

Pharmacogénétique des antidépresseurs

Pharmacogenetics of antidepressant drugs

Céline Verstuyft^{1,3}, Laurent Becquemont^{2,3}, Emmanuelle Corruble^{3,4}

Les antidépresseurs sont actuellement l'une des classes thérapeutiques les plus prescrites aux États-Unis et en Europe. D'après une étude pharmaco-épidémiologique récente portant sur 142 377 sujets de la cohorte du Rochester Epidemiology Project, les antidépresseurs ont été identifiés comme la deuxième classe de médicaments la plus prescrite (13 %), avec un pic de fréquence de prescription chez les femmes de 26 % (1). Les différentes classes d'antidépresseurs se répartissent en 5 principaux groupes selon leur mécanisme d'action :

- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ;
- les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ;
- les imipraminiques ;
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ;
- les "antidépresseurs autres", groupe hétérogène.

Ces antidépresseurs sont éliminés par métabolisme hépatique et intestinal, les enzymes principalement impliqués sont le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), le CYP2D6, et le CYP2C19 (2, 3). Les critères d'évaluation de l'efficacité des traitements antidépresseurs pour l'épisode dépressif caractérisé sont la réponse et la rémission (4, 5). De nombreuses études d'association analysant des polymorphismes génétiques de type SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*), la pharmacocinétique et les effets indésirables ont permis de déterminer que, parmi les facteurs de variabilité de la réponse aux traitements antidépresseurs, la part génétique existe mais est probablement encore insuffisamment explorée. Ainsi, par analogie avec les anticancéreux, la variabilité de la réponse aux antidépresseurs pourra probablement être mieux appréhendée par l'analyse combinée de différents paramètres, dont la pharmacogénétique impliquée dans l'évolution clinique. Des auteurs ont récemment établi que la génétique pourrait contribuer jusqu'à 42 % à la réponse aux antidépresseurs (6). Parmi ces variants, certains sont présents dans des pharmacogènes et

analysés depuis plusieurs années. La pharmacogénétique des enzymes du métabolisme, des cibles et du transport des médicaments est un facteur de variabilité important à prendre en compte, tout comme les facteurs environnementaux et cliniques, pour améliorer la prise en charge thérapeutique des patients. En effet, à ce jour plus de 150 médicaments commercialisés aux États-Unis et près de 70 commercialisés en Europe ont un résumé des caractéristiques du produit (RCP) validé par l'European Medicines Agency (7) et comportant des informations relatives à la pharmacogénétique. Sur ces 70 médicaments, 24 sont prescrits en psychiatrie. Cet article se propose de clarifier ce point, puisque l'information concernant le suivi thérapeutique des antidépresseurs est jugée parfois complexe par les praticiens, car il n'y a pas de recommandation de détection de routine de ces polymorphismes génétiques dans les RCP des antidépresseurs à ce jour.

Qu'est-ce que la pharmacogénétique ?

La pharmacogénétique étudie les variations de notre ADN et plus particulièrement les gènes impliqués dans la variabilité de la réponse aux médicaments. En analysant l'ADN, on distingue des variations de différents types : les polymorphismes génétiques simples (remplacement d'une base par une autre, encore appelés SNP), les insertions ou les délétions de bases et les variations du nombre de copies d'une séquence donnée encore appelées *Copy Number Variations* (CNV). Le séquençage du génome nous a permis de voir qu'un certain nombre de ces variants n'ont pas de conséquence clinique. En revanche, les porteurs asymptomatiques de certains variants peuvent, une fois exposés à un médicament donné, réagir de façon différente du reste de la population. La fréquence de ces variations de séquence de notre génome encore appelées "variants" peut être très différente d'un groupe ethnique à l'autre.



C. Verstuyft

1. Service de génétique moléculaire, pharmacogénétique et hormonologie, hôpital Bicêtre, groupe hospitalier Paris-Sud, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre.

2. Centre de recherche clinique (CRC), hôpital Bicêtre, groupe hospitalier Paris-Sud, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre.

3. Université Paris-Sud, Inserm UMR1178, équipe "Depression and Antidépresseurs", faculté de médecine Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre.

4. Service de psychiatrie, hôpital Bicêtre, groupe hospitalier Paris-Sud, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre.

Résumé

Mots-clés

Antidépresseurs
Cytochromes
Transporteurs

La variabilité interindividuelle de la réponse aux antidépresseurs est bien connue, mais les outils pour l'explorer sont actuellement peu utilisés. La pharmacogénétique est utile pour explorer la variabilité génétique de la réponse. Elle peut fournir des informations utiles en routine pour optimiser le traitement et limiter ses effets indésirables tout en en maintenant l'efficacité. Cette revue présente les tests les plus couramment utilisés en pharmacogénétique pour les cytochromes P450, CYP2C19 et CYP2D6, les transporteurs et les cibles des antidépresseurs.

Summary

Interindividual variability of response with antidepressants drugs is well known but the tools to explore this variability of response are not currently used. Pharmacogenetics is useful to explore the genetic variability of response. It may provide useful information in routine practice for optimizing antidepressant treatment by helping to limit unwanted effects while maintaining efficacy. This review presents the usefulness of pharmacogenetic tests for P450 cytochromes, CYP2C19 and CYP2D6, transporters and target of antidepressant.

Keywords

Antidepressant drugs
Cytochromes
Transporters

La pharmacogénétique analyse cette variation des gènes "d'intérêt" pouvant influencer la réponse aux médicaments. En pratique, 3 phénotypes cliniques sont recherchés :

- les patients à risque de développer un effet indésirable médicamenteux ;
- les patients qui ne vont pas du tout répondre à un médicament donné ;
- les patients qui nécessitent une dose journalière différente de celle reçue par les autres patients (8).

Les gènes d'intérêt sont, d'une part, ceux qui codent pour des protéines impliquées dans la pharmacocinétique des médicaments (absorption, distribution, métabolisme et excrétion, c'est-à-dire essentiellement des transporteurs et des enzymes du métabolisme hépatique) [9] et, d'autre part, ceux qui codent pour des protéines impliquées dans l'effet des médicaments (récepteurs et transduction du signal intracellulaire) comme indiqué dans le [tableau I](#) (10).

Pharmacogénétique des enzymes du métabolisme des antidépresseurs

La majorité des antidépresseurs sont éliminés par métabolisme hépatique. Deux enzymes sont principalement étudiées en pharmacogénétique, car elles possèdent plusieurs polymorphismes génétiques :

le CYP2D6 et le CYP2C19 (2, 3, 11). Des recommandations internationales d'adaptation posologique ont récemment été proposées par le Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) [12] ou des réseaux nationaux dont le Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx) [8, 13].

Le CYP2D6 est responsable du métabolisme de 11 antidépresseurs (amitriptyline, clomipramine, désipramine, fluoxétine, fluvoxamine, imipramine, nortriptyline, paroxétine, venlafaxine, miansérine, mirtazapine) [14] ([tableau II](#)). Il y a plus d'une centaine de variants du CYP2D6, mais ces derniers ont des fréquences variables en fonction des origines ethniques des sujets, et ils n'ont pas tous des conséquences sur l'activité de l'enzyme (16, 17). Lors de la demande d'un test de pharmacogénétique du CYP2D6, les pharmacogénéticiens rendent un résultat sous forme de génotype regroupant l'analyse de différents polymorphismes génétiques du CYP2D6. Ainsi, si le sujet est porteur d'un allèle sauvage (CYP2D6*1), cela signifie que, sur 1 de ces 2 allèles, la séquence analysée est similaire à la séquence "sauvage" publiée sur les bases de données du National Center for Biotechnology Information. Les nouvelles technologies de type *Next-Generation Sequencing* (NGS) permettent une analyse exhaustive du CYP2D6. On peut ainsi vérifier si le sujet est porteur de un ou plusieurs variants décrits comme "fonctionnels" ou "non fonctionnels". L'analyse des principaux variants entraînant des phénotypes

Tableau I. Gènes codant pour des protéines impliquées dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des antidépresseurs.

Gènes impliqués dans la pharmacocinétique des antidépresseurs	Gènes impliqués dans l'effet pharmacodynamique des antidépresseurs
CYP2D6 (métabolisme hépatique)	SLC6A2 (transporteur de la noradrénaline)
CYP2C19 (métabolisme hépatique)	SLC6A4 (transporteur de la sérotonine)
CYP1A2 (métabolisme hépatique)	HTR1A (récepteur de la sérotonine)
ABCB1 (pénétration intracérébrale)	HTR2A (récepteur de la sérotonine)
	HTR5A (récepteur de la sérotonine)
	HTR6 (récepteur de la sérotonine)
	GNB3 (sous-unité de protéine G)
	NR3C1 (récepteur des glucocorticoïdes)
	CREB1 (facteur de transcription AMPc-dépendant)
	CRHR1 (Corticotropin-Releasing Hormone Receptor 1)
	NTRK2 (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase 2)
	BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor)
	GSK3 (Glycogen Synthase Kinase 3)

Tableau II. Médicaments antidépresseurs, antiépileptiques et antipsychotiques et leurs propriétés de substrats inhibiteurs, ou inducteurs des cytochromes P450 (15).

Cytochromes	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	
Substrats	Antidépresseurs imipraminiques (déméthylation) Fluvoxamine Clozapine Olanzapine	Phénytoïne Phénobarbital	Antidépresseurs imipraminiques (déméthylation) Citalopram Phénytoïne Diazépam Sertraline	Antidépresseurs imipraminiques (déméthylation) Fluoxétine Paroxétine Venlafaxine Miansérine	Thioridazine Perphénazine Halopéridol Clozapine Olanzapine Risperidone Sertindole	Antidépresseurs imipraminiques (déméthylation) Sertraline Néfazodone Diazépam Alprazolam Midazolam Triazolam Halopéridol Clozapine Risperidone Carbamazépine Felbamate Tiagabine Zonisamide
Inhibiteurs	Fluvoxamine	Fluoxétine Valproate	Felbamate		Fluoxétine Fluvoxamine Néfazodone	
Inducteurs	Carbamazépine Phénytoïne Phénobarbital Primidone				Carbamazépine Phénytoïne Phénobarbital Primidone Oxcarbazépine Topiramate Felbamate Millepertuis	

anormaux est actuellement réalisée par tous les laboratoires de pharmacogénétique. Chez les Caucasiens, 95 à 99 % des métaboliseurs lents peuvent être détectés en recherchant les variants à activité délétère comme CYP2D6*3, *4,*6 et la délétion *5. D'autres variants ont été décrits, mais ils sont beaucoup plus rares chez les Caucasiens. L'analyse de tous ces polymorphismes permet de déterminer un phénotype, l'analyse génotypique de distinguer ainsi des patients dont l'activité enzymatique est normale (phénotype appelé "métaboliseur rapide", 90 % des Occidentaux) : ce sont des sujets porteurs de 2 allèles sauvages ou de 1 seul variant allélique et de 1 allèle sauvage. Le phénotype appelé "métaboliseur lent" (7 % des Occidentaux) concerne les sujets porteurs de plusieurs variants dit "non fonctionnels" associés à une diminution de l'activité du CYP2D6. Le phénotype "métaboliseur intermédiaire" comporte le groupe de porteurs d'un seul allèle non fonctionnel. Par ailleurs, le CYP2D6 est un gène qui a été observé comme dupliqué chez certains patients (plus de 2 copies du gène sur le chromosome) ; cela entraîne une activité très élevée de l'enzyme, le sujet est alors classé comme "métaboliseur ultrarapide" (2 % des Occidentaux) [tableau III, p. 74].

Le CYP2C19 est aussi impliqué dans le métabolisme de nombreux antidépresseurs : l'imipramine, l'amitriptyline, le citalopram, la clomipramine, la nortriptyline, la sertraline, la venlafaxine et le

moclobémide (14), certains étant également métabolisés par le CYP2D6 (un même médicament peut être métabolisé par plusieurs enzymes). Comme pour le CYP2D6, on distingue également le groupe des métaboliseurs lents (3 % des Caucasiens européens, mais 20 % des sujets d'origine asiatique), les métaboliseurs ultrarapides (6 % des Européens) et la majorité de la population qualifiée de "métaboliseurs rapides" (figure) [8].

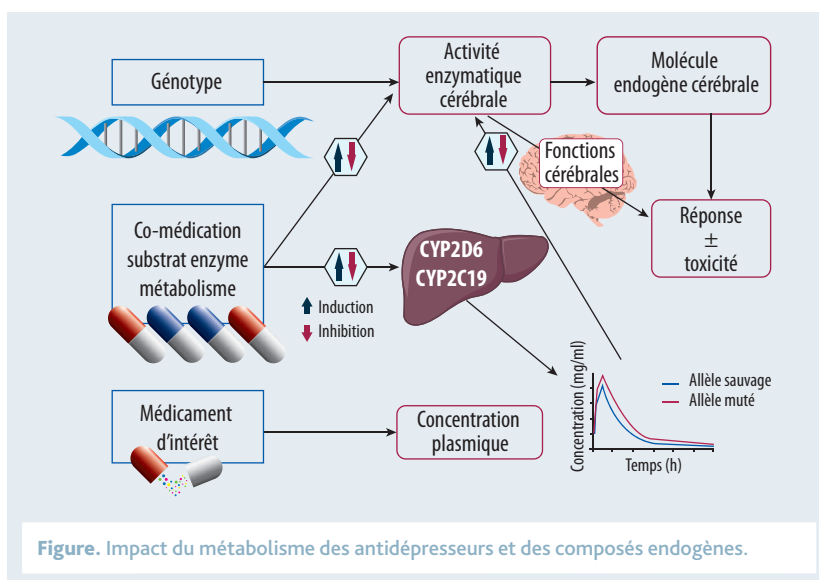
**Figure.** Impact du métabolisme des antidépresseurs et des composés endogènes.

Tableau III. Recommandations et propositions de réduction de dose des médicaments antidépresseurs imipraminiques en fonction des génotypes CYP2D6 et CYP2C19 (d'après [12, 18] et le Réseau national de pharmacogénétique [RNPGx]).

Phénotype	Implication	Recommandation	Niveau de recommandation
<i>Phénotype CYP2D6</i>			
Métaboliseur ultrarapide (MUR)	Métabolisme fortement augmenté Diminution des concentrations plasmatiques Risque d'échec thérapeutique	Éviter l'utilisation des antidépresseurs tricycliques par risque de perte d'efficacité Préférer la prescription d'antidépresseurs dont le métabolisme ne dépend pas du CYP2D6 En cas de maintien des antidépresseurs tricycliques, proposer : - une augmentation de la posologie à l'instauration du traitement - un recours au suivi thérapeutique pharmacologique pour adapter la posologie	Élevé
Métaboliseur rapide ou extensif (MR)	Métabolisme normal	Instaurer le traitement à la posologie standard recommandée	Élevé
Métaboliseur intermédiaire (MI)	Métabolisme partiellement réduit Augmentation des concentrations plasmatiques Augmentation de la probabilité des effets indésirables	Proposer : - une réduction de la posologie de 50 % à l'instauration du traitement - un recours au suivi thérapeutique pharmacologique pour adapter la posologie	Modéré
Métaboliseur lent (ML)	Métabolisme fortement réduit Augmentation des concentrations plasmatiques Augmentation de la probabilité des effets indésirables	Éviter l'utilisation des antidépresseurs tricycliques par risque de mauvaise tolérance Préférer la prescription d'antidépresseurs dont le métabolisme ne dépend pas du CYP2D6 En cas de maintien des antidépresseurs tricycliques, proposer : - une réduction de la posologie de 50 % à l'instauration du traitement - un recours au suivi thérapeutique pharmacologique pour adapter la posologie	Élevé
<i>Phénotype CYP2C19</i>			
Métaboliseur ultrarapide (MUR)	Métabolisme fortement augmenté	Préférer la prescription des antidépresseurs dont le métabolisme ne dépend pas du CYP2C19 En cas de maintien des antidépresseurs tricycliques, proposer un recours au suivi thérapeutique pharmacologique pour adapter la posologie	Optionnel
Métaboliseur extensif (MR)	Métabolisme normal	Instaurer le traitement à la posologie standard recommandée	Élevé
Métaboliseur intermédiaire (MI)	Métabolisme partiellement réduit	Instaurer le traitement à la posologie standard recommandée	Élevé
Métaboliseur lent (ML)	Métabolisme fortement réduit Augmentation des concentrations plasmatiques Augmentation de la probabilité des effets indésirables	Proposer une réduction de la posologie de 50 % à l'instauration du traitement et un recours au suivi thérapeutique pharmacologique pour adapter la posologie	Modéré

Pharmacogénétique des enzymes du métabolisme et variabilité de la réponse clinique

À ce jour, il n'existe pas de bon biomarqueur prédictif de la réponse clinique aux antidépresseurs. Les mesures des concentrations plasmatiques des antidépresseurs sont réalisées lors du suivi thérapeutique de certains patients dans l'indication "effet indésirable ou non-réponse"; c'est une aide à la prise en

charge, mais ce test n'est pas prédictif d'une bonne réponse aux traitements. Il permet d'évaluer l'observance ou de mieux diagnostiquer des surdosages dus à des interactions médicamenteuses assez fréquentes chez les patients polymédicamentés (15, 19). Les tests de pharmacogénétique ne doivent pas être systématiquement prescrits, mais ils sont reconnus comme étant très utiles lorsque le clinicien observe un manque d'efficacité, des effets indésirables, des besoins de dose importante ou des concentrations plasmatiques inhabituelles de médicaments (15). Par ailleurs, de nombreuses études ont montré que

les métaboliseurs lents du CYP2D6 ont des concentrations plasmatiques 2 à 10 fois plus élevées du fait d'une élimination hépatique ralentie et sont plus à risque de causer des effets indésirables graves (hypotension, allongement du QT, effets extrapyramidaux), en particulier avec les imipraminiques (20), mais aussi avec les autres antidépresseurs, puisque la Food and Drug Administration a modifié récemment plusieurs RCP d'antidépresseurs (paroxétine, escitalopram) en ajoutant un "warning" et une mention spéciale concernant les patients à risque d'allongement du QT, ce qui implique les patients métaboliseurs lents et ceux recevant des inhibiteurs de ces enzymes (21). Les patients peuvent être porteurs du génotype conduisant à un phénotype métaboliseur lent, mais, récemment, plusieurs études ont aussi mis en évidence l'importance du phénomène dit de "phénoconversion", qui se définit comme la transformation de la capacité métabolique d'un sujet métaboliseur rapide ou métaboliseur intermédiaire vers le phénotype métaboliseur lent du fait de la prise concomitante d'un inhibiteur du CYP2D6 ou du CYP2C19 (22). Ainsi, les sujets ayant un phénotype métaboliseur lent sont aussi décrits comme étant plus à risque de mauvaise observance, d'une moins bonne amélioration clinique, et leur traitement doit être changé plus fréquemment en raison d'une mauvaise tolérance. Plusieurs études décrivent des augmentations importantes de concentrations en antidépresseurs les plus fréquemment prescrits (paroxétine, fluoxétine, escitalopram) chez des métaboliseurs lents comparativement à des métaboliseurs rapides (19, 23). De même, avec la venlafaxine, les concentrations sont 7 fois plus élevées chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 (24), et des événements cardiotoxiques ont été rapportés (9, 25). Les métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6 ont des concentrations plasmatiques 1,5 à 3 fois plus basses en raison d'une élimination hépatique accélérée et sont de ce fait plus fréquemment qualifiés de non-répondeurs (26) ou résistants aux antidépresseurs (27). Ils nécessitent des doses plus élevées et changent plus fréquemment de traitement antidépresseur (28). Parmi les cas de suicide, on trouve plus de métaboliseurs ultrarapides que chez les patients décédés de cause naturelle (29). La fréquence du suicide est plus importante chez les métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6, probablement du fait de concentrations d'antidépresseurs plus faibles et donc d'inefficacité thérapeutique. Cependant, il est aussi possible que l'élévation du risque de suicide puisse être en partie liée à des effets endogènes du CYP2D6 cérébral : une étude a montré

que les génotypes du CYP2D6 étaient associés à des débits sanguins cérébraux différents chez des sujets sains (30). Des neurotransmetteurs, comme la 5-méthoxytryptamine (5-MT), qui participent à la régénération de la sérotonine, sont bien identifiés comme étant métabolisés par le CYP2D6, également exprimé dans le cerveau (31).

Les conséquences en termes de concentrations plasmatiques sont superposables à celles du CYP2D6 en ce qui concerne les métaboliseurs lents. En revanche, les conséquences pharmacocinétiques chez les métaboliseurs ultrarapides du CYP2C19 sont moins importantes (32). À titre d'exemple, chez les métaboliseurs lents du CYP2C19, les concentrations plasmatiques d'escitalopram sont 5 fois plus élevées et, chez les métaboliseurs ultrarapides du CYP2C19, réduites de moitié (33). Cependant, même si la génétique du CYP2C19 influe sur les concentrations de citalopram, l'étude STAR*D (n = 1953) n'a pu mettre en évidence de relation entre les génotypes de CYP et la réponse ou la tolérance au citalopram (34).

Une des explications de la fréquente absence d'association entre génotype et réponse clinique, alors que les concentrations d'antidépresseurs sont parfois très différentes, est que les métabolites des antidépresseurs sont très souvent aussi actifs que le produit parent. L'effet clinique est donc la résultante de la somme du produit parent et de ses métabolites, qui reste souvent comparable quel que soit le génotype.

Pharmacogénétique des gènes impliqués dans la pharmacodynamie des antidépresseurs

De nombreux polymorphismes génétiques ont été étudiés comme source potentielle de variabilité interindividuelle de la réponse pharmacodynamique aux antidépresseurs. Cependant, du fait de la complexité phénotypique de la pathologie dépressive, de la difficulté d'évaluer les concentrations cérébrales, et des résultats le plus souvent négatifs, il n'y a pas de recommandation de détection de routine de ces polymorphismes génétiques dans les RCP des antidépresseurs à ce jour.

Les 2 gènes les plus étudiés ont été le transporteur de la sérotonine 5-HTT (gène SLC6A4) et le transporteur de la noradrénaline NET (gène SLC6A2), qui sont les cibles privilégiées de la plupart des antidépresseurs (35) [tableau II, p. 73]. Un polymorphisme situé dans le promoteur dans

le SLC6A4 (transporteur de la recapture de la sérotonine) de type insertion/délétion (5-HTTLPR) a été très étudié dans différentes études d'associations en psychiatrie (36, 37). Cette variation génétique entraîne un promoteur de taille longue (*l*) et un autre de taille courte (*s* pour *small*), ce dernier provoquant une baisse d'un facteur 2 de l'expression du gène (3). Ce polymorphisme 5-HTTLPR a été proposé en l'absence de tout médicament comme un facteur de risque de dépression (38), mais dont l'effet dans une méta-analyse bien conduite n'a pu être confirmé (39). Plusieurs articles ont étudié la relation entre la réponse aux antidépresseurs et le polymorphisme 5-HTTLPR (35, 40), mais avec des résultats discordants aboutissant à des méta-analyses négatives (41). Si un effet de ce polymorphisme existe sur la réponse aux antidépresseurs, il est probablement mineur, et doit s'associer à l'effet d'autres polymorphismes génétiques et à d'autres facteurs pour avoir une conséquence clinique.

Les transporteurs de médicaments ont aussi été analysés. On décrit 2 groupes : des transporteurs d'efflux, dont le chef de file a été la P-glycoprotéine (P-gp, codée par le gène ABCB1), mais aussi un autre transporteur BCRP, qui font ressortir le médicament de la cellule, et des transporteurs d'influx (OATP, OCT), qui participent à l'entrée active du médicament dans la cellule. Du fait de la forte expression de ces transporteurs d'efflux, comme la P-gp au niveau de la barrière hémato-encéphalique, et du fait de l'expression et de l'activité variable de certains transporteurs, de nombreuses études cliniques ont cherché à mettre en évidence une association entre réponse aux antidépresseurs et polymorphisme génétique notamment, avec ABCB1. Un certain espoir avait été placé dans un polymorphisme d'ABCB1, qui a été démontré comme étant associé à la résistance aux antiépileptiques (42) ; de nombreuses études d'associations menées avec les transporteurs ont montré des effets sur les concentrations plasmatiques des antidépresseurs, mais aussi des résultats contradictoires (43-46) quant à l'effet sur l'efficacité ou la résistance aux antidépresseurs. Ainsi, à ce jour, ces résultats n'ont pas permis de conclure à l'intérêt d'utiliser ces tests de génotypage en routine. Après les cibles des médicaments (transporteurs et récepteurs de monoamines), les voies de transduction du signal ont été testées. Les travaux s'orientent aussi sur les gènes de l'axe corticotrope et, depuis plus récemment, sur ceux impliqués dans la neurogenèse (BDNF, NTRK2...). Même si plusieurs analyses d'associations avec des études génome entier (GWAS) ont été pratiquées

sur de grandes cohortes de patients traités par antidépresseurs (comme STAR*D et GENDEP), après correction statistique pour comparaisons multiples, aucun polymorphisme parmi des centaines de milliers testés sur ces puces SNP (GWAS) n'a pu être associé à la réponse aux antidépresseurs (47). D'autres études utilisant une autre méthodologie technique, notamment avec des approches NGS "exome" permettant des analyses plus exhaustives de ces gènes, sont en cours. Des études cliniques de cohortes incluant des patients traités dans "la vraie vie", bien phénotypés quant à leur maladie et leur réponse, sont nécessaires. Ces nouvelles études permettront peut-être d'améliorer les prescriptions par une analyse multigénique, comme dans le domaine du cancer, la combinaison de plusieurs variants et l'utilisation d'un algorithme propre aux antidépresseurs, avec une prise en compte des interactions médicamenteuses.

Modalités pratiques de réalisation

Les tests de pharmacogénétique sont réalisés sur de l'ADN extrait d'un prélèvement de sang ou de salive à n'importe quel moment de la journée. Ils sont une aide facile, rapide pour mieux prendre en compte les capacités métaboliques du patient et essayer d'optimiser sa prise en charge thérapeutique lors de la survenue d'effets indésirables ou de résistance aux traitements (75). Même si les tests pharmacogénétiques actuellement utilisés ne sont pas suffisamment sensibles pour prédire l'efficacité des traitements, des études prospectives plus larges avec l'utilisation de nouvelles approches de séquençage offriront probablement la possibilité d'améliorer cela en permettant une analyse plus exhaustive des polymorphismes génétiques rares de différents gènes impliqués dans la réponse pharmacocinétique et pharmacodynamique. En effet, très récemment, E.J. Berm et al. ont mis en évidence, dans une étude de pharmaco-économie portant uniquement sur l'analyse du CYP2D6 en routine chez des patients âgés traités par nortriptyline, l'intérêt économique de ces tests si leur coût était inférieur à 40 euros (48).

Avec la diminution des coûts des analyses génétiques, et quelques études pharmaco-économiques, encore trop peu nombreuses, montrant l'intérêt pour la prise en charge des patients des tests pharmacogénétiques comme ceux du CYP2D6 et CYP2C19, dans le domaine de la psychiatrie, une nouvelle ère se profile.

Même si de nombreuses études réalisées sur des grandes populations de patients traités par différentes molécules n'ont pas apporté les résultats attendus, cela a permis de mettre en évidence qu'une autre méthodologie devrait être adoptée. Ces études ont cependant permis de conforter l'idée que la réponse

aux antidépresseurs est un phénomène multifactoriel et multigénique. L'utilisation d'algorithmes couplés à des nouvelles techniques de séquençage va nous permettre, dans le futur, de mieux appréhender, plus précocement, la mauvaise réponse et la résistance aux médicaments antidépresseurs. ■

C. Verstuyft déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Les coauteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références bibliographiques

- Zhong W, Maradit-Kremers H, St Sauver JL et al. Age and sex patterns of drug prescribing in a defined American population. *Mayo Clin Proc* 2013;88(7):697-707.
- Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev* 2006;58(3):521-90.
- Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004;9(5):442-73.
- Frank E, Prien RF, Jarrett RB et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(9):851-5.
- Corruble E, Gueffi JD. Does increasing dose improve efficacy in patients with poor antidepressant response: a review. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(5):343-8.
- Tansey KE, Guipponi M, Hu X et al. Contribution of common genetic variants to antidepressant response. *Biol Psychiatry* 2013;73:679-82.
- <http://www.pharmgkb.org/view/>
- Quaranta S, Dupouey J, Colle R, Verstuyft C. Pharmacogénétique des médicaments antidépresseurs : état des connaissances et des pratiques - recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPcGx). *Thérapie* 2017 Jan 3 [E-pub ahead of print].
- de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics* 2006;47(1):75-85.
- Colle R, Deflesselle E, Martin S et al. BDNF/TRKB/P75NTR polymorphisms and their consequences on antidepressant efficacy in depressed patients. *Pharmacogenomics* 2015;16(9):997-1013.
- Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev* 2006;58(3):521-90.
- Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 2015;98(2):127-34.
- Picard N, Boyer JC, Etienne-Grimaldi MC, Barin-Le Guellec C, Thomas F, Loriot MA, le Réseau national de pharmacogénétique (RNPcGx). Traitements personnalisés grâce à la pharmacogénétique : niveaux de preuve et recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPcGx). *Thérapie* 2017 Jan 3 [E-pub ahead of print].
- Bertilsson L. Metabolism of antidepressant and neuroleptic drugs by cytochrome p450s: clinical and interethnic aspects. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82(5):606-9.
- de Leon J, Spina E. What is needed to incorporate clinical pharmacogenetic tests into the practice of psychopharmacotherapy? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9(3):351-4.
- Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004;9(5):442-73.
- Gressier F, Verstuyft C, Hardy P, Becquemont L, Corruble E. Response to CYP2D6 substrate antidepressants is predicted by a CYP2D6 composite phenotype based on genotype and comedication with CYP2D6 inhibitors. *J Neural Transm (Vienna)* 2015;122(1):35-42.
- de Leon J. Incorporating pharmacogenetics into clinical practice: reality of a new tool in psychiatry. *Current issues in clinical implementation. CNS Spectr* 2006;11(3 Suppl. 3):8-12.
- Crettol S, de Leon J, Hiemke C, Eap CB. Pharmacogenomics in psychiatry: from therapeutic drug monitoring to genomic medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95(3):254-7.
- Becquemont L. Pharmacogenomics of adverse drug reactions: practical applications and perspectives. *Pharmacogenomics* 2009;10(6):961-9.
- Administration. UfaD. Prozac (fluoxetine hydrochloride) delayed release capsules detailed view: safety labelling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). US Food & Drug Administration website. <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>
- Preskorn SH, Kane CP, Lobello K et al. Cytochrome P450 2D6 phenocopy is common in patients being treated for depression: implications for personalized medicine. *J Clin Psychiatry* 2013;74(6):614-21.
- Charlier C, Broly F, Lhermitte M, Pinto E, Anseau M, Plomteux G. Polymorphisms in the CYP 2D6 gene: association with plasma concentrations of fluoxetine and paroxetine. *Ther Drug Monit* 2003;25(6):738-42.
- Hermann M, Hendset M, Fosaas K, Hjerpset M, Refsum H. Serum concentrations of venlafaxine and its metabolites O-desmethylvenlafaxine and N-desmethylvenlafaxine in heterozygous carriers of the CYP2D6*3, *4 or *5 allele. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(5):483-7.
- Shams ME, Arneith B, Hiemke C et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther* 2006;31(5):493-502.
- Bijl MJ, van Schaik RH, Lammers LA et al. The CYP2D6*4 polymorphism affects breast cancer survival in tamoxifen users. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118(1):125-30.
- Kawanishi C, Lundgren S, Agren H, Bertilsson L. Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse. A pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59(11):803-7.
- Bijl MJ, Visser LE, Hofman A et al. Influence of the CYP2D6*4 polymorphism on dose, switching and discontinuation of antidepressants. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(4):558-64.
- Zackrisson AL, Lindblom B, Ahlner J. High frequency of occurrence of CYP2D6 gene duplication/multiduplication indicating ultrarapid metabolism among suicide cases. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88(3):354-9.
- Kirchheiner J, Seeringer A, Godoy AL et al. CYP2D6 in the brain: genotype effects on resting brain perfusion. *Mol Psychiatry* 2011;16(3):237, 333-41.
- Yu AM, Idle JR, Herraiz T, Küpfer A, Gonzalez FJ. Screening for endogenous substrates reveals that CYP2D6 is a 5-methoxyindolethylamine O-demethylase. *Pharmacogenetics* 2003;13(6):307-19.
- Schenck PW, van Vliet M, Mathot RA et al. The CYP2C19*17 genotype is associated with lower imipramine plasma concentrations in a large group of depressed patients. *Pharmacogenomics* 2009;10(3):219-25.
- Rudberg I, Mohebi B, Hermann M, Refsum H, Molden E. Impact of the ultrarapid CYP2C19*17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(2):322-7.
- Peters EJ, Slager SL, Kraft JB et al. Pharmacokinetic genes do not influence response or tolerance to citalopram in the STAR*D sample. *PLoS One* 2008;3(4):e1872.
- Kim H, Lim SW, Kim S et al. Monoamine transporter gene polymorphisms and antidepressant response in Koreans with late-life depression. *JAMA* 2006;296(13):1609-18.
- Gressier F, Bouaziz E, Verstuyft C, Hardy P, Becquemont L, Corruble E. 5-HTTLPR modulates antidepressant efficacy in depressed women. *Psychiatr Genet* 2009;19(4):195-200.
- Gressier F, Trabado S, Verstuyft C et al. Thyroid-stimulating hormone, 5-HTTLPR genotype, and antidepressant response in depressed women. *Psychiatr Genet* 2011;21(5):253-6.
- Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 2005;8(6):828-34.
- Risch N, Herrell R, Lehner T et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301(23):2462-71.
- Keers R, Uher R, Huezio-Diaz P et al. Interaction between serotonin transporter gene variants and life events predicts response to antidepressants in the GENDEP project. *Pharmacogenomics* 2011;11(2):138-45.
- Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2010;15(5):473-500.
- Siddiqui A, Kerb R, Weale ME et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med* 2003;348(15):1442-8.
- Menu P, Gressier F, Verstuyft C, Hardy P, Becquemont L, Corruble E. Antidepressants and ABCB1 gene C3435T functional polymorphism: a naturalistic study. *Neuropsychobiology* 2010;62(3):193-7.
- Leschziner GD, Andrew T, Pirmohamed M, Johnson MR. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research. *Pharmacogenomics* 2007;7(3):154-79.
- Peters EJ, Reus V, Hamilton SP. The ABCB1 transporter gene and antidepressant response. *F1000 Biol Rep* 2009;1:23.
- Uhr M, Tontsch A, Namendorf C et al. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron* 2008;57(2):203-9.
- Laje G, McMahon FJ. Genome-wide association studies of antidepressant outcome: a brief review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35(7):1553-7.
- Berm EJ, Gout-Zwart JJ, Luttjeboer J, Wilffert B, Postma MJ. A model based cost-effectiveness analysis of routine genotyping for CYP2D6 among older, depressed inpatients starting nortriptyline pharmacotherapy. *PLoS One* 2016;11(12):e0169065.