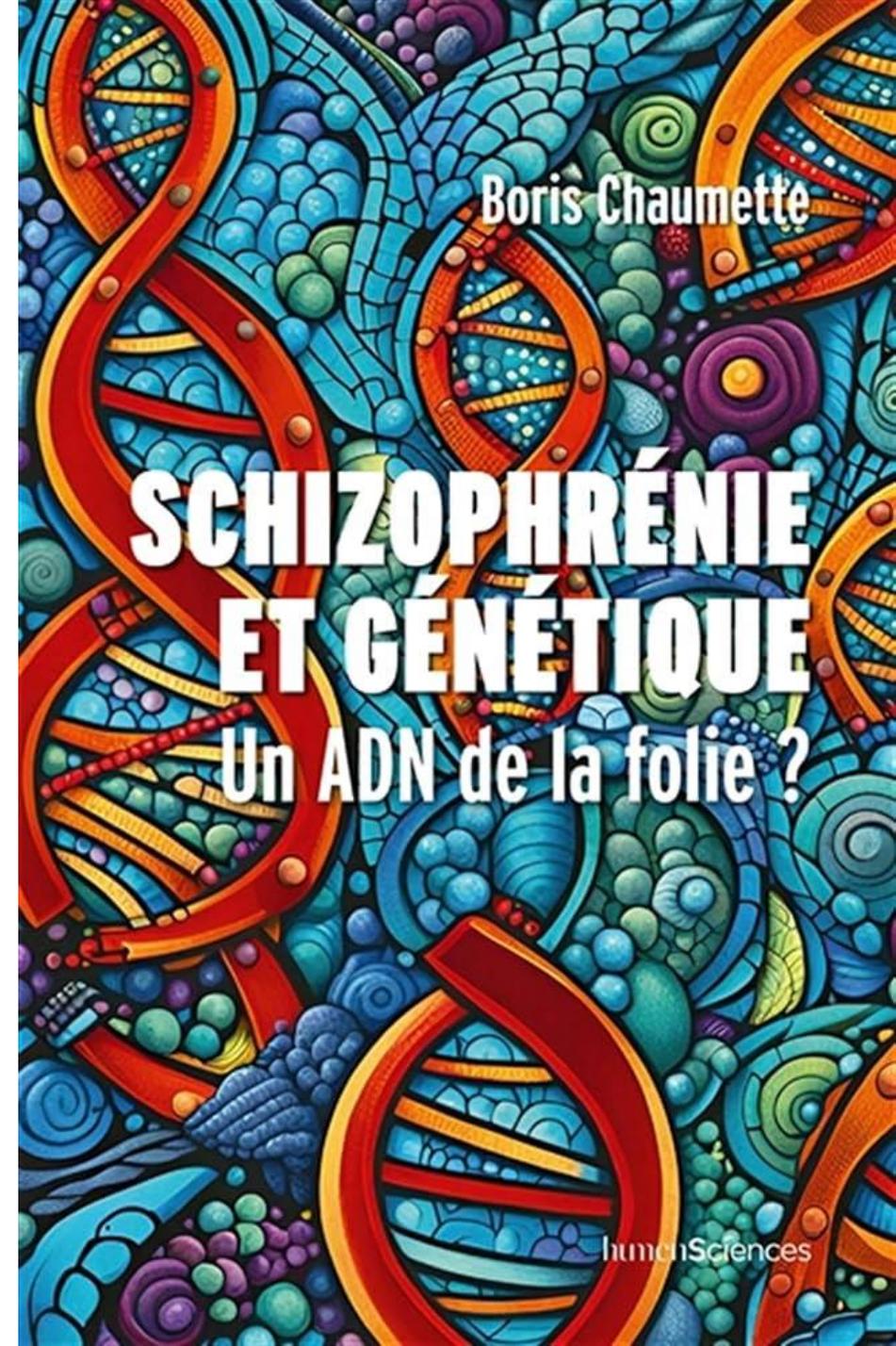
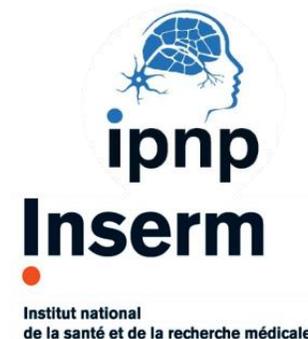
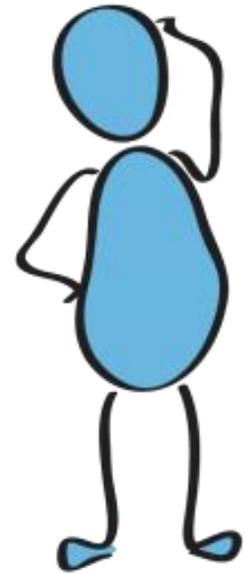


Introduction

génétique, pharmacogénétique, traitements

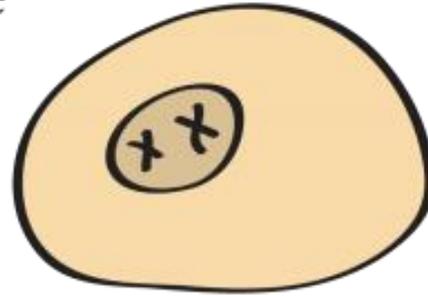
Dr Boris Chaumette





Humain

Chaque humain est constitué de milliards de cellules.



Cellule + Noyau

Chaque cellule possède un noyau.



Le noyau est le cerveau de la cellule.



Paire de chromosomes

Le noyau contient 23 paires de chromosomes.

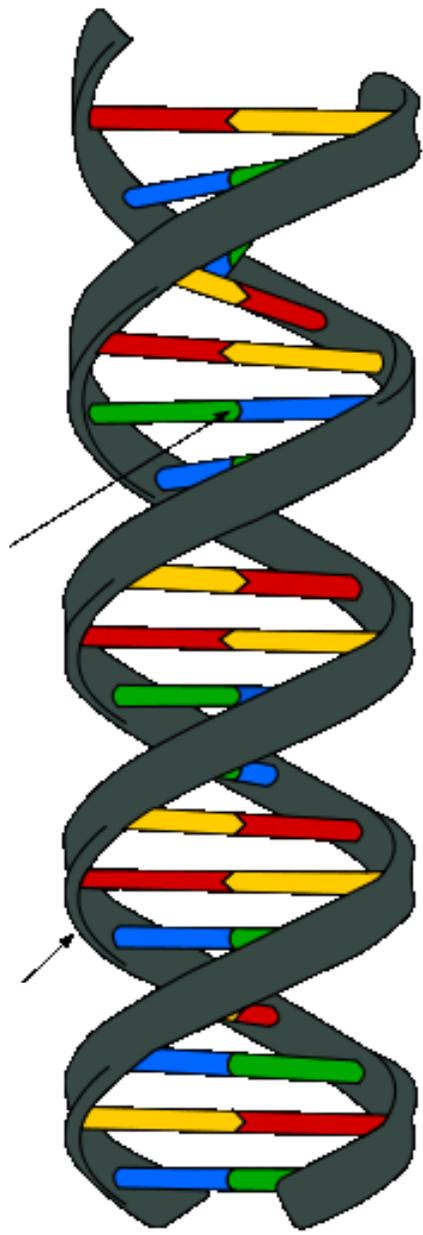


Molécule d'ADN

L'ADN est une longue molécule en forme de spirale.



Chaque chromosome est une longue molécule d'ADN.

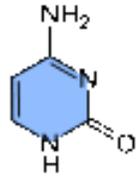


Une paire de base
(nucléotide)

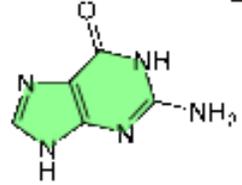
Structure en
double hélice

DNA
Deoxyribonucleic acid

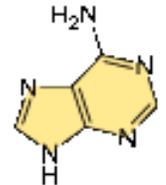
Cytosine **C**



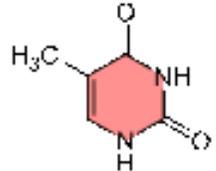
Guanine **G**



Adenine **A**



Thymine **T**



Nucleobases
of DNA

Quelques chiffres :

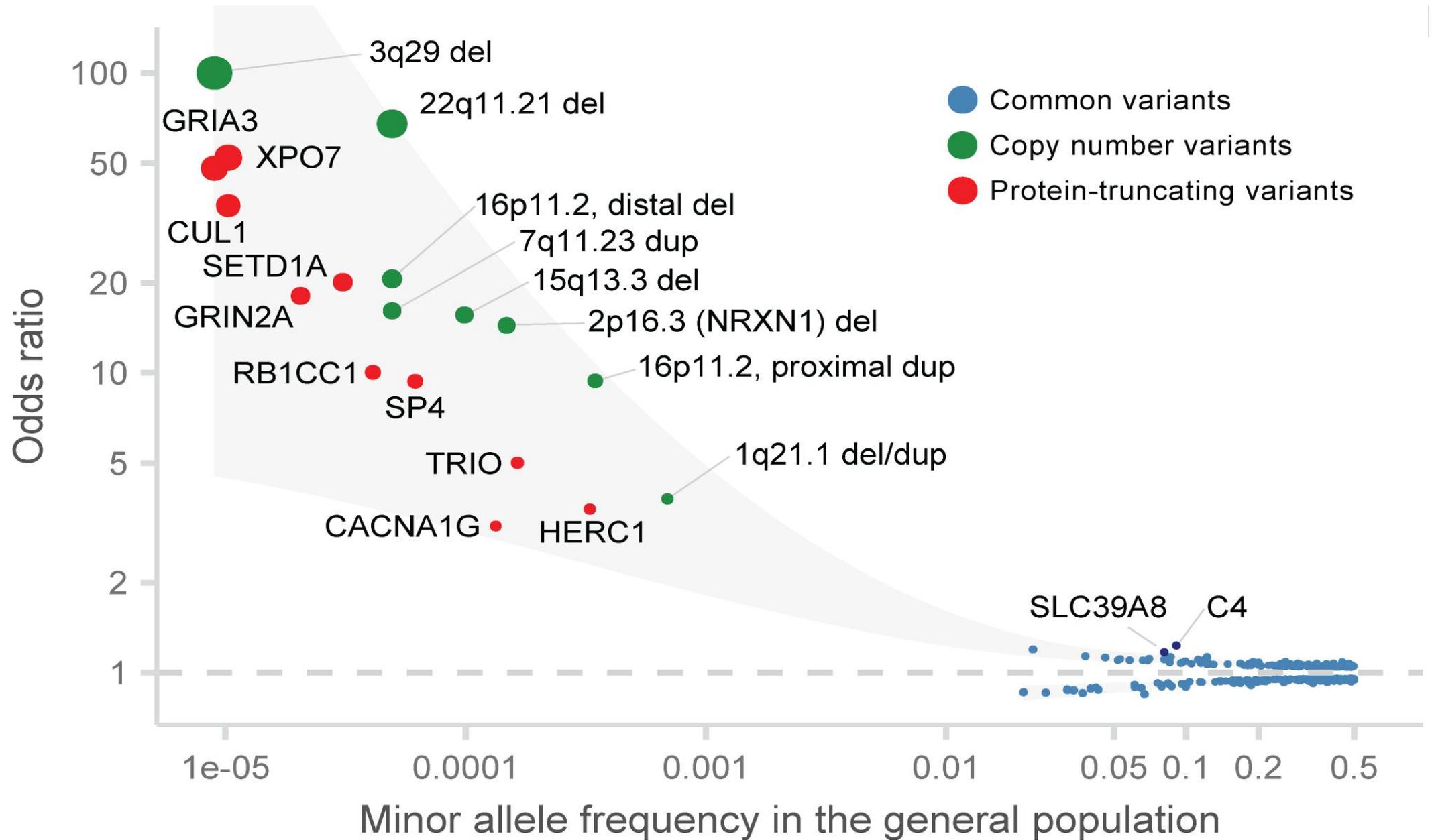
Chaque cellule contient environ
2 mètres d'ADN.

L'ensemble du génome contient
6,4 milliards de nucléotides.

Les gènes représentent moins
de 2% du génome.

On estime qu'il y a environ
25 000 gènes chez l'Homme.

Architecture génétique de la schizophrénie



Porté par : DefiScience/AnDDI-Rare

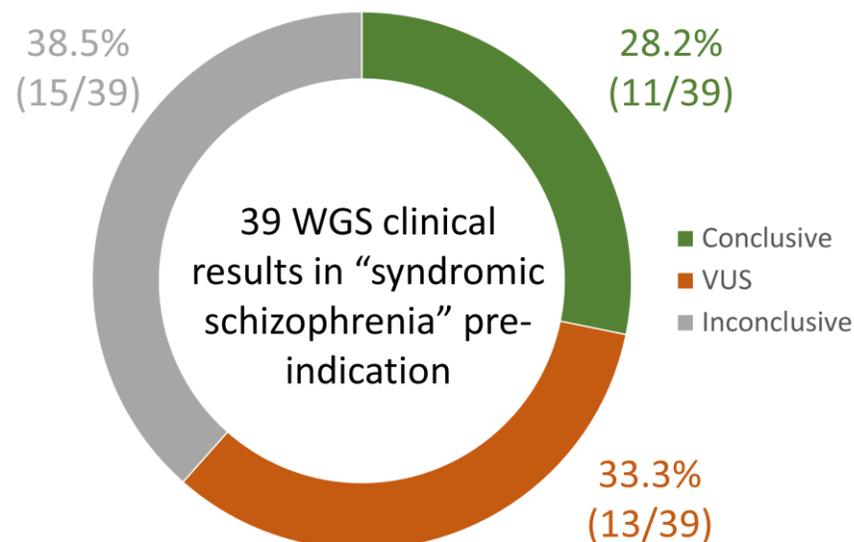
Référents :

Clinicien(s) : Boris Chaumette (SeqOIA), Romain Rey (AURAGEN)

Biologiste(s) : Thierry Bienvenu (SeqOIA), Gaetan Lesca (AURAGEN)

PRÉSENTATION

Cette nouvelle pré-indication est le regroupement d'une pré-indication déjà existante « Schizophrénie syndromique » et d'une nouvelle pré-indication sur les troubles bipolaires. Cette préindication de séquençage à très haut débit (STHD) vise à identifier des maladies génétiques rares chez des personnes mineures ou majeures, atteintes de troubles psychiatriques majeurs, notamment dans les formes précoces, neurodéveloppementales, neurodégénératives, atypiques ou résistantes.

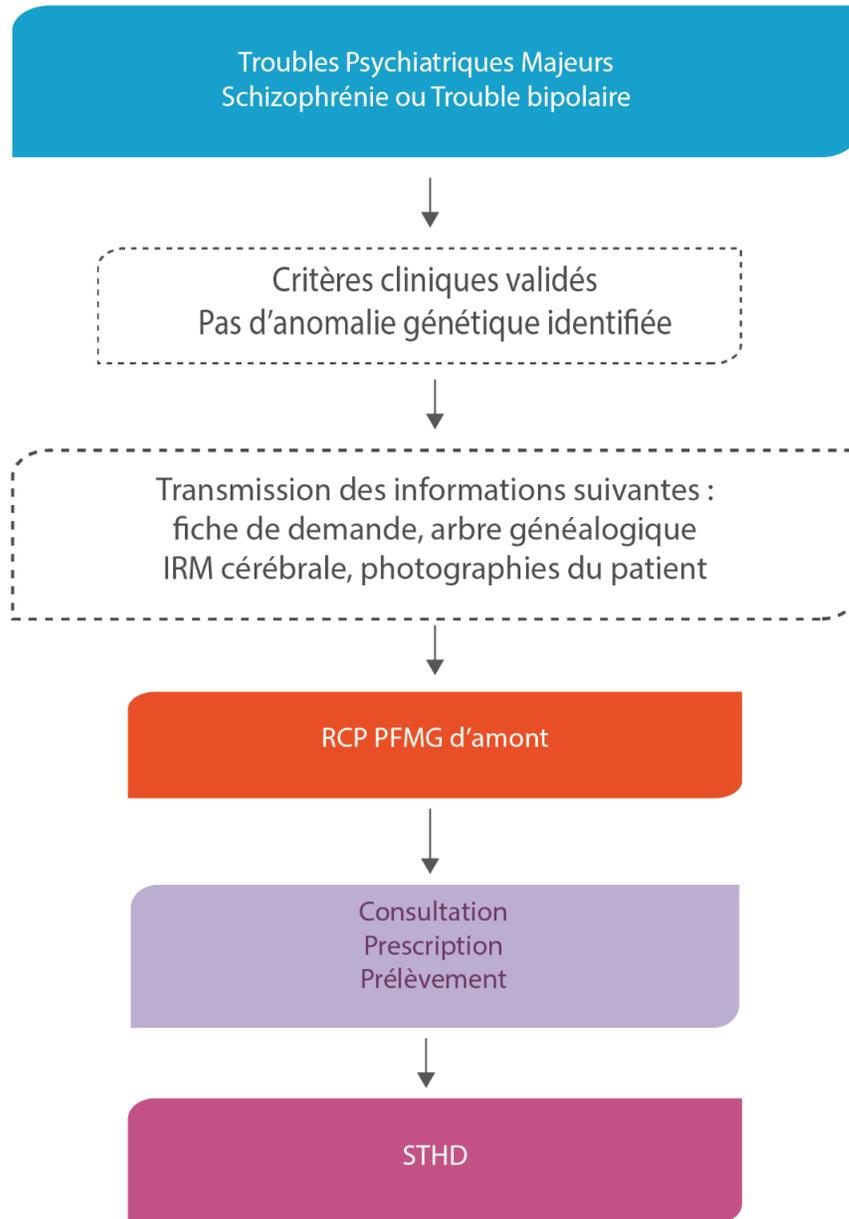


CRITÈRES AVANT D'ENVISAGER UNE DISCUSSION EN RCP

- Age de début précoce
- Résistance au traitement
- Effet indésirable précoce et important des traitements
- Trouble neurodéveloppemental associé (par exemple : trouble du spectre de l'autisme, trouble du développement intellectuel, trouble des apprentissages, scolarité spécialisée...)
- Troubles cognitifs ou moteurs en faveur d'une origine neurodégénérative (par exemple : déclin des fonctions exécutives ou mnésiques à un âge précoce)
- Dysmorphie ou maladie organique faisant évoquer une origine génétique (par exemple : épilepsie mal stabilisée, cardiopathie associée...)
- Antécédents familiaux de troubles psychiatriques ou cas isolé au sein de la famille
- Présentation atypique du trouble (par exemple : hallucinations visuelles, confusion, catatonie...)

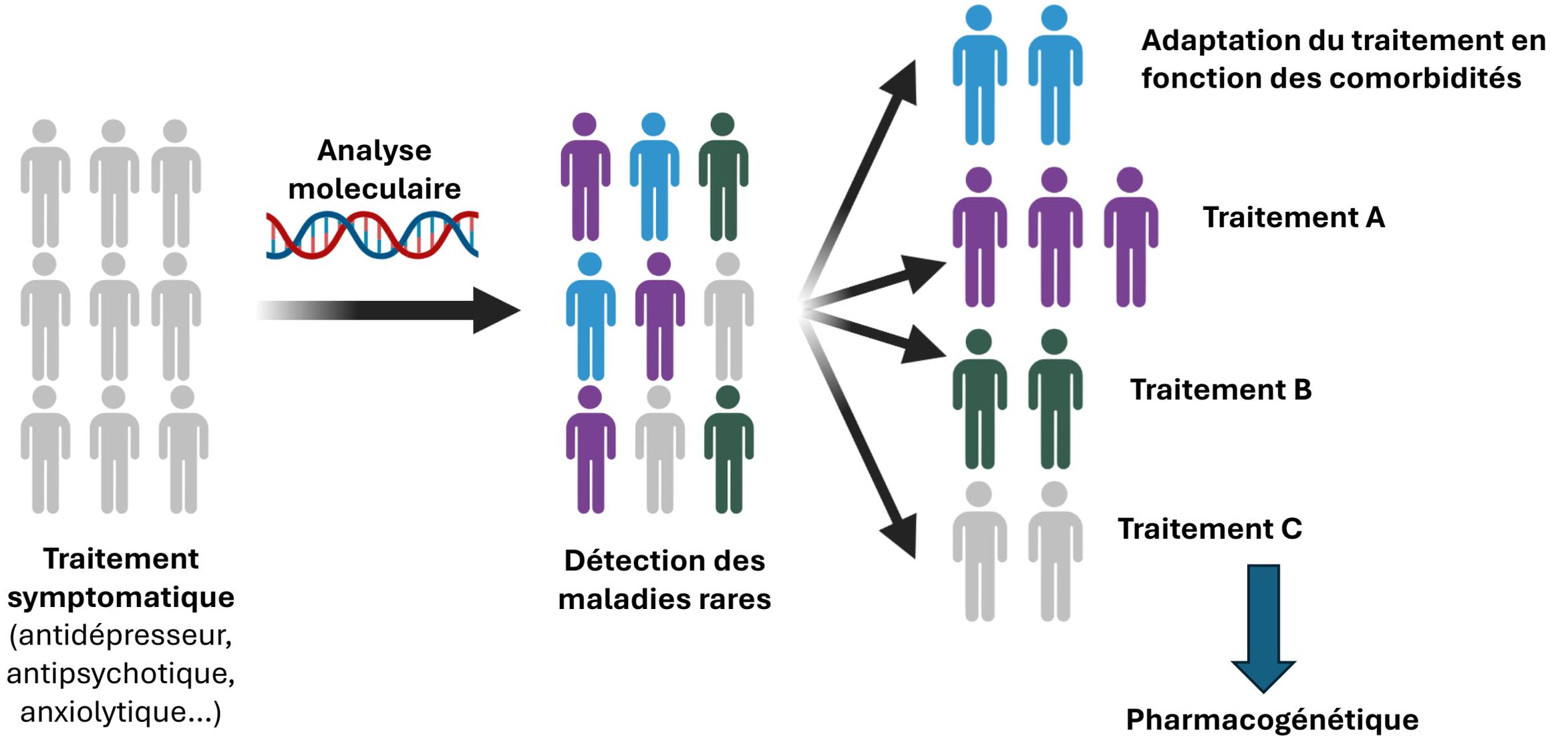
Informations à transmettre à la RCP

- Il est obligatoire de remplir [la feuille de demande](#) incluant les aspects neurodéveloppementaux, les antécédents médicaux, l'âge de début, le résumé du bilan neuropsychologique...
- La transmission d'un arbre généalogique est obligatoire.
- Il est nécessaire de réaliser une IRM cérébrale, idéalement avant la demande et de transmettre les résultats.
- La transmission des photographies de face et de profil ainsi que des mains et des pieds sont conseillées.

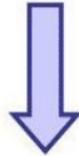


-  RCP-FMG : Réunion de concertation pluridisciplinaire du PFMG
-  RCP-FMG de prescription déclarée au laboratoire **FMG SeqOIA**
-  RCP-FMG de prescription déclarée au laboratoire **FMG AURAGEN**

Vers une médecine de précision en psychiatrie



Pharmacodynamie



Action
du médicament sur
l'organisme

Pharmacocinétique



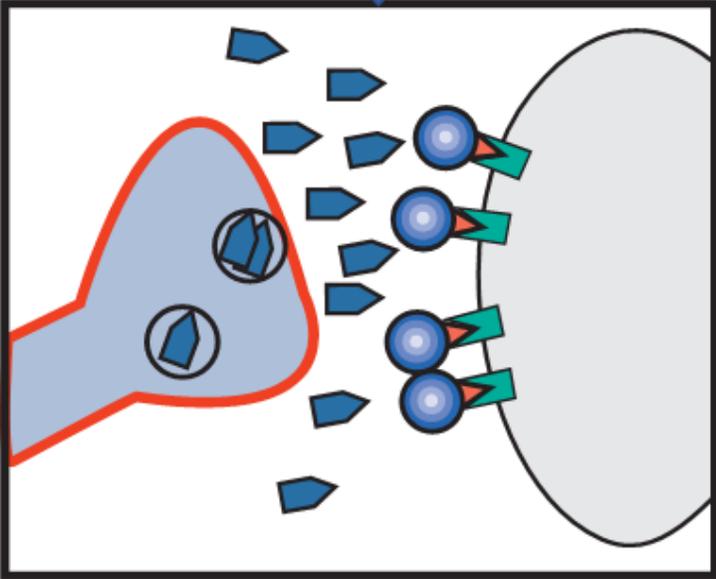
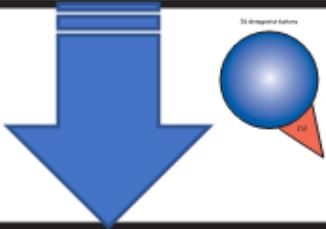
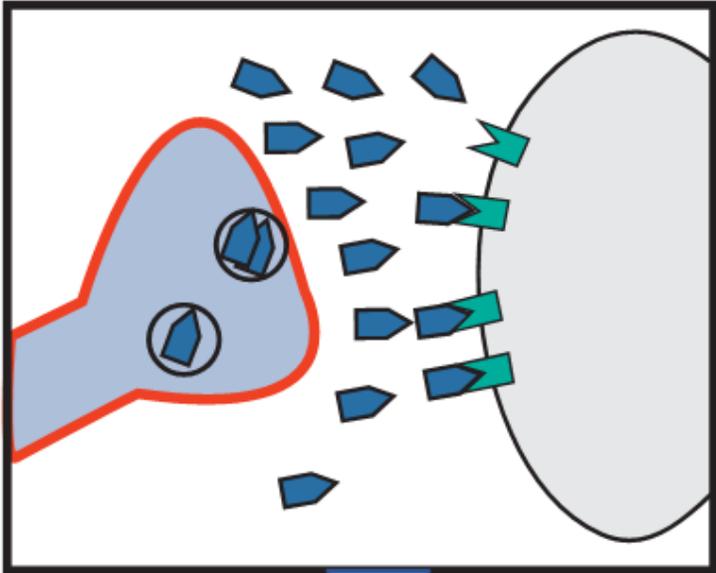
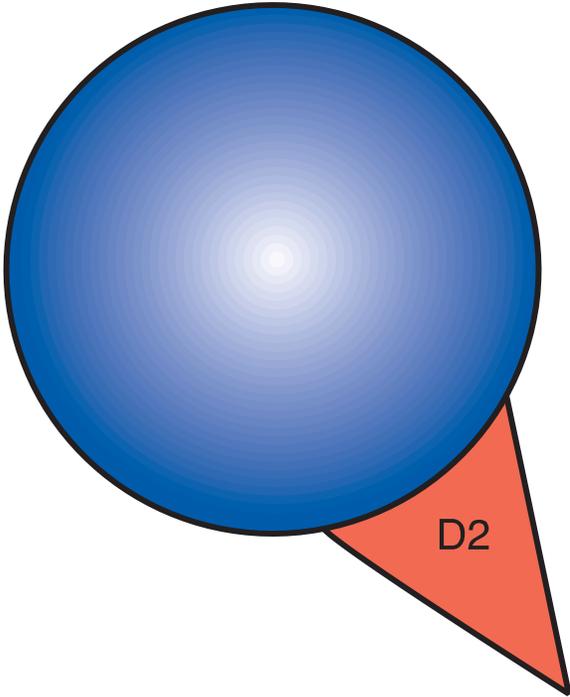
Action
de l'organisme sur
le médicament

La pharmacodynamie peut expliquer qu'un patient soit répondeur ou non à un traitement (on ne cible pas les voies impliquées dans la physiopathologie de son trouble).

La pharmacocinétique peut expliquer pourquoi la posologie prescrite est insuffisante ou trop élevée pour un patient donné (métaboliseur rapide ou métaboliseur lent).

Antipsychotiques

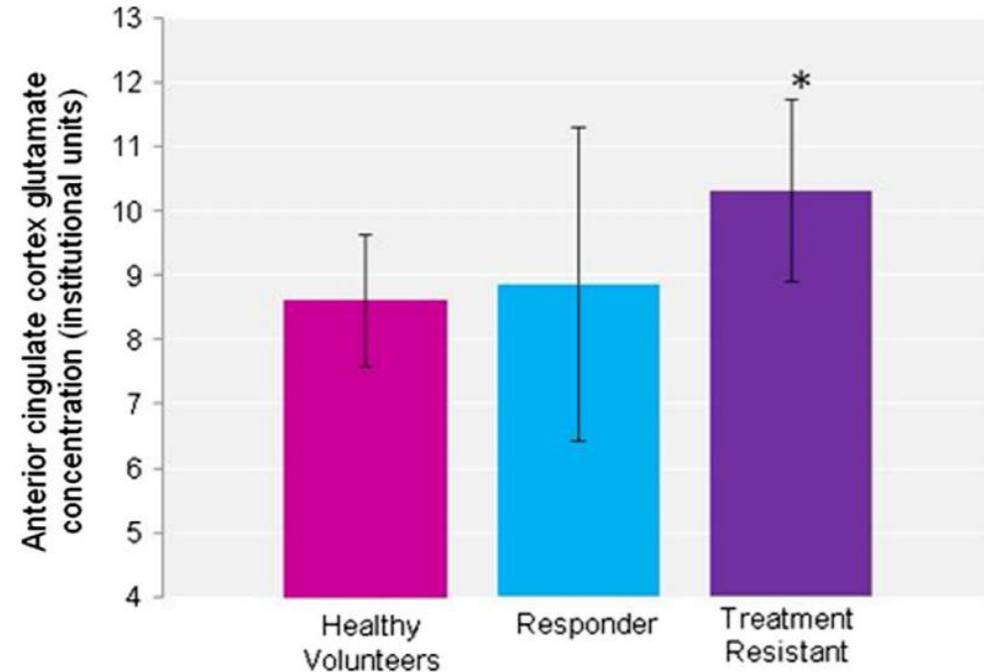
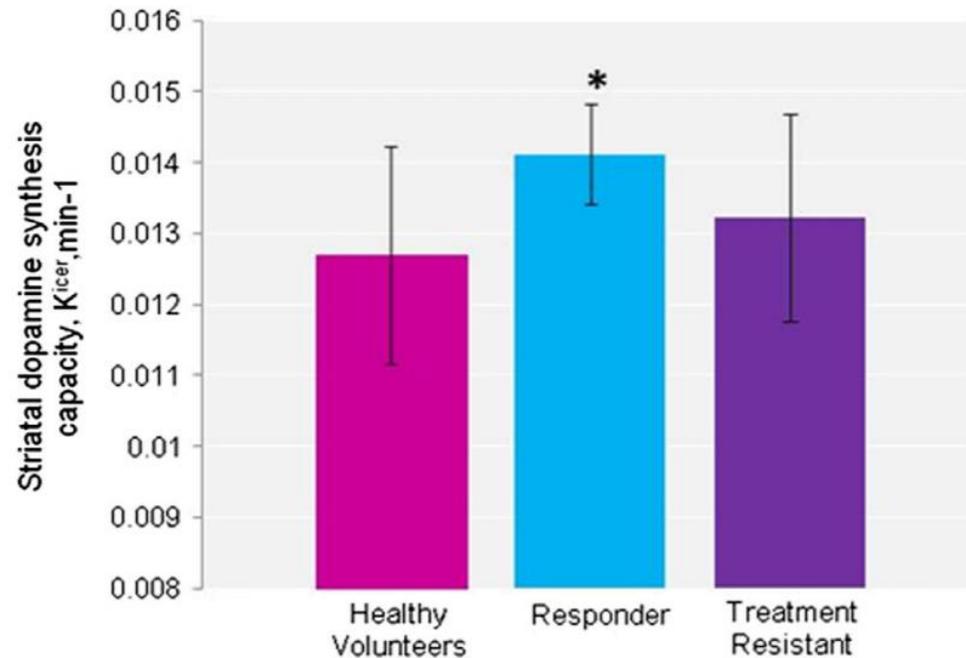
Action sur le récepteur dopaminergique D2



Résistance ou mauvaise cible ?

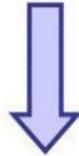
Un même trouble pourrait correspondre à différentes physiopathologies

- Certains patients présentant une schizophrénie résistante auraient un fonctionnement dopaminergique normal mais présenteraient des niveaux élevés de glutamate
- Administrer des antipsychotiques chez ces patients induirait des effets secondaires sans bénéfice clinique



Etude en TEP 18F-DOPA et 1 H-MRS pour mesurer le fonctionnement dopaminergique et glutamatergique chez des sujets sains, des patients atteints de schizophrénie et répondant au traitement et des patients atteints de schizophrénie résistante.

Pharmacodynamie



Action
du médicament sur
l'organisme

Pharmacocinétique

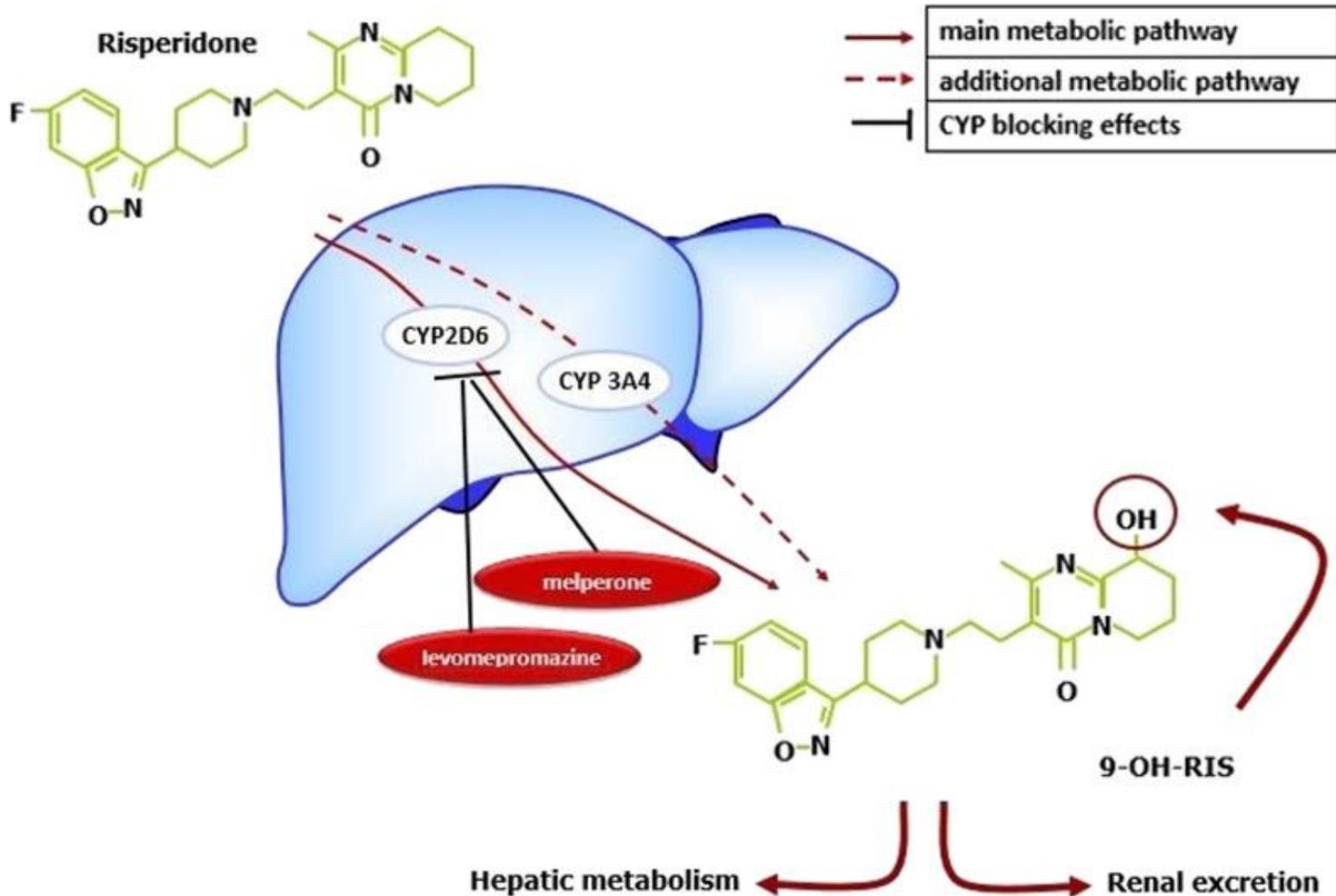


Action
de l'organisme sur
le médicament

La pharmacodynamie peut expliquer qu'un patient soit répondeur ou non à un traitement (on ne cible pas les voies impliquées dans la physiopathologie de son trouble).

La pharmacocinétique peut expliquer pourquoi la posologie prescrite est insuffisante ou trop élevée pour un patient donné (métaboliseur rapide ou métaboliseur lent).

Pharmacocinétique



Interaction avec d'autres molécules et avec l'alimentation, le tabac...

Variabilité individuelle du fait de polymorphismes génétiques, du fonction des reins, du foie, de l'âge, du sexe...

Intérêt du dosage des taux plasmatiques

Original Investigation | Psychiatry

Effectiveness of Genotype-Specific Tricyclic Antidepressant Dosing in Patients With Major Depressive Disorder

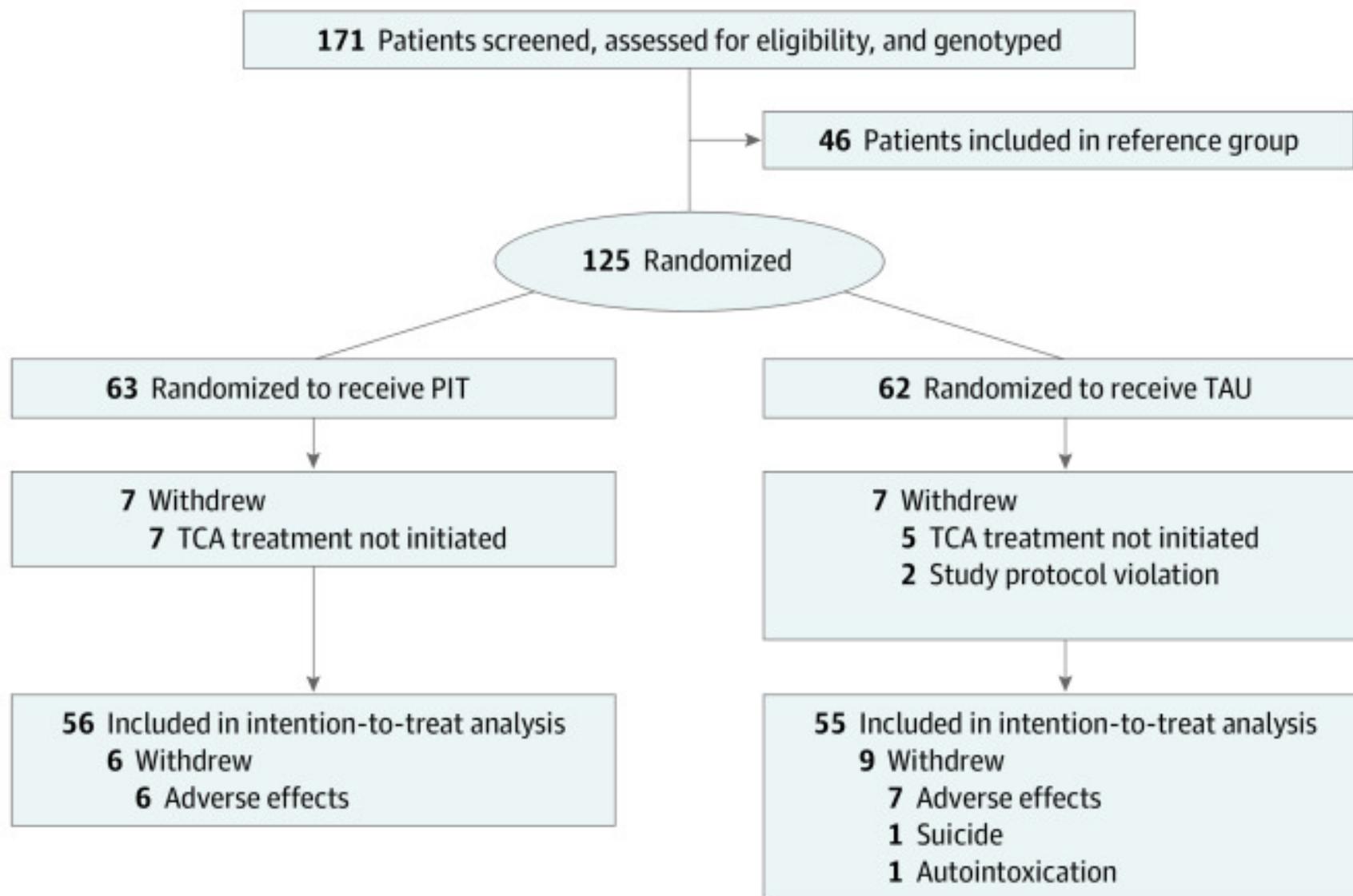
A Randomized Clinical Trial

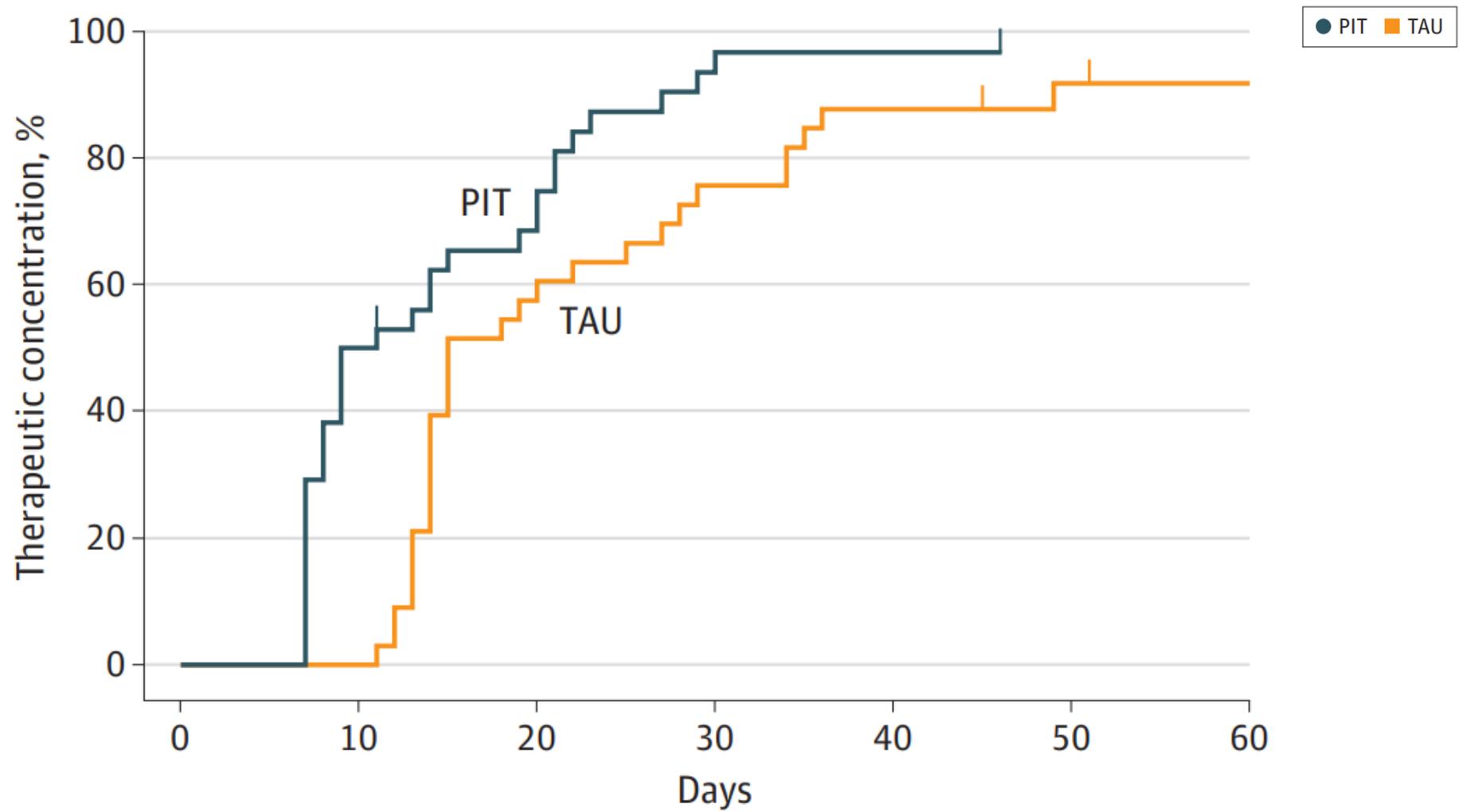
Cornelis F. Vos, MD; Sophie E. ter Hark, PharmD; Arnt F. A. Schellekens, MD, PhD; Jan Spijker, MD, PhD; Annemarie van der Meij, MD; Anne J. Grotenhuis, PhD; Raluca Mihaescu, MD, PhD; Wietske Kievit, PhD; Rogier Donders, PhD; Rob E. Aarnoutse, PharmD, PhD; Marieke J. H. Coenen, PhD; Joost G. E. Janzing, MD, PhD

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS This randomized clinical trial compared PIT with usual treatment among 111 patients at 4 centers in the Netherlands. Patients were treated with the TCAs nortriptyline, clomipramine, or imipramine, with clinical follow-up of 7 weeks. Patients were enrolled from June 1, 2018, to January 1, 2022. At inclusion, patients had unipolar nonpsychotic MDD (with a score of ≥ 19 on the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression [HAMD-17]), were aged 18 to 65 years, and were eligible for TCA treatment. Main exclusion criteria were a bipolar or psychotic disorder, substance use disorder, pregnancy, interacting comedications, and concurrent use of psychotropic medications.

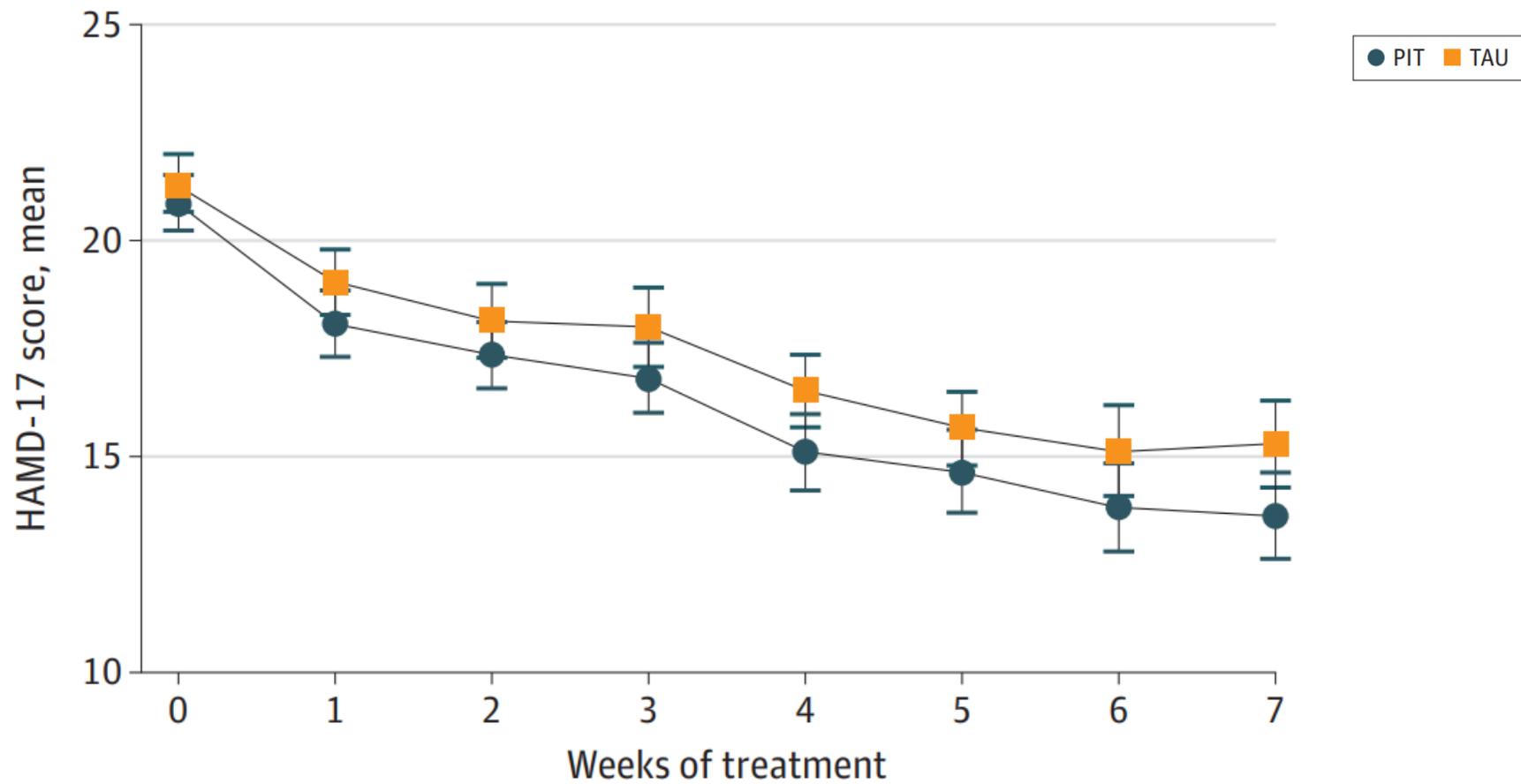
INTERVENTION In the PIT group, the initial TCA dosage was based on *CYP2D6* and *CYP2C19* genotypes. The control group received usual treatment, which comprised the standard initial TCA dosage.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES The primary outcome was days until attainment of a therapeutic TCA plasma concentration. Secondary outcomes were severity of depressive symptoms (measured by HAMD-17 scores) and frequency and severity of adverse effects (measured by Frequency, Intensity, and Burden of Side Effects Rating scores).



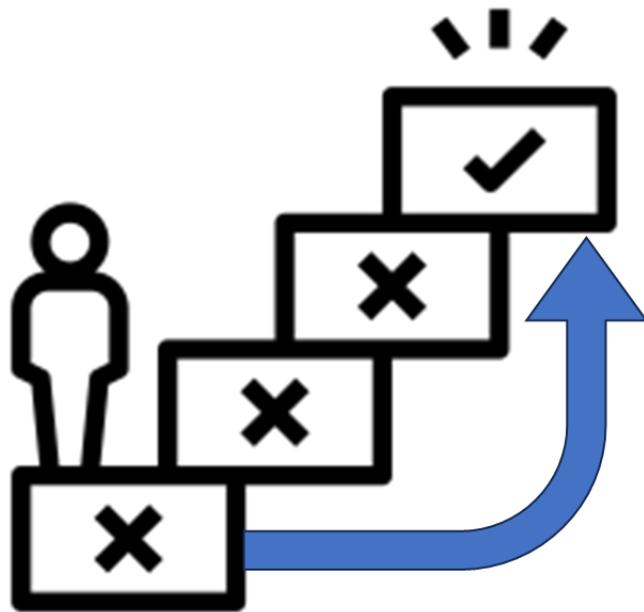


Le groupe dans lequel l'information pharmacogénétique est utilisée atteint plus rapidement la bonne dose thérapeutique ($p=0,04$).

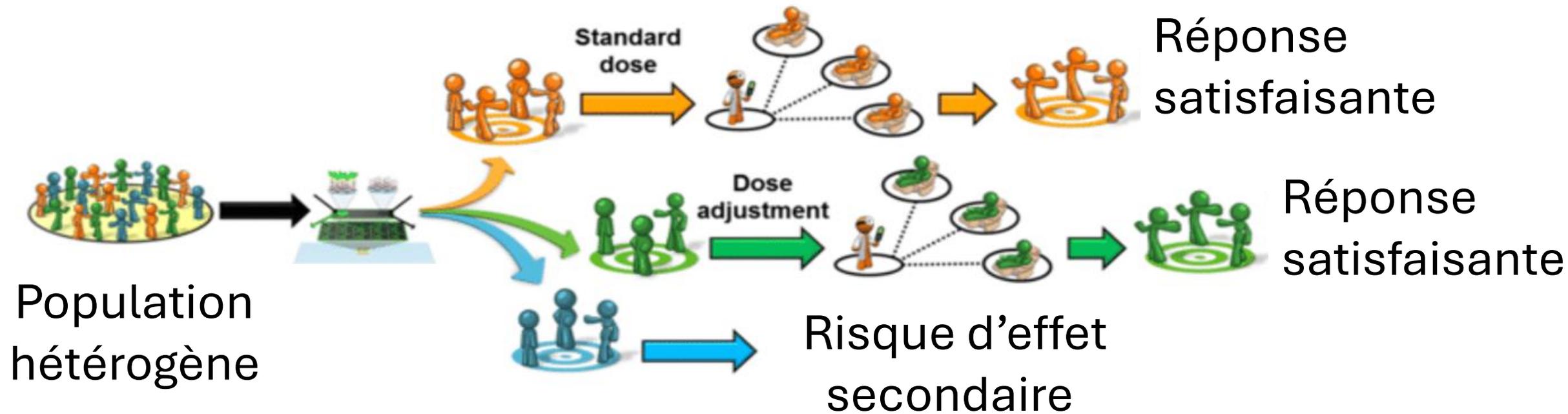


Le groupe dans lequel l'information pharmacogénétique ne répond pas davantage que l'autre au traitement.

En revanche, les effets secondaires sont moins fréquents ($p=0,001$) et moins sévères ($p=0,008$)

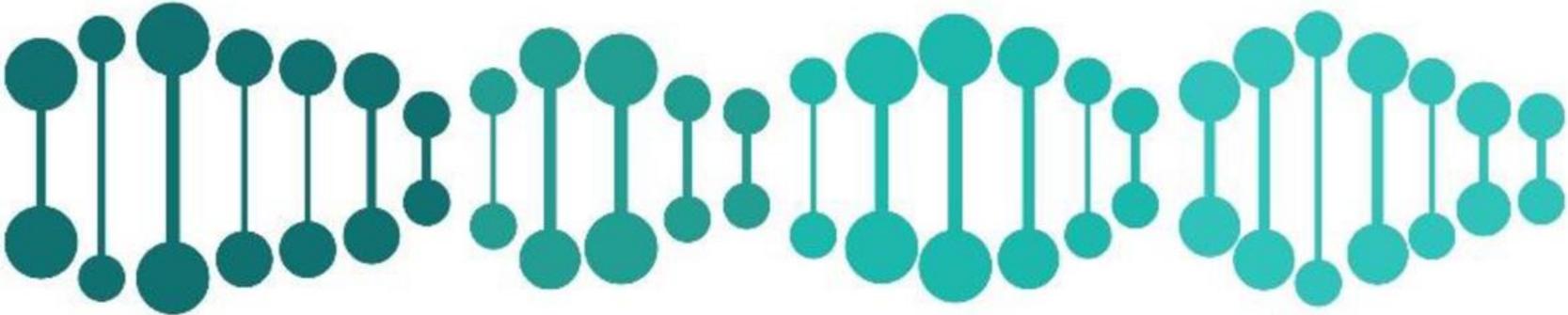


La prise en charge actuelle repose sur un schéma essai-erreur et sur des prescriptions standards non ajustées aux caractéristiques de l'individu



Les tests pharmacogénétiques pourraient permettre d'adapter les doses, de prévenir les effets secondaires graves et d'évoluer vers une médecine de précision.

Cytochromes
Système HLA



**Métaboliseur
rapide**

**Métaboliseur
classique**

**Métaboliseur
lent**

**Risque d'effets
secondaires**
agranulocytose,
réaction cutanée



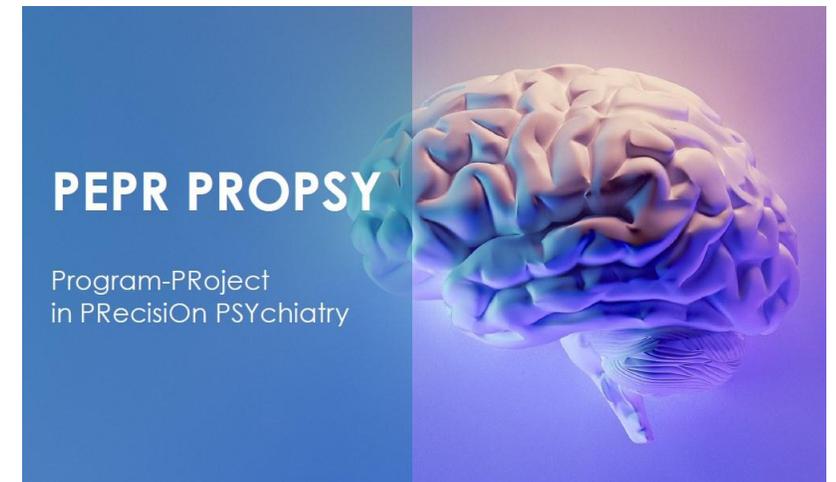
**Augmentation de la
posologie**

**Utilisation d'une
posologie habituelle**

**Reduction de
posologie**

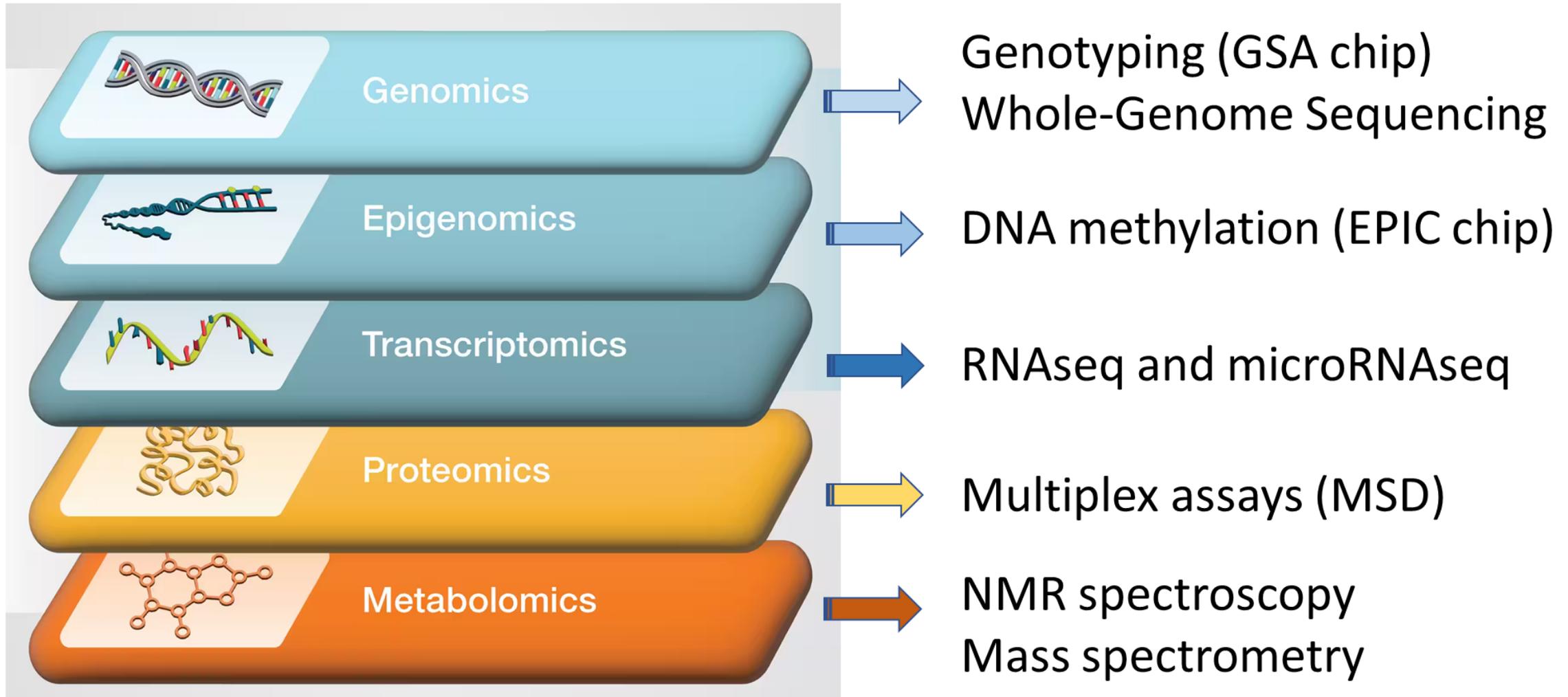
**Choix d'un autre traitement,
surveillance accrue**

Méthode	Actuellement	Objectif en 2030	Applications cliniques
Pharmacogénétique	<p>Pas d'utilisation en routine</p> <p>Absence de guidelines</p>	<p>Utilisation du génotypage des cytochromes et du système HLA</p> <p>Aide à la décision par une application de type "jumeau numérique"</p>	<p>Prédiction de la résistance</p> <p>Prédiction des effets secondaires</p> <p>Recommandation individuelle basée sur les données pharmacogénétiques</p>
Génétique	<p>Utilisation pour détecter des maladies rares dans certains centres spécialisés</p> <p>Absence de guidelines validés par des données probantes</p>	<p>Utilisation large des tests génétiques au niveau national</p> <p>Ouverture du séquençage à d'autres pathologies psychiatriques</p>	<p>Identification de critères cliniques validés pour accéder au séquençage de génome</p> <p>Identification de nouveaux variants</p> <p>Compréhension de la physiopathologie en lien avec l'environnement et définition de sous-groupes</p>



French Minds:

An opportunity to assess the biology at several omic levels



Boris Chaumette

SCHIZOPHRÉNIE ET GÉNÉTIQUE

Un ADN de la folie ?

HumaniSciences

Pour nous contacter :

crmopsy@ghu-paris.fr

