ils sont aussi souvent associés à des effets secondaires qui peuvent diminuer l'observance thérapeutique. La prédiction de la réponse clinique aux antipsychotiques est un enjeu important dans le cadre d'une médecine personnalisée, qui améliorerait la qualité de vie des patients, en minimisant le risque de survenue d'effets indésirables, et en augmentant l'efficacité thérapeutique. Parmi les facteurs qui influencent la réponse aux antipsychotiques, on identifie d'une part les facteurs extrinsèques, comme les habitudes alimentaires, le tabagisme, les considérations socio-culturelles et les interactions médicamenteuses, et d'autre part, les facteurs intrinsèques comme l'âge, le genre, l'indice de masse corporelle, les comorbidités somatiques et la génétique.

La pharmacogénétique étudie l'impact des variations génétiques constitutionnelles sur la réponse aux médicaments, avec pour objectif de développer des tests qui permettraient d'identifier les individus pouvant présenter une réponse thérapeutique inappropriée (141). Les principaux objets d'études pharmacogénétiques sont les gènes candidats impliqués soit dans la pharmacocinétique, soit dans la pharmacodynamique des médicaments. En psychiatrie, en plus de l'efficacité des antipsychotiques, leurs effets indésirables tels que la prise de poids, l'hyperprolactinémie et les troubles moteurs iatrogènes, et l'agranulocytose induite par la Clozapine, sont particulièrement étudiés.

La pharmacocinétique des psychotropes est sujette à une grande variabilité interindividuelle, pouvant mener à de grandes différences concernant les posologies nécessaires pour obtenir la même concentration plasmatique efficace du médicament chez les patients. Étant donné que la plupart des antipsychotiques subissent un important métabolisme hépatique, les études pharmacogénétiques se concentrent surtout sur les polymorphismes de gènes codants pour les enzymes du cytochrome P450. En effet, la vitesse à laquelle les enzymes hépatiques catalysent les réactions est génétiquement déterminée. Les conséquences cliniques de ces polymorphismes peuvent être importantes, avec les sujets homozygotes pour deux allèles non fonctionnels qui sont des métaboliseurs lents, ou bien ceux ayant des duplications ou amplifications de gènes fonctionnels qui sont des métaboliseurs ultra-rapides. Les métaboliseurs lents sont plus exposés au surdosage du

médicament et aux effets indésirables en raison de la diminution du premier passage hépatique, de l'augmentation de la biodisponibilité du médicament et de la diminution de son élimination rénale. A l'inverse, les métaboliseurs ultra-rapides ont un risque augmenté de ne pas atteindre l'effet thérapeutique attendu du médicament pourtant administré à la dose standard. Cela se traduit cliniquement par une résistance pharmacologique.

En psychiatrie, seul le génotypage des gènes CYP2D6 et CYP2C19 est accessible par des tests pharmacogénétiques en France. Les polymorphismes de ces gènes peuvent être étudiés, et le phénotype peut être en conséquence déterminé de façon fiable. Plus il y a de variants analysés, meilleure sera la prédiction du profil de métabolisme. Une façon de caractériser les phénotypes prédits est d'attribuer un score d'activité (121), avec une valeur de 0 pour les allèles non fonctionnels, 0,25, 0,5 et 0,75 pour les allèles à activité réduite et 1 pour les allèles ayant une activité normale. Le score total indique si l'individu est un métaboliseur lent avec un score d'activité égal à 0, un métaboliseur intermédiaire avec un score d'activité compris entre 0,25 et 1,25, un métaboliseur rapide avec un score compris entre 1,25 et 2,25, ou un métaboliseur ultra-rapide avec un score supérieur à 2,25. Selon le profil métabolique du patient, la pharmacogénétique offre la possibilité de commencer la pharmacothérapie à une posologie optimale.

Dans les études pharmacogénétiques, les associations les plus fortes sont retrouvées entre le statut métaboliseur du CYP2D6 et la réponse aux antipsychotiques. Le CYP2D6 métabolise majoritairement la Risperidone et l'Aripiprazole, et à moindre mesure, l'Olanzapine, la Clozapine et la Quétiapine. Il est hautement polymorphique, avec plus de cent variants identifiés. Les polymorphismes CYP2D6\*3, CYP2D6\*4 et CYP2D6\*10 ont été associés à une prise de poids induite par les antipsychotiques plus importante (142). Le CYP2C19 est peu impliqué dans le métabolisme des antipsychotiques, sauf celui de la Clozapine. Cependant, il a un intérêt en cas de co-prescription d'antidépresseur, étant responsable du métabolisme de d'un grand nombre d'entre eux. Le CYP1A2 métabolise la Clozapine, mais aussi l'Olanzapine. Le polymorphisme CYP1A2\*1F, particulièrement étudié dans la réponse à la Clozapine, est associé à un niveau d'inductibilité de l'enzyme plus élevé par le tabagisme, menant à des concentrations de l'antipsychotique plus basses. Le CYP3A4 métabolise la Clozapine, la Quétiapine et l'Aripiprazole. Il existe encore peu de polymorphismes ayant des conséquences fonctionnelles connues pour ce cytochrome.

Les processus biologiques intervenant entre un polymorphisme spécifique d'un gène codant pour une enzyme du cytochrome ou un récepteur membranaire d'une part, et une maladie psychiatrique complexe, multifactorielle, multigénique d'autre part, sont considérables et bien difficiles à caractériser. Cependant, les antipsychotiques ont des activités biochimiques au niveau du système nerveux central assez connues, notamment sur des récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques, pour lesquels des polymorphismes génétiques

pourraient être testés. Le mécanisme principal des antipsychotiques est le blocage des récepteurs dopaminergiques, avec une action surtout ciblée sur les récepteurs D2. Les antipsychotiques de seconde génération ont également une bonne affinité pour les récepteurs sérotoninergiques. Il a été observé que les polymorphismes génétiques influencent la densité, l'activité et l'expression de ces récepteurs. Ainsi, les résultats des études pharmacogénétiques les plus fiables ont été trouvés aux niveaux des polymorphismes des gènes DRD2 et DRD3, qui codent pour les récepteurs à la dopamine D2 et D3, et des gènes HTR2A et HTR2C, qui codent pour les récepteurs à la sérotonine 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> (56). Concernant le gène DRD2, les polymorphismes qui pourraient prédire une bonne efficacité globale aux antipsychotiques sont le variant Ser311Cys, l'allèle Ins du polymorphisme 141Cins/Del, et l'allèle A1 du polymorphisme TaqIA. Ce dernier est cependant associé à un risque accru de survenue d'effets indésirables tels que l'hyperprolactinémie et les troubles moteurs comme les dyskinésies tardives ou le syndrome extrapyramidal. Concernant le gène DRD3, les données de la littérature montrent que le variant Ser9Gly pourrait prédire une meilleure efficacité des antipsychotiques. Concernant les gènes codant pour les récepteurs sérotoninergiques, alors que l'allèle C du polymorphisme T102C et l'allèle Tyr du polymorphisme His452Tyr du gène HTR2A sont associés à une moins bonne efficacité des antipsychotiques, l'allèle Ser du polymorphisme Cys23Ser du gène HTR2C prédirait une meilleure efficacité. Le lien entre le variant 759C/T du gène HTR2C et la prise de poids induite par les antipsychotiques a largement été étudié, notamment pour l'Olanzapine. Il a été observé que le fait d'être porteur de l'allèle C de ce polymorphisme est associé à un risque plus important d'une augmentation de l'IMC sous traitement par antipsychotique.

De nombreux autres gènes codant pour d'autres cibles thérapeutiques en pharmacodynamie font l'objet d'hypothèses concernant leur implication dans la réponse aux antipsychotiques. En effet, certaines études prometteuses ont trouvé des associations entre des gènes candidats tels que le gène COMT, le gène BDNF, le gène codant pour le récepteur MDR1, et les gènes codant pour les antigènes des leucocytes humains (HLA), et la réponse aux antipsychotiques. Certains polymorphismes de ces derniers, comme les allèles 126Q du gène HLA-DBQ1 et 158T du gène HLA-B\*59:01 seraient liés à un risque augmenté d'agranulocytose induite par la Clozapine.

## **B. Les considérations ethniques en psychopharmacologie**

L'ethnopsychopharmacologie s'intéresse aux disparités ethniques des polymorphismes des gènes codant pour les acteurs biologiques impliqués dans la réponse aux antipsychotiques, notamment les enzymes des cytochromes P450. Par exemple, les populations d'origine asiatique ont généralement une activité du CYP1A2 diminuée (143), et

nécessitent des doses de Clozapine plus faibles que les caucasiens, pour atteindre des concentrations plasmatiques normales. Une titration personnalisée lente est ainsi essentielle chez ces populations pour prévenir les effets indésirables de la Clozapine, qui peuvent être mortels comme la myocardite, la pneumonie ou l'agranulocytose. Une surveillance de la NFS et de la CRP est ainsi particulièrement recommandée. Concernant le CYP2D6, alors qu'environ 6% des caucasiens sont des métaboliseurs lents de ce cytochrome, moins de 1% des asiatiques présentent ce phénotype (144). En parallèle, la proportion de métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6 est plus importante chez les caucasiens que chez les asiatiques. Le polymorphisme CYP2D6\*10, associé à une fonction allélique réduite, est particulièrement étudié chez les asiatiques car il est plus fréquent chez ces populations-là. Le polymorphisme CYP2D6\*4 est le variant non fonctionnel le plus répandu chez les Caucasiens, présent à une fréquence de 18%. Il est quasiment absent chez les asiatiques. Concernant le CYP2C19, le phénotype métaboliseur lent est plus fréquent chez les asiatiques que chez les caucasiens. De plus, le polymorphisme CYP2C19\*17, associé à une augmentation de l'activité enzymatique et en conséquence à un phénotype de métaboliseur ultrarapide, est plus fréquent chez les caucasiens comparé aux asiatiques.

Il est cependant essentiel de ne pas trop généraliser les comparaisons interethniques. Comme dans tout groupe ethnique, il existe une variabilité interindividuelle au sein des populations. Bien que la majorité des patients asiatiques répondent à des doses de psychotropes inférieures à celles généralement prescrites pour les caucasiens (104), certains peuvent avoir besoin de doses similaires, voire supérieures à celles des patients caucasiens. De plus, il est important de souligner qu'il existe des difficultés à catégoriser les individus selon leur origine ethnique (118). L'hétérogénéité des classifications existantes peut créer des difficultés dans la recherche pharmacogénétique basée sur l'ethnicité. Aux États-Unis, le NIH (*National Institutes of Health*) a défini plusieurs catégories ethniques que les scientifiques peuvent utiliser dans leurs études. Mais l'absence de consensus international sur la manière de classer certaines ethnies, notamment minoritaires, dans des catégories ethniques plus larges peut compromettre la traduction précise des résultats des recherches en recommandations pharmacologiques. En effet, le manque de spécificité dans la catégorisation ethnique peut entraîner une généralisation des résultats chez certaines minorités ethniques au sein d'une catégorie plus large. Ainsi, l'ethnicité n'est pas utilisée comme critère lors de la lecture des recommandations thérapeutiques, mais l'origine ethnique d'un patient peut orienter la réalisation d'un test pharmacogénétique. Par exemple, la FDA recommande fortement la recherche du HLA-B\*1502 chez les patients d'origine asiatique (145), notamment chez les Chinois Han, avant l'introduction d'un traitement par Carbamazépine, à cause du risque plus élevé de développer un syndrome de Steven-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique iatrogènes chez ces populations-là.

Lorsqu'ils envisagent un traitement par psychotrope, les cliniciens doivent être familiarisés avec les facteurs génétiques, mais aussi avec les facteurs environnementaux qui peuvent contribuer aux variations d'exigences posologiques des médicaments chez les différentes populations. Ces facteurs socio-culturels s'illustrent au travers des habitudes alimentaires, des comportements sociaux à l'égard de la maladie mentale, de la barrière de la langue, de la médecine traditionnelle et du soutien socio-familial.

### **C. La mise en œuvre de la pharmacogénétique en psychiatrie pour une médecine personnalisée**

Pour un grand nombre de psychotropes, en particulier les antipsychotiques, le suivi thérapeutique médicamenteux, au travers de quantifications du taux plasmatique du médicament, est un examen de routine. Il peut être réalisé dans de nombreuses indications, comme un doute sur l'observance thérapeutique, la récurrence des symptômes malgré une posologie adéquate, des signes de surdosage, en contexte de co-administration de substances pouvant interagir avec le médicament, et devant des terrains particuliers, comme chez les enfants, les femmes enceintes, les patients ayant un retard mental, les personnes âgées et les patients ayant certaines comorbidités, notamment les dysfonctions d'organes ou les inflammations chroniques. Les dosages plasmatiques sont fortement recommandés pour la Clozapine, l'Halopéridol, l'Amisulpride et l'Olanzapine (54).

Parfois, le suivi thérapeutique médicamenteux n'est pas suffisant, et l'usage de tests pharmacogénétiques en complément permet une meilleure optimisation de la pharmacothérapie. En effet, il n'est pas strictement établi que les modifications symptomatiques observées chez les patients soient réellement le reflet de la concentration plasmatique du médicament. De plus, le résultat des dosages plasmatiques n'est valable que pour un moment donné. Il peut fluctuer dans le temps et selon des facteurs externes. Ainsi, il est nécessaire de répéter les prises de sang dans le cadre d'un suivi médicamenteux prolongé, ce qui peut être contraignant pour les patients. A contrario, un test génétique n'est réalisé qu'une fois, et son résultat est valable pour toute la vie. Il serait plus rentable d'avoir une carte d'identité génétique pour chaque patient, couvrant la plupart des gènes polymorphes impliqués dans le métabolisme des médicaments couramment prescrits, et pour lesquels des recommandations posologiques ont été émises. Cela augmenterait les bénéfices des tests pharmacogénétiques, non seulement en psychiatrie, mais aussi dans toutes les autres spécialités médicales.

Plusieurs laboratoires en France, coordonnés par l'Agence de Biomédecine, proposent des tests pharmacogénétiques. Il est préconisé de n'effectuer que des analyses génétiques pertinentes sur le plan clinique, et dont les résultats sont exploitables par le biais de

recommandations posologiques, émises par des groupes de travail internationaux, comme le CPIC, le DPWG ou la FDA. L'une des capacités de ces groupes de travail est de traduire les résultats des tests pharmacogénétiques disponibles en informations permettant d'optimiser la pharmacothérapie de chaque patient.

En France, l'application de la pharmacogénétique en pratique clinique se heurte à plusieurs obstacles (144). D'abord, la politique de confidentialité des informations personnelles des patients est une problématique éthique à améliorer. Pour réaliser des tests pharmacogénétiques, le consentement éclairé du patient est indispensable, après la délivrance d'informations claires, complètes et compréhensibles, concernant les tests génétiques à réaliser. Les résultats du séquençage génétique impliquent une atteinte à la vie privée des patients et de celle de leur famille, et leur divulgation peut, à un certain niveau, compromettre l'intégrité sociale des patients. Il est essentiel de trouver un équilibre entre la protection de leurs données privées, et le partage des résultats pharmacogénétiques dans les grandes banques de données, pour leur utilisation optimale dans la prise de décision clinique. L'élaboration d'un vaste système de recueil et de stockage des données sécurisées, et dont l'accessibilité est contrôlée, est nécessaire. Ensuite, le manque de formation en matière de pharmacogénétique des professionnels de santé est un facteur pouvant entraver sa mise en œuvre clinique. En raison du manque d'expertise dans le domaine de la pharmacogénétique, les cliniciens sont généralement sensibilisés de façon insuffisante à son importance dans le choix d'une pharmacothérapie optimale. Un développement plus important de cours de pharmacogénétique dans l'enseignement universitaire et la mise en place de formations continues en médecine personnalisée pourrait être bénéfique pour les médecins, les pharmaciens et les patients. Cela permettrait d'avoir une meilleure connaissance théorique, d'avoir une meilleure acceptation et reconnaissance des données pharmacogénétiques pour optimiser le traitement des patients. Puis, bien que le domaine de la pharmacogénétique se soit grandement développé avec l'élaboration de nouveaux outils de génotypage, les études de preuve démontrant la faisabilité et l'utilité clinique de ces outils font encore défaut. La recherche clinique manque d'essais contrôlés randomisés, prospectifs, multicentriques et à grand échantillon, et conduit souvent à des résultats discordants qui manquent de fiabilité, ce qui rend difficile la traduction précise de la pharmacogénétique en recommandations cliniques. En conséquence, l'acceptation d'un traitement personnalisé basé sur la pharmacogénétique par les cliniciens et par les patients est encore faible. Enfin, la plupart des tests pharmacogénétiques ne sont pas remboursés. Un aspect important de l'intégration de la pharmacogénétique dans le système de santé sont les coûts liés à cette approche. Il est reconnu que la résistance aux médicaments et les effets indésirables peuvent amener à des hospitalisations plus longues et plus fréquentes des patients, augmentant ainsi les dépenses de santé associées. Les tests pharmacogénétiques sont intéressants s'il existe un bénéfice

individuel à les utiliser, mais aussi s'ils permettent de réduire significativement les coûts liés à la prise en charge médicale des patients. Il serait nécessaire de sensibiliser les organisations d'assurance de santé aux bénéfices économiques des tests génétiques sur les frais de santé des patients. Ces dernières années, seuls quelques pays comme les États-Unis ont inclus les tests génétiques dans le remboursement par l'assurance maladie publique.

## **VI. Conclusion**

La réponse aux antipsychotiques est un phénomène complexe qui implique des facteurs environnementaux, physiologiques et génétiques. L'utilisation de la pharmacogénétique pour personnaliser les traitements par antipsychotiques peut considérablement améliorer les soins de santé en psychiatrie en élaborant des stratégies thérapeutiques personnalisées. A ce jour, les analyses génétiques se concentrent sur des variants fréquents décrits dans la littérature. Cependant, la pharmacogénétique pourrait être étendue à d'autres gènes que les CYP2D6 et CYP2C19, qui codent pour des enzymes, des récepteurs, des transporteurs et de nombreux autres acteurs biologiques impliqués dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des antipsychotiques. De ce point de vue, il reste encore beaucoup de choses à découvrir, avec pour objectif de savoir quels gènes et quels variants sont les plus pertinents à étudier pour améliorer la réponse aux médicaments. Le séquençage de nouvelle génération est plus complet, et peut détecter des variants non encore recensés. Cela pose un nouveau défi, qui est d'attribuer une pertinence clinique à ces variants rares identifiés, qui n'ont pas été caractérisés auparavant. Étant donné que les méthodes d'analyses de données pangénomiques sont encore en évolution, on peut supposer que les futurs tests pharmacogénétiques pourraient consister en de bien plus nombreux polymorphismes dans le génome entier, afin de prendre en compte la multitude d'interactions complexes entre les variants dans un certain nombre de gènes.

## Références bibliographiques :

1. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology, Fourth Edition. 2015;46-50.
2. Ingelman-Sundberg M et al. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacology & Therapeutics*. décembre 2007;116:496-526.
3. Carte des cythochromes, 2020. Disponible sur : [https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/images/carte\\_des\\_cytochromes\\_2020.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/images/carte_des_cytochromes_2020.pdf).
4. Pouget et al. Pharmacogenetics and outcome with antipsychotic drugs. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2014;16:12.
5. Manikandan et al. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Current Drug Targets*. janvier 2018;19.
6. Drug Label Information, ARIPIPRAZOLE tablets. Juin 2021. Disponible sur : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=2d8d574b-fbf4-4d2c-a37c-25556ecbf1aa>. 2019;
7. Jubik MM et al. Effect of CYP2D6 genotype on exposure and efficacy of Risperidone and Aripiprazole: a retrospective, cohort study. *The Lancet Psychiatry*. mai 2019;6:418-26.
8. Belmonte C et al. Influence of *CYP2D6* , *CYP3A4* , *CYP3A5* and *ABCB1* Polymorphisms on Pharmacokinetics and Safety of Aripiprazole in Healthy Volunteers. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. juin 2018;122:596-605.
9. Van der Weide et al. The Influence of the CYP3A4\*22 Polymorphism and CYP2D6 Polymorphisms on Serum Concentrations of Aripiprazole, Haloperidol, Pimozide, and Risperidone in Psychiatric Patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. juin 2015;35:228-236.
10. Hendset et al. Serum Concentrations of Risperidone and Aripiprazole in Subgroups Encoding CYP2D6 Intermediate Metabolizer Phenotype. *Therapeutic Drug Monitoring*. février 2014;36:80-85.
11. Nakamura et al. Lack of Correlation Between the Steady-State Plasma Concentrations of Aripiprazole and Haloperidol in Japanese Patients With Schizophrenia. *Therapeutic Drug Monitoring*. décembre 2014;36:815-818.
12. Huhn et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. septembre 2019;394:939-951.
13. Grădinaru et al. Impact of the CYP2D6 phenotype on hyperprolactinemia development as an adverse event of treatment with atypical antipsychotic agents in pediatric patients. *Irish Journal of Medical Science*. novembre 2019;188:1417-1422.
14. Koller, Belmonte et al. Effects of aripiprazole on circadian prolactin secretion related to pharmacogenetics in healthy volunteers. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. mars 2020;126:236-246.

15. Kim JR et al. Population pharmacokinetic modelling of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in psychiatric patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. décembre 2008;66:802-810.
16. Suzuki T et al. Effects of Genetic Polymorphisms of CYP2D6, CYP3A5, and ABCB1 on the Steady-State Plasma Concentrations of Aripiprazole and Its Active Metabolite, Dehydroaripiprazole, in Japanese Patients With Schizophrenia. *Therapeutic Drug Monitoring*. octobre 2014;36:651-655.
17. Drug Label Information, RISPERIDONE tablets. Février 2021. Disponible sur : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7e117c7e-02fc-4343-92a1-230061dfc5e0>. février 2021;
18. Vandenberghe et al. Genetics-Based Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Risperidone in a Psychiatric Cohort. *Clinical Pharmacokinetics*. décembre 2015;54:1259-1272.
19. Novalbos et al. Effects of CYP2D6 Genotype on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Risperidone in Healthy Volunteers. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. octobre 2010;30:504-511.
20. Cabaleiro et al. Effect of polymorphisms on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of risperidone in healthy volunteers. *Human Psychopharmacology: Clinical Experimental*. septembre 2014;29:459-469.
21. Wang et al. Serum prolactin levels, plasma risperidone levels, polymorphism of cytochrome P450 2D6 and clinical response in patients with schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*. novembre 2007;21:837-842.
22. Suzuki. Effect of the *cytochrome P450 2D6\*10* allele on risperidone metabolism in Japanese psychiatric patients: RISPERIDONE METABOLISM AND CYP2D6. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. janvier 2012;27:43-46.
23. Xiang Q, Zhao X, Zhou Y, Duan JL, Cui YM. Effect of CYP2D6, CYP3A5, and MDR1 Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Risperidone and Its Active Moiety. *The Journal of Clinical Pharmacology*. juin 2010;50:659-666.
24. Yoo et al. Population pharmacokinetic analysis of risperidone and 9-hydroxyrisperidone with genetic polymorphisms of CYP2D6 and ABCB1. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. août 2012;39:329-341.
25. Vanwong et al. Detection of CYP2D6 polymorphism using Luminex xTAG technology in autism spectrum disorder: CYP2D6 activity score and its association with risperidone levels. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. avril 2016;31:156-162.
26. Vanwong et al. Impact of CYP2D6 Polymorphism on Steady-State Plasma Levels of Risperidone and 9-Hydroxyrisperidone in Thai Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Child Adolescent Psychopharmacology*. mars 2017;27:185-191.
27. Jovanović et al. The role of CYP2D6 and ABCB1 pharmacogenetics in drug-naïve patients with first-episode schizophrenia treated with risperidone. *European Journal of Clinical Pharmacology*. novembre 2010;66:1109-1117.
28. Almoquera et al B. CYP2D6 poor metabolizer status might be associated with better

response to risperidone treatment. *Pharmacogenetics and Genomics*. novembre 2013;23:627-630.

29. Youngster et al. CYP2D6 genotyping in paediatric patients with autism treated with risperidone: a preliminary cohort study. *Developmental Medicine & Child Neurology*. octobre 2014;56:990-994.

30. Lane et al. Risperidone-related Weight Gain: Genetic and Nongenetic Predictors. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. avril 2006;26:128-134.

31. Nussbaum et al. Molecular study of weight gain related to atypical antipsychotics: clinical implications of the CYP2D6 genotype. 2014;8.

32. Roke et al. The effect of the Taq1A variant in the dopamine D2 receptor gene and common CYP2D6 alleles on prolactin levels in risperidone-treated boys. *Pharmacogenetics & Genomics*. septembre 2013;23:487-493.

33. Bakken et al. Impact of Genetic Variability in CYP2D6, CYP3A5, and ABCB1 on Serum Concentrations of Quetiapine and N-desalkylquetiapine in Psychiatric Patients. *Therapeutic Drug Monitoring*. avril 2015;37:256-261.

34. Drug Label Information, QUETIAPINE tablets. Septembre 2020. Disponible sur : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0584dda8-bc3c-48fe-1a90-79608f78e8a0>. sept 2020;

35. Van der Weide et al. The Influence of the CYP3A4\*22 Polymorphism on Serum Concentration of Quetiapine in Psychiatric Patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. avril 2014;34:256-260.

36. Nikisch et al. Cytochrome *P450* and *ABCB1* genetics: association with quetiapine and norquetiapine plasma and cerebrospinal fluid concentrations and with clinical response in patients suffering from schizophrenia. A pilot study. *Journal of Psychopharmacology*. juillet 2011;25:896-907.

37. Soria-Chacartegui et al. Genetic Polymorphisms Associated With the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Adverse Effects of Olanzapine, Aripiprazole and Risperidone. *Frontiers in Pharmacology*. juillet 2021;12.

38. Drug Label Information, OLANZAPINE tablets. Mai 2020. Disponible sur : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=6a5db723-0f21-417e-a95c-cf0c438e8b44>. :61.

39. Yan et al. Association of the genetic polymorphisms of metabolizing enzymes, transporters, target receptors and their interactions with treatment response to olanzapine in chinese han schizophrenia patients. *Psychiatry Research*. novembre 2020;293.

40. Hattori et al. The association of genetic polymorphisms in CYP1A2, UGT1A4, and ABCB1 with autonomic nervous system dysfunction in schizophrenia patients treated with olanzapine. *BMC Psychiatry*. décembre 2020;20:72.

41. Ghotbi et al. Carriers of the UGT1A4 142T>G gene variant are predisposed to reduced olanzapine exposure—an impact similar to male gender or smoking in schizophrenic patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*. mai 2010;66:465-474.

42. Haslemo et al. UGT1A4\*3 Encodes Significantly Increased Glucuronidation of

Olanzapine in Patients on Maintenance Treatment and in Recombinant Systems. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. août 2012;92:221-227.

43. Laika et al. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2\*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome. *The Pharmacogenomics Journal*. février 2010;10:20-29.

44. Czerwensky et al. CYP1A2\*1D and \*1F Polymorphisms Have a Significant Impact on Olanzapine Serum Concentrations. *Therapeutic Drug Monitoring*. avril 2015;37:152-160.

45. Skogh et al. High Correlation Between Serum and Cerebrospinal Fluid Olanzapine Concentrations in Patients With Schizophrenia or Schizoaffective Disorder Medicating With Oral Olanzapine as the Only Antipsychotic Drug. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. février 2011;31:4-9.

46. Olesen et al. Contributions of Five Human Cytochrome P450 Isoforms to the N-demethylation of Clozapine In Vitro at Low and High Concentrations. *Journal of Clinical Pharmacology*. août 2001;41:823-832.

47. Jose de Leon et al. An International Adult Guideline for Making Clozapine Titration Safer by Using Six Ancestry-Based Personalized Dosing Titrations, CRP, and Clozapine Levels. *Psychopharmacopsychiatry*. Décembre 2021.

48. Huang et al. Cigarette smoking has a differential effect on the plasma level of clozapine in Taiwanese schizophrenic patients associated with the CYP1A2 gene -163A/C single nucleotide polymorphism. *Psychiatric Genetics*. août 2016;26:172-177.

49. Olsson et al. Genetic and Clinical Factors Affecting Plasma Clozapine Concentration. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*. février 2015.

50. Viikki et al. CYP1A2 polymorphism -1545C > T (rs2470890) is associated with increased side effects to clozapine. *BMC Psychiatry*. décembre 2014;14:50.

51. Akamine et al. Quantification of the steady-state plasma concentrations of clozapine and N-desmethylclozapine in Japanese patients with schizophrenia using a novel HPLC method and the effects of CYPs and ABC transporters polymorphisms. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. novembre 2017;54:677-685.

52. Jaquenoud Sirot et al. ABCB1 and Cytochrome P450 Polymorphisms: Clinical Pharmacogenetics of Clozapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. août 2009;29:319-326.

53. Vasudev et al. Genetic Determinants of Clozapine-Induced Metabolic Side Effects. *The Canadian Journal of Psychiatry*. février 2017;62:138-149.

54. Hiemke et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. janvier 2018;51:9-62.

55. Corponi et al. Pharmacogenetics in Psychiatry. In: *Advances in Pharmacology*. Elsevier; 2018. 317-320. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105435891830019X>

56. Moulier et al. Approche pharmacogénétique de la réponse aux antipsychotiques chez les schizophrènes. *L'Encéphale*. décembre 2007;33:954-964.

57. Zhang JP et al. D<sub>2</sub> Receptor Genetic Variation and Clinical Response to Antipsychotic Drug Treatment: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*. juillet 2010;167:763-772.
58. Lencz et al. DRD2 Promoter Region Variation as a Predictor of Sustained Response to Antipsychotic Medication in First-Episode Schizophrenia Patients. *American Journal of Psychiatry*. 2006;3.
59. Scharfetter et al. Pharmacogenetics of dopamine receptors and response to antipsychotic drugs in schizophrenia – an update. *Pharmacogenomics*. septembre 2004;5:691-698.
60. Wu S et al. Response to chlorpromazine treatment may be associated with polymorphisms of the DRD2 gene in Chinese schizophrenic patients. *Neuroscience Letters*. mars 2005;376:1-4.
61. Zhang et al. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*. novembre 2016;42:1418-1437.
62. Shen et al. Effects of DRD2/ANKK1 gene variations and clinical factors on aripiprazole efficacy in schizophrenic patients. *Journal of Psychiatric Research*. mars 2009;43:600-606.
63. Kwon et al. Taq1A polymorphism in the dopamine D2 receptor gene as a predictor of clinical response to aripiprazole. *European Neuropsychopharmacology*. décembre 2008;18:897-907.
64. Young et al. Prolactin levels in antipsychotic treatment of patients with schizophrenia carrying the *DRD2\*A1* allele. *British Journal of Psychiatry*. août 2004;185:147-151.
65. Cabaleiro et al. Polymorphisms influencing olanzapine metabolism and adverse effects in healthy subjects: OLANZAPINE PHARMACOGENETICS. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. mai 2013;28:205-214.
66. Vaiman et al. Candidate Genes Encoding Dopamine Receptors as Predictors of the Risk of Antipsychotic-Induced Parkinsonism and Tardive Dyskinesia in Schizophrenic Patients. *Biomedicines*. juillet 2021;9:879.
67. Güzey et al. Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia: associations with dopamine and serotonin receptor and transporter polymorphisms. *European Journal of Clinical Pharmacology*. février 2007;63:233-241.
68. Tsermpini et al. Genetic Factors Associated With Tardive Dyskinesia: From Pre-clinical Models to Clinical Studies. *Frontiers in Pharmacology*. janvier 2022;12:834129.
69. Zhang JP, Malhotra AK. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. janvier 2011;7:9-37.
70. Ma et al. Association between dopamine receptor gene polymorphisms and effects of risperidone treatment: A systematic review and meta-analysis. *Basic Clinical Pharmacology & Toxicology*. janvier 2019;124:94-104.
71. Han et al. Potential link between genetic polymorphisms of catechol-O-methyltransferase and dopamine receptors and treatment efficacy of risperidone on schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. décembre 2017;13:2935-2943.

72. Vehof et al. Clinical response to antipsychotic drug treatment: Association study of polymorphisms in six candidate genes. *European Neuropsychopharmacology*. septembre 2012;22:625-631.
73. Firouzabadi et al. DRD3 Ser9Gly Polymorphism and Its Influence on Risperidone Response in Autistic Children. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. décembre 2017;20:445.
74. Koller et al. Safety and cardiovascular effects of multiple-dose administration of aripiprazole and olanzapine in a randomised clinical trial. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. janvier 2021;36:1-12.
75. Maffioletti et al. Association study between *HTR2A* rs6313 polymorphism and early response to risperidone and olanzapine in schizophrenia patients. *Drug Development Research*. septembre 2020;81:754-761.
76. Chen et al. *HTR2A* A-1438G/T102C polymorphisms predict negative symptoms performance upon aripiprazole treatment in schizophrenic patients. *Psychopharmacology*. août 2009;205:285-92.
77. Blasi et al. Variation in Dopamine D2 and Serotonin 5-HT2A Receptor Genes is Associated with Working Memory Processing and Response to Treatment with Antipsychotics. *Neuropsychopharmacology*. juin 2015;40:1600-8.
78. Melkersson. Impact of serotonin receptor 2A gene haplotypes on C-peptide levels in clozapine- and olanzapine-treated patients. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. juin 2010;25:347-352.
79. Li J et al. Association of Serotonin2c Receptor Polymorphisms With Antipsychotic Drug Response in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*. février 2019;10:58.
80. Gunes et al. Further evidence for the association between 5-HT2C receptor gene polymorphisms and extrapyramidal side effects in male schizophrenic patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*. mai 2008;64:477-482.
81. Huhn et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. septembre 2019;394:939-951.
82. Ma X et al. *HTR2C* polymorphisms, olanzapine-induced weight gain and antipsychotic-induced metabolic syndrome in schizophrenia patients: A meta-analysis. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. octobre 2014;18:229-242.
83. Chen et al. Association of the *HTR2C*-759C/T polymorphism and antipsychotic-induced weight gain: a meta-analysis. *General Psychiatry*. mai 2020;33.
84. Godlewska et al. Olanzapine-induced weight gain is associated with the -759C/T and -697G/C polymorphisms of the *HTR2C* gene. *The Pharmacogenomics Journal*. août 2009;9:234-241.
85. Laika et al. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: *CYP1A2*\*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome. *The Pharmacogenomics Journal*. février 2010;10:20-29.

86. Daray et al. -759C>T Polymorphism of the HTR2C Gene is Associated with Second Generation Antipsychotic-Induced Weight Gain in Female Patients with Schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. juillet 2016;50:14-18.
87. Vanwong et al. Effect of 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene polymorphism (*HTR2C* – 759C /T) on metabolic adverse effects in Thai psychiatric patients treated with risperidone. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. juin 2021;30:806-813.
88. Koller et al. Effects of aripiprazole on circadian prolactin secretion related to pharmacogenetics in healthy volunteers. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. mars 2020;126:236-246.
89. Reynolds et al. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D3 and 5-HT<sub>2C</sub> receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response. *European Neuropsychopharmacology*. mars 2005;15:143-151.
90. Huang et al. Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism and Clinical Response to Antipsychotic Treatment in Schizophrenia and Schizo-Affective Disorder Patients: a Meta-Analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. mai 2016;19:132.
91. Han et al. BDNF as a pharmacogenetic target for antipsychotic treatment of schizophrenia. *Neuroscience Letters*. mai 2020;726:133870.
92. Nikolac Perkovic et a. Association between the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and therapeutic response to olanzapine in schizophrenia patients. *Psychopharmacology*. septembre 2014;231:3757-3764.
93. Huang et al. BDNF Val66Met polymorphism and clinical response to antipsychotic treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder patients: a meta-analysis. *The Pharmacogenomics Journal*. juin 2019;19:269-76.
94. Bonaccorso et al. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism is associated with increased body mass index and insulin resistance measures in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disorders*. août 2015;17:528-535.
95. Bozina et al. Associations between MDR1 gene polymorphisms and schizophrenia and therapeutic response to olanzapine in female schizophrenic patients. *Journal Psychiatric Research*. janvier 2008;42:89-97.
96. Kuzman et al. Association study of MDR1 and 5-HT<sub>2C</sub> genetic polymorphisms and antipsychotic-induced metabolic disturbances in female patients with schizophrenia. *Pharmacogenomics Journal*. février 2011;11:35-44.
97. Yan et al. Association of the genetic polymorphisms of metabolizing enzymes, transporters, target receptors and their interactions with treatment response to olanzapine in chinese han schizophrenia patients. *Psychiatry Research*. novembre 2020;293.
98. Konte et al. HLA-DQB1 6672G>C (rs113332494) is associated with clozapine-induced neutropenia and agranulocytosis in individuals of European ancestry. *Translational Psychiatry*. juin 2021;11:214.
99. Goldstein et al. Clozapine-induced agranulocytosis is associated with rare HLA-DQB1 and HLA-B alleles. *Nature Communications*. décembre 2014;5:4757.

100. Saito et al. Pharmacogenomic Study of Clozapine-Induced Agranulocytosis/Granulocytopenia in a Japanese Population. *Biological Psychiatry*. octobre 2016;80:636-42.
101. Athanasiou et al. Candidate Gene Analysis Identifies a Polymorphism in *HLA-DQB1* Associated With Clozapine-Induced Agranulocytosis. *Journal of Clinical Psychiatry*. avril 2011;72:458-463.
102. Flanagin et al. Updated Guidance on the Reporting of Race and Ethnicity in Medical and Science Journals. 2021;7.
103. Taylor et al. Ethnopharmacology. *Nordic Journal of Psychiatry*. septembre 2018;72.
104. Wong et al. Ethnopsychopharmacology considerations for Asians and Asian Americans. *Asian Journal of Psychiatry*. mars 2012;5:18-23.
105. Lin et al. Mental Health Issues for Asian Americans. *Psychiatric Services*. juin 1999;50:774-780.
106. Lin et al. Culture and psychopharmacology. 2001.
107. Barnes et al. St John's wort ( *Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. février 2010;53:583-600.
108. Grand S. Tahu'a, tohunga, kahuna, le monde polynésien des soins traditionnels. 2021. p 171-177.
109. Gilmer et al. Adherence to Antipsychotics Among Latinos and Asians With Schizophrenia and Limited English Proficiency. 2009;60:8.
110. Koziolk et al. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. juin 2019;134:31-59.
111. Baudet et al. L'évaluation clinique en situation transculturelle. *Psychopathologie transculturelle*. 2009, p91-94.
112. Müller et al. From the Origins of Pharmacogenetics to First Applications in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. juillet 2020;53:155-61.
113. Tornio et al. Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update. *Advances in Pharmacology*. 2018.  
Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054358918300267>
114. Carrascal-Laso et al. Review: Influence of the CYP450 Genetic Variation on the Treatment of Psychotic Disorders. *Journal of Clinical Medicine*. septembre 2021;10:4275.
115. Hicks et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for *CYP2D6* and *CYP2C19* genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. juillet 2017;102:37-44.
116. Chanachev et al. La pharmacogénétique/pharmacogénomique en psychiatrie, perspectives théoriques et perspectives pour l'avenir. *Information Psychiatrique*. 2011;87:697.

117. Weimin Cai et al. Pharmacogenomics in Precision Medicine, from a perspective of ethnic differences. 2020, p 7-10.
118. Zhang et al. Inconsistency in race and ethnic classification in pharmacogenetics studies and its potential clinical implications. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. juillet 2019; 12:107-123.
119. Wedlund et al. The CYP2C19 Enzyme Polymorphism. *Pharmacology*. 2000;174-183.
120. Dean. Imipramine Therapy and CYP2D6 and CYP2C19 Genotype. 2017.
121. Dean L, Kane M. Clozapine Therapy and CYP Genotype. mai 2021;22.
122. Kini et al. Interventions to Improve Medication Adherence: A Review. *JAMA*. décembre 2018;320.
123. Hiemke et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry*. septembre 2011;44:195-235.
124. Baumann et al. Le dosage plasmatique des médicaments psychotropes à des fins thérapeutiques : recommandations du groupe d'experts AGNP-TDM. *Revue Médicale Suisse*. 2006;12.
125. Unterecker S et al. Therapeutisches Drug-Monitoring in der Neuropsychopharmakologie: Zusammenfassung der Konsensusleitlinien 2017 der TDM-Arbeitsgruppe der AGNP. *Der Nervenarzt*. mai 2019;90:463-471.
126. Schoretsanitis et al. TDM in psychiatry and neurology: A comprehensive summary of the consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology, update 2017; a tool for clinicians. *The World Journal of Biological Psychiatry*. avril 2018;19:162-74.
127. Règles de bonne pratique en génétique constitutionnelle, HAS. Texte disponible à : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/regles\\_de\\_bonne\\_pratique\\_en\\_genetique\\_constitutionnelle\\_a\\_des\\_fins\\_medicales.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/regles_de_bonne_pratique_en_genetique_constitutionnelle_a_des_fins_medicales.pdf).
128. Tableau de l'évolution de l'activité pharmaco-génétique en 2020. Disponible à l'adresse : <https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-de-genetique-moleculaire-0>.
129. Picard et al. Traitements personnalisés grâce à la pharmacogénétique : niveaux de preuve et de recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx). *Therapies*. avril 2017;72:175-183.
130. Tableau des examens de pharmacogénétique effectués en 2020. Disponible à l'adresse : <https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-de-genetique-moleculaire-0.pdf>.
131. Pouget et al. Pharmacogenetics and outcome with antipsychotic drugs. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2014;16:12.
132. Barin-Le Guellec et al. La pharmacogénétique au service du soin en France : une discipline qui évolue ! *Therapies*. septembre 2020;75:459-470.
133. Van Schaik et al. Pharmacogenetics in Psychiatry: An Update on Clinical Usability. *Frontiers in Pharmacology*. septembre 2020;11:575540.

134. Abdullah-Koolmees et al. Pharmacogenetics Guidelines: Overview and Comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS, and RNPgX Guidelines. *Frontiers in Pharmacology*. janvier 2021;11:595219.
135. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) of the Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy (KNMP). Pharmacogenetic Guidelines, Netherlands. Juin 2021. Disponible sur :  
<https://www.knmp.nl/patientenzorg/medicatiebewaking/farmacogenetica/pharmacogenetics-1>.
136. Bank et al. Comparison of the Guidelines of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and the Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. avril 2018;103:599-618.
137. Drug Label Information, ARIPIPRAZOLE tablets. Septembre 2019. Disponible sur :  
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=793fc904-2f11-4f97-a0ac-4d6910cac0f9>. :38.
138. Drug label information, RISPERIDONE tablets. Novembre 2021. Disponible sur :  
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=095630bd-a77e-434e-94ee-f13da445d8f2>. :88.
139. Drug Label Information, QUETIAPINE tablets. Septembre 2020. Disponible sur :  
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0584dda8-bc3c-48fe-1a90-79608f78e8a0>. :66.
140. Drug Label Information, CLOZAPINE tablets. Septembre 2020. Disponible sur :  
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=25c0c6d5-f7b0-48e4-e054-00144ff8d46c>. :35.
141. Bousman CA et al. Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. janvier 2021;54:5-17.
142. Brandl et al. Pharmacogenetics of Antipsychotics. *The Canadian Journal of Psychiatry*. février 2014;59:76-88.
143. Jose de Leon et al. An international adult guideline for making Clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and Clozapine levels. *Psychopharmacopsychiatry*. Décembre 2021.
144. Cai W et al. Pharmacogenomics in Precision Medicine: From a Perspective of Ethnic Differences. 2020. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-981-15-3895-7>
145. Ou GJ et al. A study of *HLA-B\*15:02* in 9 different Chinese ethnics: Implications for carbamazepine related SJS/TEN. *HLA*. avril 2017;89:225-229.

## VARIATIONS DE REPONSE THERAPEUTIQUE AUX ANTIPSYCHOTIQUES : MECANISMES PHARMACOGENETIQUES

### Résumé :

De nos jours, les antipsychotiques sont largement utilisés en pratique courante, dans de nombreuses indications en psychiatrie. Cependant, les cliniciens sont confrontés à des difficultés liées à l'hétérogénéité de la réponse clinique aux antipsychotiques chez leurs patients. La majeure partie de cette variabilité interindividuelle s'explique par des facteurs environnementaux, et par des facteurs intrinsèques, dont les facteurs génétiques. La prédiction de la réponse clinique aux antipsychotiques est un enjeu important dans le cadre d'une médecine personnalisée, qui améliorerait la qualité de vie des patients, en minimisant le risque de survenue d'effets indésirables et en augmentant l'efficacité thérapeutique. Au travers d'une revue de la littérature, cette thèse s'intéresse à l'étude des facteurs génétiques impliqués dans la réponse clinique aux antipsychotiques, afin d'aider à l'élaboration de stratégies thérapeutiques, en exploitant les données pharmacogénétiques.

D'abord, cette thèse décrit les principaux polymorphismes de gènes codant pour les très nombreux acteurs biologiques impliqués dans la réponse aux antipsychotiques, qui affectent in vivo la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des traitements. Ensuite, elle étudie la psychopharmacologie au sein des différentes populations ethniques. L'ethnicité exerce une influence sur les interactions entre les gènes et l'environnement. Enfin, la pharmacogénétique est utilisée de nos jours en pratique courante. Les intérêts, les indications et les limites des tests pharmacogénétiques sont décrits. De nouvelles perspectives émergentes en pharmacogénétique en psychiatrie sont également abordées.

Finalement, la pharmacogénétique est un domaine en constante évolution. Son développement peut aboutir à un outil d'aide courant à la prescription des antipsychotiques.

**Mots clés :** « pharmacogenetics », « cytochrome », « antipsychotic », « polymorphism », « interindividual variation », « ethnicity » et « recommendations ».