

Psychopharmacogénétique et dépression chez le sujet âgé

P Vandel, Université de Franche-Comté
Service de Psychiatrie de l'adulte
CHU Besançon

Liens d'intérêts

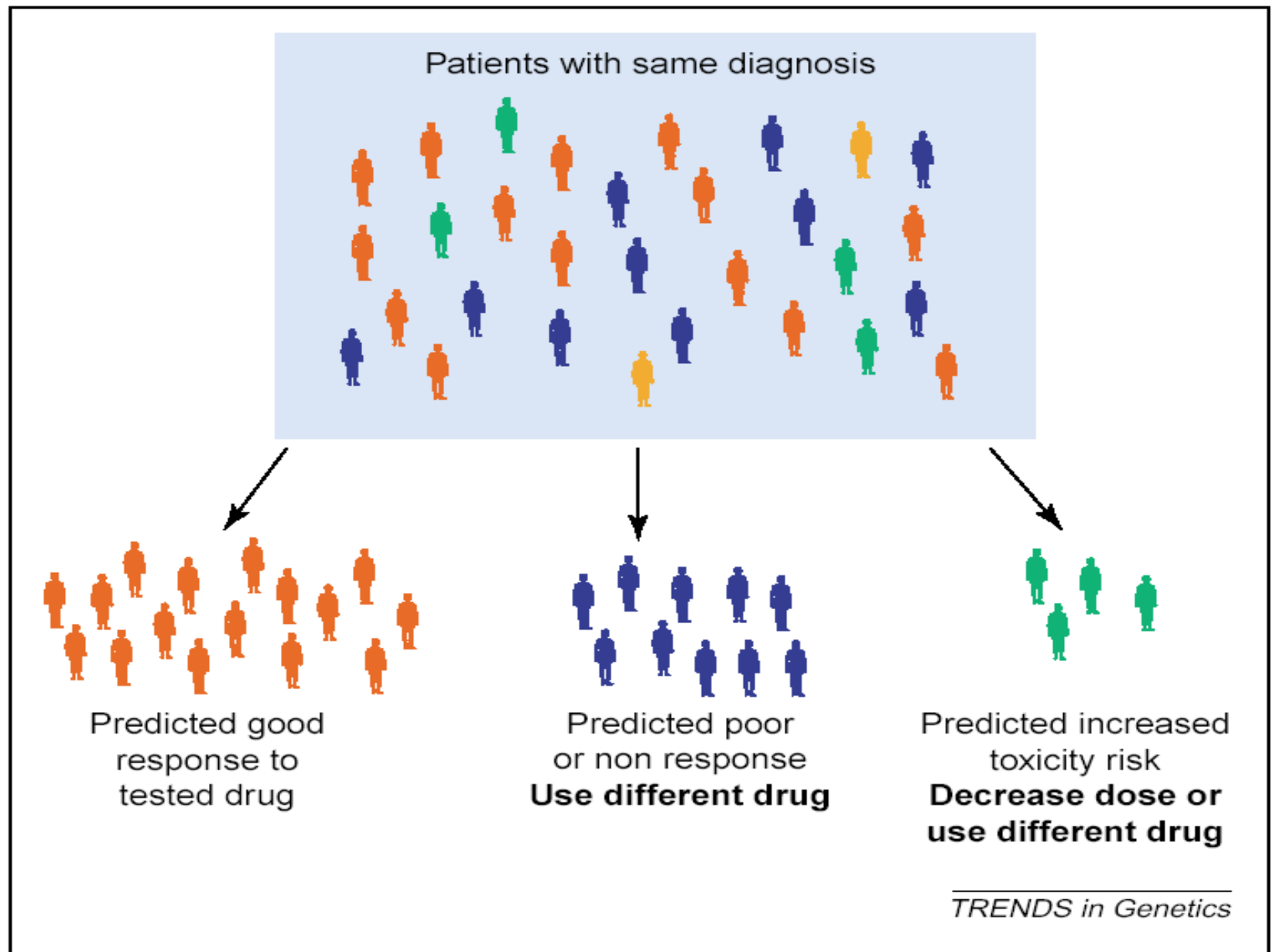
- Honoraires, Financements de Congrès, Subventions de recherche reçus de différents laboratoires pharmaceutiques (ASTRA ZENECA, BMS, GSK, WYETH, SERVIER, JANSSEN, SANOFI, BIOCODEX, PFIZER, LUNDBECK, LILLY, OTSUKA, NOVARTIS) depuis 15 ans pour Conférences, Coordination d'études et Conseil ou Expertise scientifique.

- Pharmacogénomique : définitions
- Sujets âgés : population à risque
- Pharmacogénétique et *pharmacocinétique*
 - Prédiction de posologie
 - Prédiction d'interactions
 - Prédiction d'effets indésirables
- Pharmacogénétique et *pharmacodynamie*
- perspectives

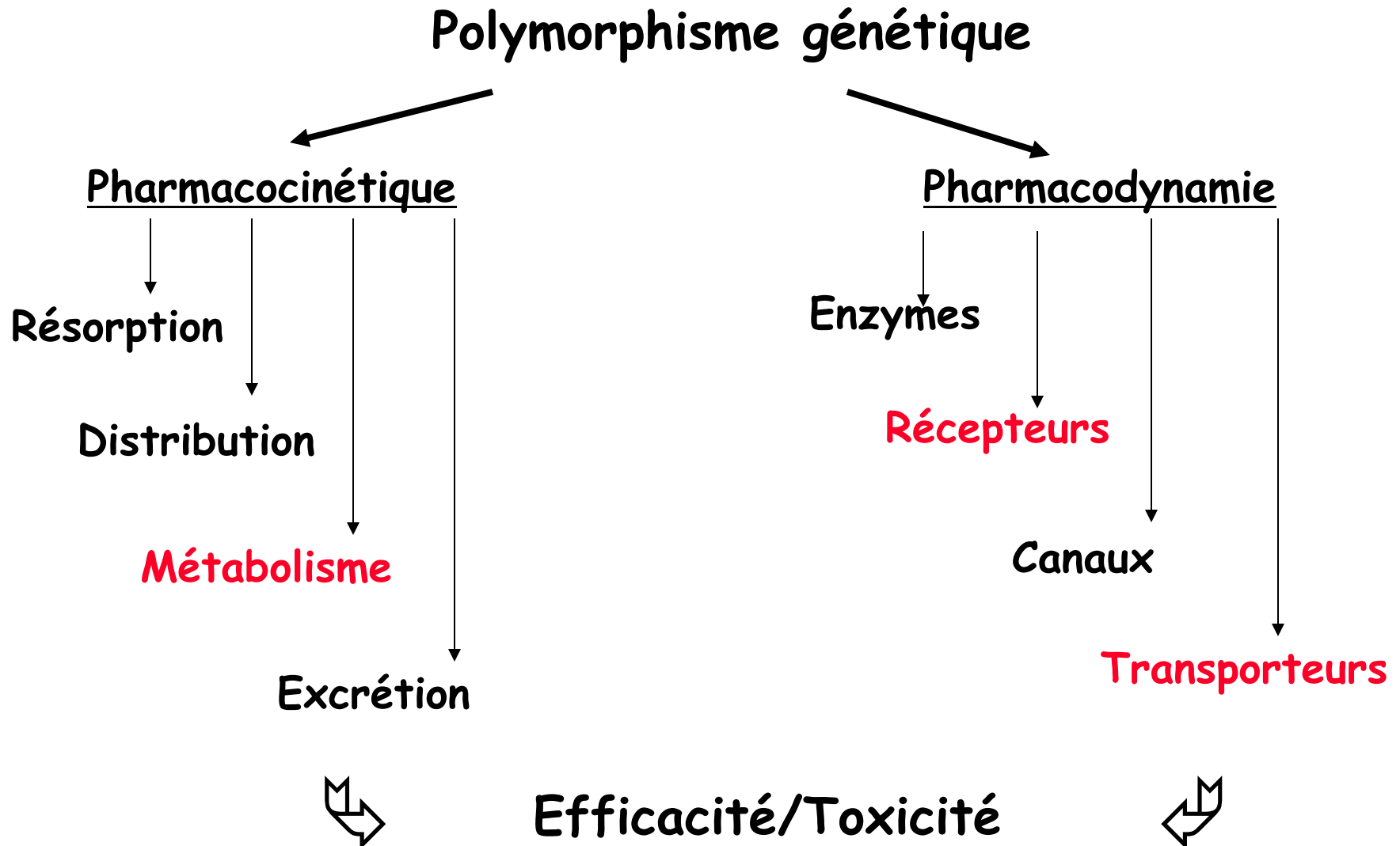
- Pharmacogénomique : définitions
- Sujets âgés : population à risque
- Pharmacogénétique et *pharmacocinétique*
 - Prédiction de posologie
 - Prédiction d'interactions
 - Prédiction d'effets indésirables
- Pharmacogénétique et *Pharmacodynamie*
- perspectives

Pharmacogénétique / génomique

- La pharmacogénétique est l'étude de l'influence du profil **génétique** sur la variabilité de la réponse à un traitement **médicamenteux**
 - se réfère à des individus : identification des gènes
 - concept du « bon médicament pour le bon patient »
- La pharmacogénomique vise à étudier l'interaction entre l'ensemble des **gènes** et un **médicament** une fois absorbé
 - Concerne l'emploi d'outils de génomique fonctionnelle: expression différentielle des gènes, la protéomique, analyses double-hybrides...



Polymorphisme génétique

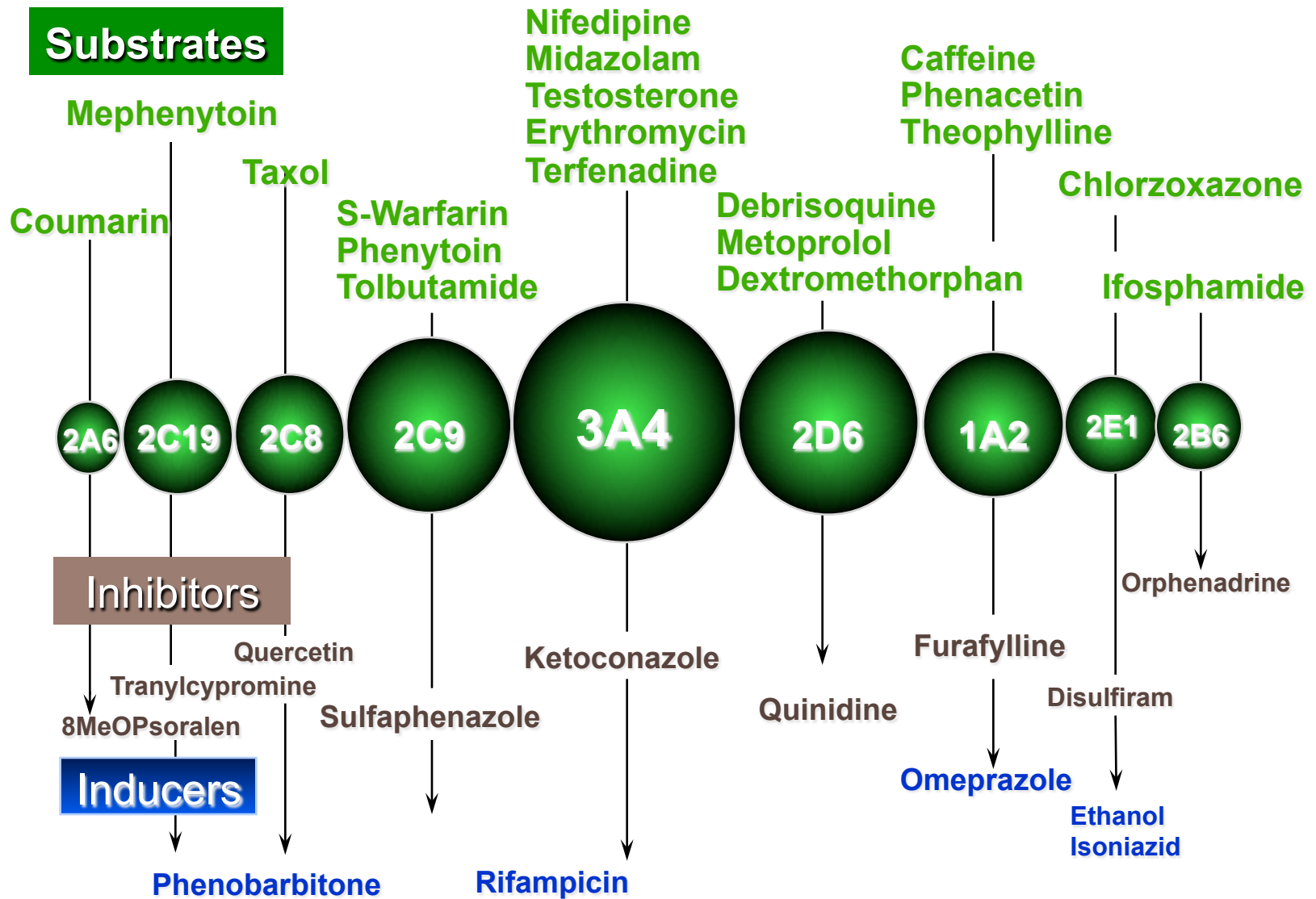


- Pharmacogénomique : définition
- **Sujets âgés : population à risque**
- Pharmacogénétique et pharmacocinétique
 - Prédiction de posologie
 - Prédiction d'interactions
 - Prédiction d'effets indésirables
- Pharmacogénétique et Pharmacodynamie
- perspectives

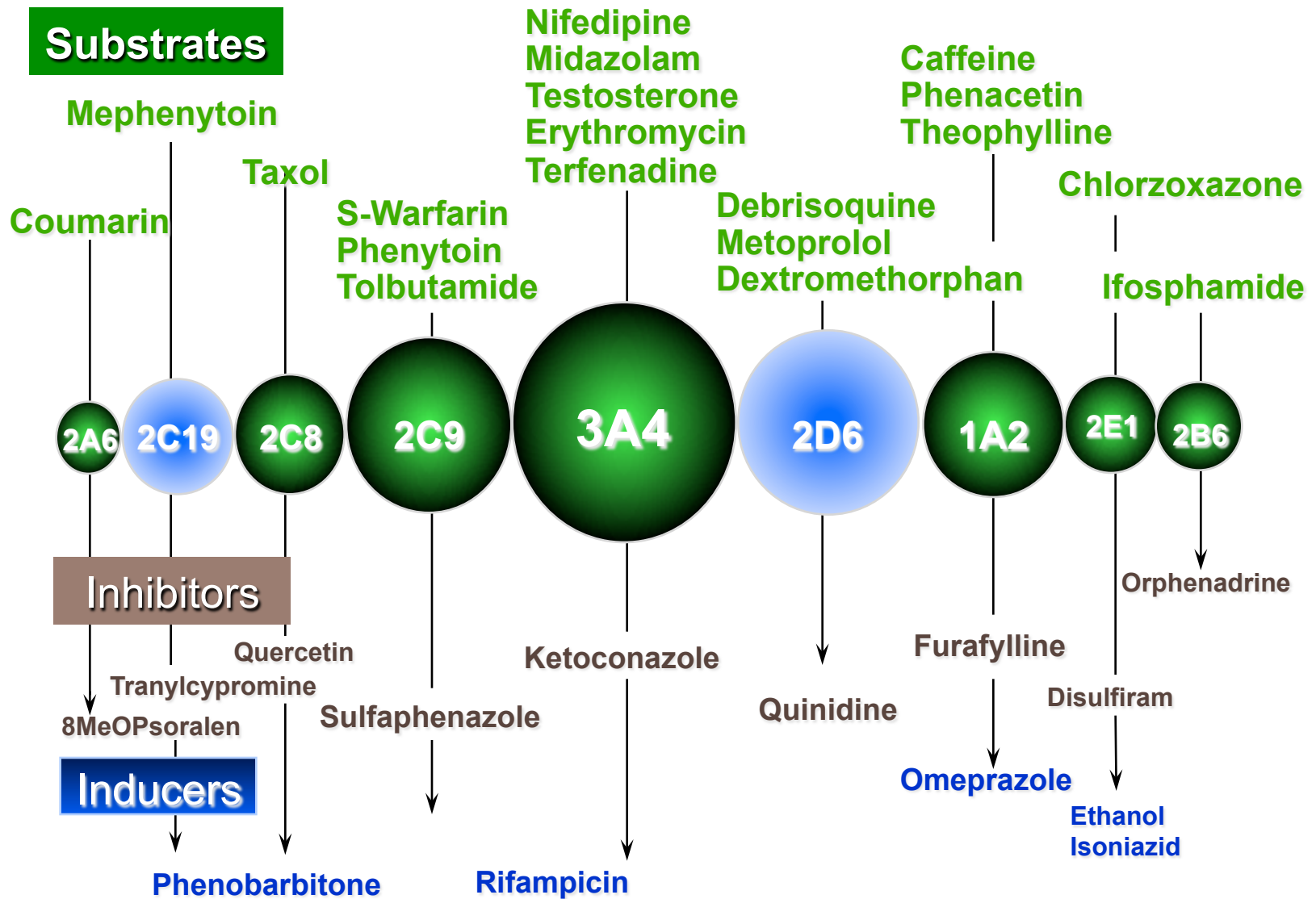
Sujets âgés : une population à risque

- Modifications physiologiques liées à l'âge
- Polypathologies
- Polymédication
- Interactions médicamenteuses
 - Modification efficacité, toxicité, effets indésirables
 - cytochromes P 450

Cytochrome P450 System



Cytochrome P450 System



- Pharmacogénomique : définition
- Sujets âgés : population à risque
- **Pharmacogénétique et pharmacocinétique**
 - Prédiction de posologie
 - Prédiction d'interactions
 - Prédiction d'effets indésirables
- Pharmacogénétique et Pharmacodynamie
- perspectives

Pharmacogénétique et pharmacocinétique

- Activité des cytochromes :
 - CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19
 - CYP1A2
 - CYP3A3, CYP3A4
- Soumis à un polymorphisme génétique
- Variations interindividuelles dans la réponse
- Facteurs d'environnement :
 - Consommation d'alcool, de tabac,
 - Co-prescription de médicaments inducteurs, inhibiteurs enzymatiques
- Pas de modification de la capacité métabolique liée à l'âge (Schmucker et al. 1990)

Table 2

Relative prevalence of various covariates that influence the pharmacokinetics

Covariate	Young adults	Elderly
Liver disease/CYP3A4	+	++
Genetics/CYP2D6	+	+
Genetics/CYP2C9/19	+	+
Renal disease	+	+++
Cardiac disease	-	++
Polypharmacy	+	++++

Principaux psychotropes et substances psychoactives substrats ou inhibiteurs du CYP2D6

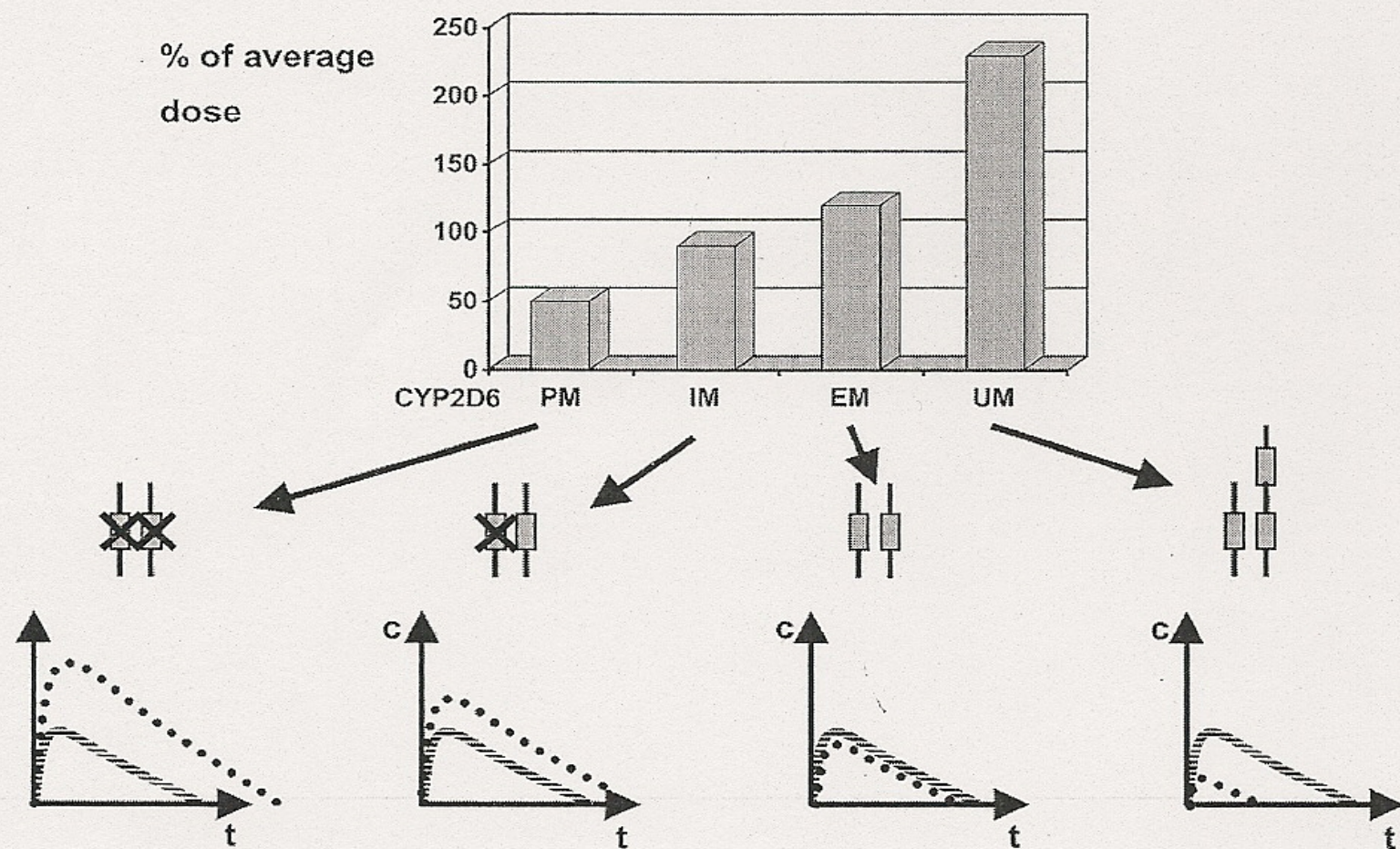
Amitriptyline	Doxépine	Maprotiline	Thioridazine
Chlorpromazine	Ethylmorphine	MDMA; “ecstasy”	Tomoxétine
Citalopram	Fluoxétine	MPTP	Trazodone
Clomipramine	Fluphénazine	Nefazodone	Triflupéridol
Clozapine	Fluperlapine	Olanzapine	Trimipramine
Codéine	Halopéridol	Ondansétron	Tropisétron
L-(-)-Deprenyl	Imipramine	Paroxétine	Venlafaxine
Désipramine	Loxapine	Perphénazine	Zupenthixol
N-Desméthylcitalopram	Rispéridone	N-Desméthylclomipramine	

D'après Coutts et Urichuk 1999
Cupp et Tracy 1998 et Spatzenegger et Jaeger 1995

- Pharmacogénomique : définition
- Sujets âgés : population à risque
- **Pharmacogénétique et pharmacocinétique**
 - Prédiction de posologie
 - Prédiction d'interactions
 - Prédiction d'effets indésirables
- Pharmacogénétique et Pharmacodynamie
- perspectives

Pharmacocinétique : prediction de posologie

- Polymorphisme du CYP 2D6 :
 - Métabolise une grande partie des psychotropes
 - Capacité métabolique déterminée par génotypage et phénotypage
 - 4 groupes : EM, PM, IM and UM.
 - 8 % PM en population caucasienne générale
 - 27 % IM et PM population sujets âgés (*Egger 2005*)



Antidépresseurs

	<i>PM</i>	<i>IM</i>	<i>EM</i>	<i>UM</i>
Imipramine	30	75	130	180
Doxepin	35	77	120	170
Maprotiline	35	77	120	170
Trimipramine	37	83	125	175
Desipramine	40	76	117	165
Nortriptyline	48	90	115	155
Clomipramine	60	85	112	145
Paroxetine	65	90	108	143
Venlafaxine	68	85	105	130
Amitriptyline	70	90	105	135
Mianserin	70	87	110	135

% dose moyenne

Ajustements posologiques proposés selon le phénotype CYP2D6. Meta-analysis Kirchheiner *et al.*

- Pharmacogénomique : définition
- Sujets âgés : population à risque
- **Pharmacogénétique et pharmacocinétique**
 - Prédiction de posologie
 - Prédiction d'interactions
 - Prédiction d'effets indésirables
- Pharmacogénétique et Pharmacodynamie
- perspectives

Pharmacocinétique : Prediction d'interactions

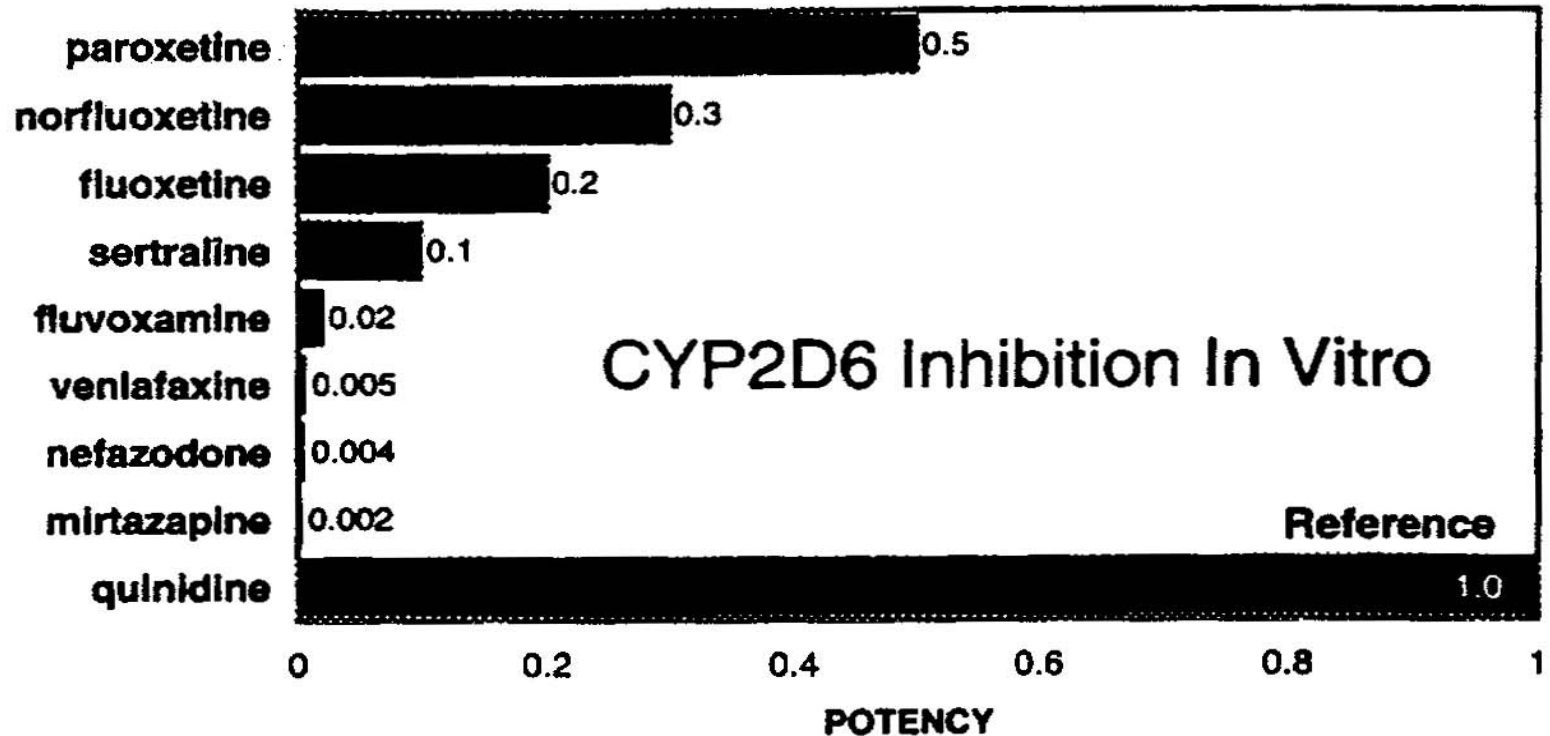
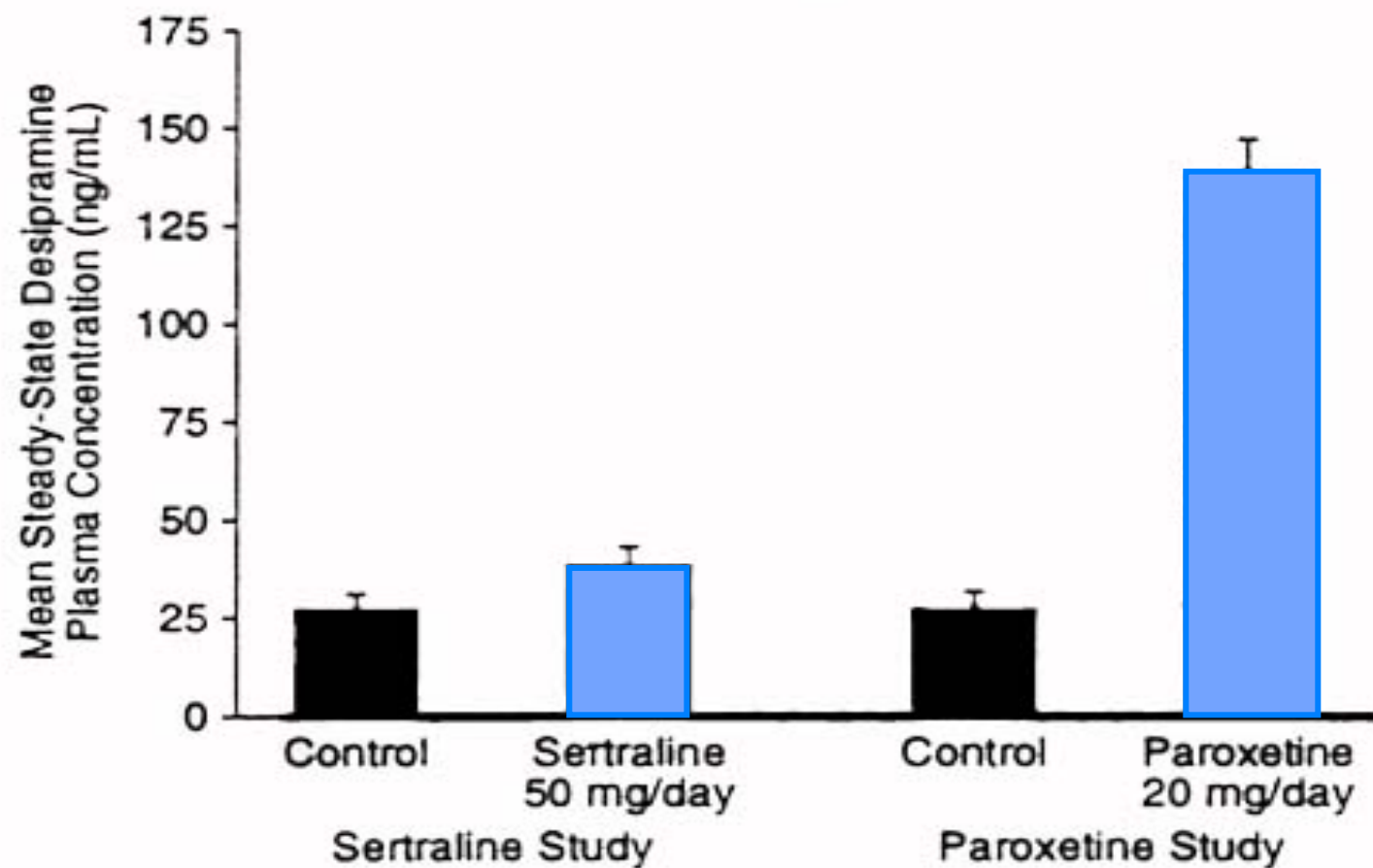


Fig. 5. Potency of some antidepressants in vitro at inhibiting cytochrome P-450 enzyme (CYP) 2D6.

Figure 4. Mean $\pm$ SE Steady-State Plasma Desipramine Concentrations in Studies of Human Volunteer Subjects



- Pharmacogénomique : définition
- Sujets âgés : population à risque
- **Pharmacogénétique et pharmacocinétique**
 - Prédiction de posologie
 - Prédiction d'interactions
 - Prédiction d'effets indésirables
- Pharmacogénétique et Pharmacodynamie
- perspectives

Pharmacocinétique : Prediction d'effets indésirables

CYP2D6 status and extrapyramidal adverse effects with anti-psychotics

Drug	Relationship with CYP2D6	Reference
Perphenazine	Yes	Pollock et al., 1995
Various	No	Arthur et al., 1995
Haloperidol	Yes	Lane et al., 1997
Various	No	Andreassen et al., 1997
Various	Yes	Vandel et al., 1999
Various	No	Scordo et al., 2000
Various	Yes	Schillevoort et al., 2002
Zuclopenthixol	No	Jaanson et al., 2002
Haloperidol	Yes	Brockmoller et al., 2002

Cytochrome P450 polymorphisms in geriatric patients. Impact on Adverse drug reactions – a pilot study

Egger et al. 2005

- Etude prospective 6 mois
- 243 patients âgés ($80,2 \pm 7,7$)
- Impact survenue EI
- Genotype CYP 2C9 ; 2D6 ; 2C19 (125 patients)
- Resultats :
 - Moyenne de 14,2 prescriptions durant l'hospitalisation
 - Taux EI : 59,1 % des patients.
 - Taux EI similaire que le génotype soit muté ou non.
 - 20 % des EI associés avec traitements CYP dépendants ont été détectés chez patients IM genotype et aucun chez PM.

- Quelques études montrent une corrélation entre le génotype et la toxicité ou l'inefficacité thérapeutique (Rau et al. 2004)
- CYP 2D6 génotype et réponse (Dahl 2002 ; Kirchheiner 2004)
 - Pas de relation entre génotype et inefficacité
 - corrélation génotype/EPS

Pharmacogenetic determination of psychoactive drugs dosage in elderly patients

Darnel et al. 2012

- 64 patients
- 1 PM, 2 PM/IM, 35 EM, and 8 IM.
- Correlation genotype CYP450 et efficacité/efficience
- Risperidone and Venlafaxine
- Résultats :
 - *Pas de corrélation entre génotype et taux plasmatiques*
 - *Pas de corrélation entre génotype et tolérance*

- Pharmacogénomique : définition
- Sujets âgés : population à risque
- Pharmacogénétique et pharmacocinétique
 - Prédiction de posologie
 - Prédiction d'interactions
 - Prédiction d'effets indésirables
- **Pharmacogénétique et Pharmacodynamie**
- perspectives

Pharmacodynamie

- Modifications génétiques au site d' action
- Quelques études : schizophrénie, dépression, anxiété, conduites suicidaires, addictions, TOC.
 - Récepteur transporteurs MA (5-HT_{2A}, 5HTTLPR...)
 - BDNF
 - glycoprotéines (ABCB1; MDR1)
 - multidrug resistance 1 (MDR1) gene families

Effect of serotonin transporter gene promoter
polymorphism on mirtazapine and paroxétine efficacy
and adverse events in geriatric major depression
Murphy et al. 2004

- Efficacité et tolérance de mirtazapine et paroxétine dans dépression sujet âgé
- 246 patients > 65 ans. Etude double aveugle, randomisée, 8 semaines
- Résultats :
 - polymorphisme 5HTTLPR non associé à l'efficacité
 - allèle S : plus d'EI, EI + sévères parmi les patients traités par paroxétine
 - *allèle S de 5HTTLPR associé avec une mauvaise évolution après traitement IRS*
 - *Polymorphisme 5HTTLPR marqueur d'arrêt de tt pour EI*

Allelic variations in the serotonin transporter promoter
affects onset of paroxetine treatment response in late-
life depression
Pollock et al. 2000

- 95 sujets âgés
 - Comparaison 12 semaines traitements AD :
paroxétine/nortriptyline
 - Resultats :
 - Diminution score moyen HRSD + rapide avec ll
genotype/un allèle S pour paroxétine
- *mutations 5-HTTLPR pourraient contribuer à la variation de
réponse initiale des patients traités par IRS*

ABCB1 (MDR1) polymorphisms and antidepressant response in geriatric depression.

Sarginson et al. 2010

- 246 sujets âgés
- Comparaison des effets du polymorphisme ABCB1 et réponse thérapeutique **paroxétine** et **mirtazapine**
- Résultats :
 - Lien polymorphisme ABCB1 et temps avant rémission dans groupe paroxétine
 - *Polymorphisme ABCB1 pourrait prédire la réponse aux thérapeutiques chez le sujet âgé*

Genetic variation in the serotonin transporter and HTR1B receptor predicts reduced bone formation during serotonin reuptake inhibitor treatment in older adults.

Garfield et al. 2014

- 69 sujets âgés > 60 ans. **Venlafaxine**
- Comparaison polymorphisme transporteur 5HT et HTR1B r et **métabolisme osseux**
- Résultats : Association Diminution métabolisme osseux et
 - high-expressing 5HTTLPR genotype
 - low-expressing HTR1B genotype
- genetic variation in the serotonin receptors predicts changes in bone metabolism during SRI use

Pharmacogenetic considerations for late life depression therapy

Expert Opin 2013

Pothitos M Pitychoutis, Nikolaos Kokras, Despina Sanoudou, Christina Dalla & Zeta Papadopoulou-Daifoti[†]

Table 1. Pharmacogenetic studies that have revealed influences of relevant polymorphisms in geriatric depressed patients.

Gene	Polymorphism	Drug	Cohort	Result	Refs.
5-HTT (SLC6A4)	5-HTTLPR 'long/short' polymorphism (promoter)	Paroxetine (20 – 30 mg/day) up to 12 weeks	51 elderly patients (mean age: 72.0 ± 7.9 years)	Depressed patients homozygous for the <i>l</i> -allele responded more rapidly (i.e., as early as week 2) to paroxetine, as compared to <i>s</i> -allele carriers	[29]
5-HTT (SLC6A4)	5-HTTLPR 'long/short' polymorphism (promoter)	Sertraline(50 – 100 mg) vs placebo for 8 weeks	106 elderly depressed patients (mean age: 69.7 years)	Homozygosity for the <i>l</i> -allele was associated with a <u>favorable response</u> at weeks 1 and 2 posttreatment	[31]
5-HTT (SLC6A4)	5-HTTLPR 'long/short' polymorphism (promoter)	Paroxetine (20 – 40 mg/day) vs mirtazapine (15 – 45 mg/day) for 8 weeks	124 vs 122 depressed patients (approximate mean age 72.0 ± 5.9 years)	Paroxetine-treated <i>s</i> -allele carriers experienced <u>more severe ADRs</u> , achieved <u>lower final daily doses</u> and had <u>higher discontinuation rates</u> . In contrast, in mirtazapine-treated patients discontinuations were most frequent among those with the <i>ll</i> genotype	[43]
5-HTT (SLC6A4)	5-HTTLPR 'long/short' polymorphism (promoter)	Paroxetine*	110 depressed patients (60 years or older)*	The <i>l</i> -allele was associated with antidepressant response at 2 weeks. Paroxetine concentration was significantly correlated with improvement in depression scores at week 2 with the <i>s</i> -allele, but not the <i>ll</i> genotype	[30]
5-HTT (SLC6A4)	5-HTTLPR 'long/short' polymorphism (promoter)	Escitalopram 10 mg/day (12 weeks)	27 depressed patients vs 27 elderly controls (60 years or older)	The <i>s</i> -allele carriers have more extensive microstructural white matter abnormalities in frontolimbic and other regions and are less likely to achieve remission of depression than <i>ll</i> homozygotes	[45]
5-HTT (SLC6A4)	5-HTTLPR 'long/short' polymorphism (promoter)	Various antidepressants (flexible-dosing for 6 and 12 months)	216 elderly depressed patients (remitted vs non-remitted; approximate mean age: 69 years)	The greater number of negative SLEs at baseline predicted worse outcomes for <i>ll</i> homozygotes, but slightly better outcomes for the <i>s</i> -allele carriers at 12 months	[50]
5-HTT (SLC6A4)	5-HTTLPR 'long/short' polymorphism (promoter) and Stin2 VNTR (intron 2)	Fluoxetine 30 mg/day or sertraline 75 mg/day (6 weeks)	119 elderly Korean depressed patients (approximate mean age: 55 – 57 years)	In contrast to studies in white patients, the <u>favorable allele for SSRI response</u> was the <i>s</i> -allele	[37]
NET	G1287A (exon 9)	Nortriptyline 55 mg/day (6 weeks)	89 elderly Korean depressed patients (approximate mean age: 55 – 57 years)	Positive association between the GG genotype and <u>favorable response</u> to nortriptyline	[37]

*Readers are referred to the actual research study, for more information in study design.

5-HTT: Serotonin transporter; AGTR1: Angiotensin II receptor, vascular type 1; BDNF: Brain-derived neurotrophic factor; CYP: Cytochrome P450; DAT: Dopamine transporter; MDR1: Multidrug resistance gene 1; NET: Norepinephrine transporter.

Table 1. Pharmacogenetic studies that have revealed influences of relevant polymorphisms in geriatric depressed patients (continued).

Gene	Polymorphism	Drug	Cohort	Result	Refs.
DAT1	40 bp VNTR (3'-UTR)	Citalopram/methylphenidate vs citalopram/placebo	15 elderly patients (mean age: 71.4 years)	Patients with the 10/10 genotype responded preferentially to methylphenidate added to citalopram with a greater reduction in depression severity over time	[56]
AGTR1	A1166C (3' UTR)	Various antidepressants (up to 18 months)	236 elderly patients (approximate mean age: 70 years)	Patients carrying the CC genotype presented poorer treatment outcome	[71]
BDNF	G196A (Val66Met)	Escitalopram 10 mg/day (12 weeks)	32 depressed patients (approximate mean age: 70 years)	BDNF _{val/val} subjects had lower remission rates (40%) than BDNF _{met} carriers (64.7%)	[62]
BDNF	G196A (Val66Met)	Various antidepressants (for 3 and 6 months)*	229 elderly depressed patients (60 years or older)	Carriers of the Met66 allele are almost twice as likely to achieve remission at 6 months (but not at 3 months), as compared to Val66 homozygous subjects	[63]
MDR1 (ABCB1, p-glycoprotein)	rs2032583 (intron 22) and rs2235040 (intron boundary exon 21)	Paroxetine vs mirtazapine (8 weeks)*	124 vs 122 depressed patients (65 years or older)	These polymorphisms predicted time of remission in paroxetine-treated but not in mirtazapine-treated elderly depressed patients	[73]
CYP2D6	CYP2D6 alleles*	Paroxetine 10 – 40 mg/day*	171 elderly patients (mean age: 77 years)	Female and male subjects with different CYP2D6 polymorphisms have different elimination rates and may need to be dosed differently based on metabolizer genotype	[67]

*Readers are referred to the actual research study, for more information in study design.

5-HTT: Serotonin transporter; AGTR1: Angiotensin II receptor, vascular type 1; BDNF: Brain-derived neurotrophic factor; CYP: Cytochrome P450; DAT: Dopamine transporter; MDR1: Multidrug resistance gene 1; NET: Norepinephrine transporter.

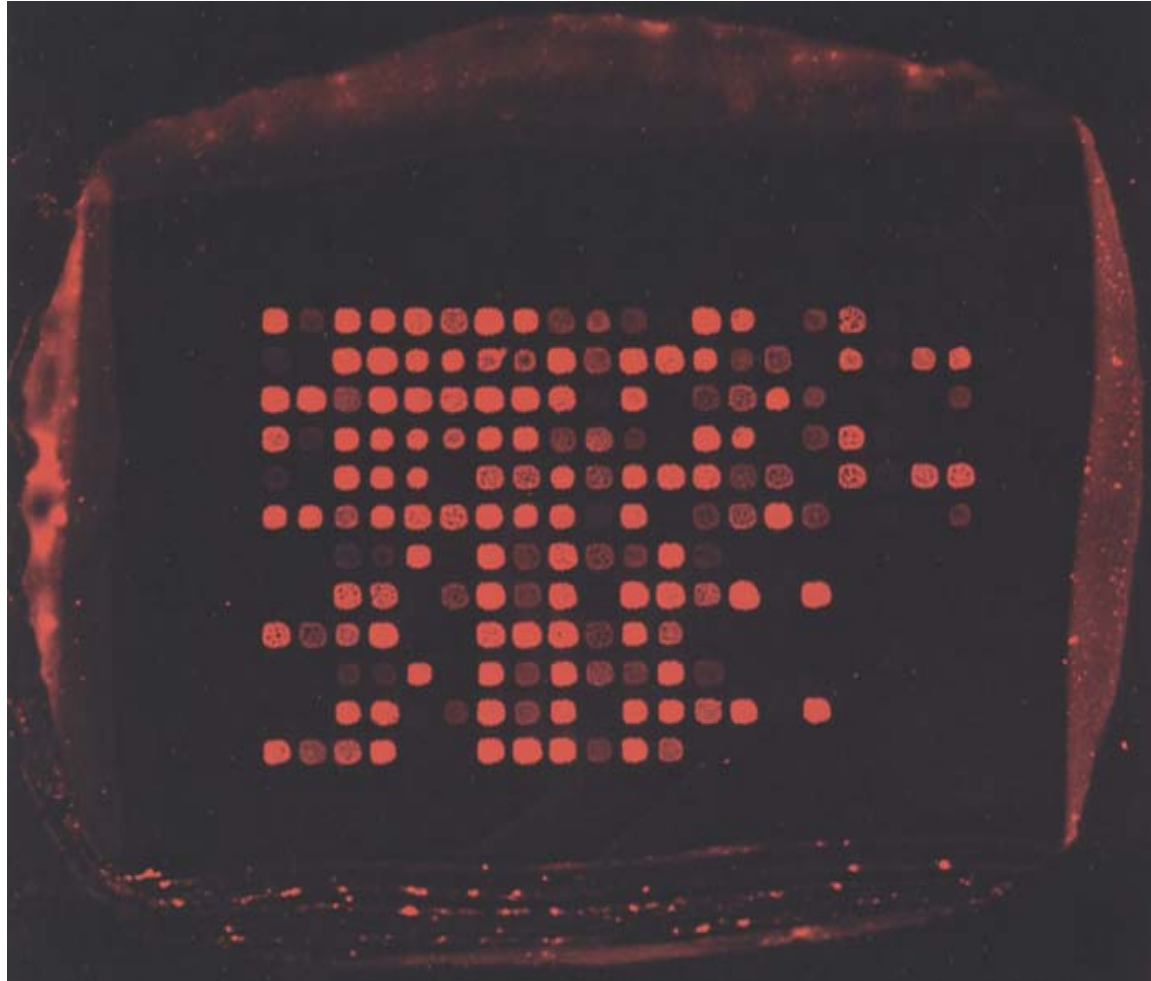
Perspectives

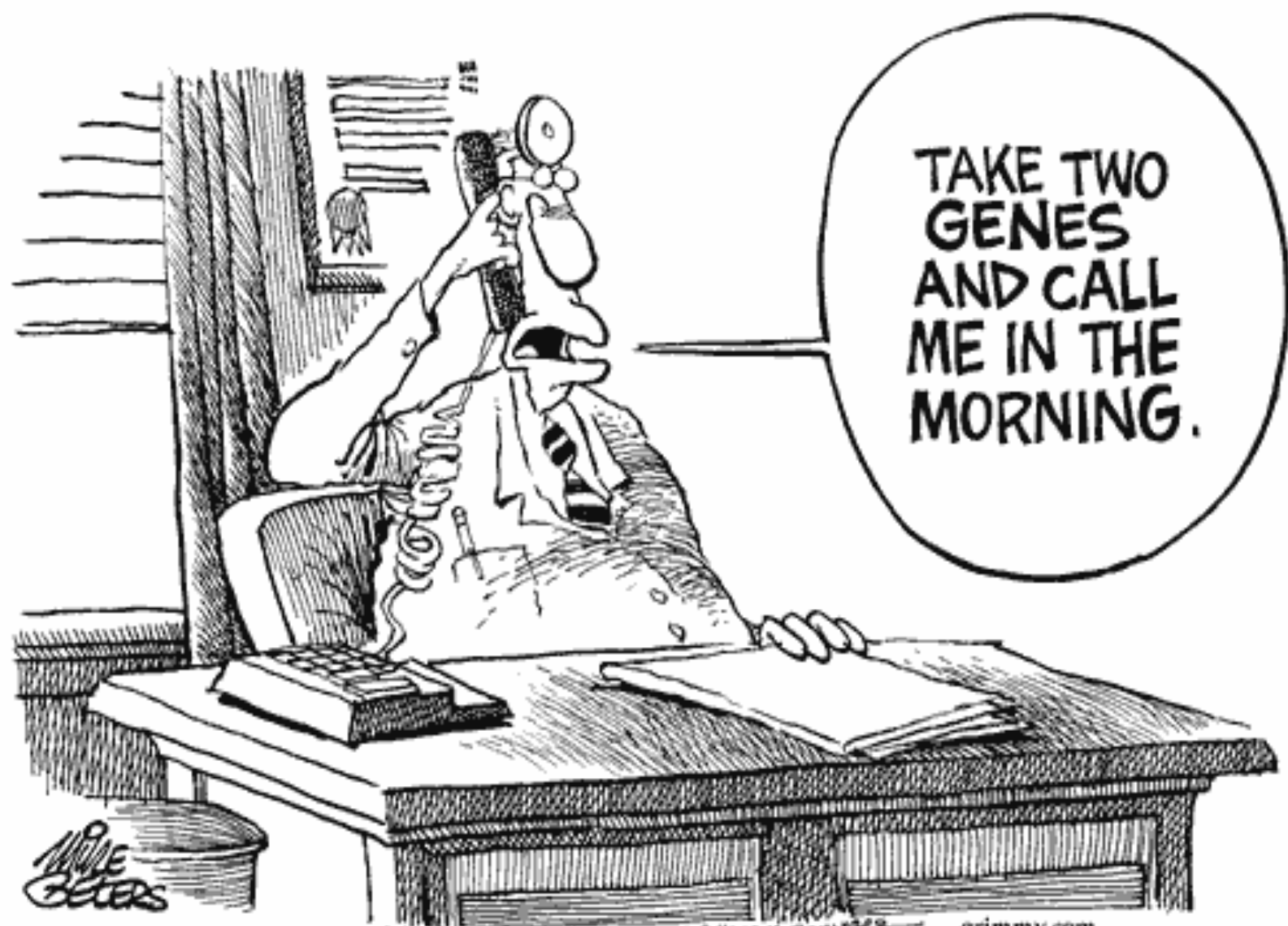
- Développement d'études prospectives chez le sujet âgé et très âgé
- analyse des génotypes 5HTR2A et 5HTTLPR, modèles plurifactoriels
- Association pharmacogénétique et dosages plasmatiques

Conclusion

- La relation entre thérapeutiques et réponses est partiellement déterminée par des facteurs pharmacogénétiques.
- Apparition de tests génétiques rapides et fiables des capacités métaboliques permettant une adaptation à priori des posologies.
- Prochaine étape : lien entre variabilité génétique et étiopathogénie de diverses affections psychiatriques.

Perspectives : gene-chip





Mike Peters

Concernant la pharmacogénétique, quelles sont les réponses exactes ?

- La relation entre thérapeutiques et réponses clinique est partiellement déterminée par des facteurs pharmacogénétiques
- Le cytochrome P450 2D6 est le seul qui est impliqué dans le métabolisme des psychotropes
- En population caucasienne il existe 2 groupes de métaboliseurs : les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides
- La pharmacogénomique vise à étudier l'interaction entre l'ensemble des gènes et un médicament une fois absorbé

Concernant la pharmacogénétique, quelles sont les réponses exactes ?

- La relation entre thérapeutiques et réponses clinique est partiellement déterminée par des facteurs pharmacogénétiques
- Le cytochrome P450 2D6 est le seul qui est impliqué dans le métabolisme des psychotropes
- En population caucasienne il existe 2 groupes de métaboliseurs : les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides
- La pharmacogénomique vise à étudier l'interaction entre l'ensemble des gènes et un médicament une fois absorbé