

Pharmacogénétique des antipsychotiques dans la schizophrénie

Alexandre Méary

INSERM, Unité 841, IMRB, Département de Génétique, Psychiatrie génétique, Créteil, France ;
Université Paris 12, Faculté de Médecine, IFR10, Créteil, France ;
AP-HP, Groupe Henri Mondor-Albert Chenevier, Pôle de psychiatrie, Créteil, France

Texte reçu le 10 mars 2008 ; accepté le 28 avril 2008

Mots clés :
pharmacogénétique ;
schizophrénie ;
antipsychotiques

Résumé – Il n'existe pas, aujourd'hui, de critère objectif de choix entre les différents traitements antipsychotiques disponibles dans la schizophrénie. L'étude pharmacogénétique de l'efficacité et de la tolérance de ces traitements a pour objectif à terme l'optimisation individuelle des traitements médicamenteux. Les recherches en cours n'ont pas encore permis de mettre en évidence de critères utilisables en pratique clinique quotidienne. L'évaluation de cohortes plus importantes, génétiquement homogènes et évaluées prospectivement devrait permettre à l'avenir de mieux prédire la réponse au traitement en particulier en terme de tolérance, de mettre en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques et de mieux comprendre le mécanisme d'action des traitements actuels.

Keywords:
pharmacogenetics;
schizophrenia;
antipsychotics

Abstract – Pharmacogenetics of Antipsychotics in Schizophrenia. There are no objective criterion of choice between the various antipsychotic treatments available in schizophrenia today. The final aim of the pharmacogenetic study of the efficacy and the tolerance of these treatments is the individual optimization of the drug treatments. Research in progress did not make it possible yet to highlight criteria usable in daily clinical practice. The assesment of larger cohorts, genetically homogeneous and prospectively evaluated should in the future make it possible to better predict the response to the treatment in particular in term of tolerance, to highlight new therapeutic targets and to better understand the mechanism of action of the current treatments.

1. Introduction

La schizophrénie est une pathologie chronique qui se caractérise par la présence de symptômes positifs (idées délirantes, hallucinations), de symptômes négatifs (anhédonie, émoussement affectif) et de symptômes dissociatifs (trouble du cours de la pensée, discours et comportement désorganisés). Ces trois types de symptômes définissent les trois syndromes classiquement décrits dans la schizophrénie.

C'est une pathologie sévère et fréquente. Ainsi l'Organisation Mondiale de la Santé dans son rapport de 2001, constate que cette pathologie est responsable de 2,8 % des années de vie vécues avec une incapacité tous âges confondus et 4,9 % chez les 15–44 ans. La schizophrénie est la troisième cause d'incapacité dans cette tranche d'âge.^[1]

Depuis les années 50, et l'introduction des neuroleptiques suite à la mise en évidence des propriétés antipsychotique de la

chlorpromazine par Delay et Denicker en 1952, les modalités de prise en charge des patients schizophrènes ont été considérablement modifiées. Néanmoins l'ensemble des traitements pharmacologiques actuellement disponibles dans la schizophrénie, qui ont tous pour point commun une action sur le récepteur D2 de la dopamine,^[2] ne permettent d'obtenir une amélioration clinique satisfaisante que dans 40 à 50 % des cas.^[3] La prescription de ces traitements suit la règle de l'essai/erreur. Il n'existe pas, à ce jour, de critères prédictifs de la réponse au traitement permettant de choisir entre les différents médicaments.

La pharmacogénétique étudie les mécanismes d'origine génétique intervenant dans la réponse aux médicaments. Elle pourrait permettre la mise en évidence de ce type de critères prédictifs en terme d'efficacité mais aussi de sécurité d'emploi de ces médicaments.

Plusieurs conditions sont requises pour envisager l'utilisation de l'outil pharmacogénétique pour prédire la réponse à un

médicament. La première est l'existence d'une variabilité de la réponse au traitement étudié. Dans les essais cliniques des traitements antipsychotiques dans la schizophrénie le taux de réponse au traitement est globalement proche de 50 %. Cette situation est idéale pour tenter de discriminer les répondeurs des non-répondeurs par des critères génétiques. Néanmoins les essais cliniques ne permettent pas de déterminer si cette variabilité est inter-individuelle ou intra-individuelle. En effet seuls des essais cliniques croisés répétés permettraient de vérifier que cette variabilité est inter-individuelle.^[4] Mais du fait de l'instabilité de la schizophrénie et des contraintes matérielles et éthiques de ce type d'essai, il n'est pas envisageable d'en faire pour cette pathologie.

Il est important également d'avoir des arguments sur le caractère familial de la réponse au traitement. Dans la schizophrénie, quelques études décrivent la concordance de réponse au traitement antipsychotique par clozapine^[5] ou olanzapine^[6] chez des jumeaux monozygotes atteints de schizophrénie. Des études familiales ont également montré une concordance intra-familiale de la survenue d'évènements indésirables tels que les mouvements anormaux,^[7] les dyskinésies tardives^[8] ou la prise de poids sous traitement antipsychotique.^[9]

L'importance des facteurs génétiques dans la schizophrénie est, elle, bien démontrée par des études épidémiologiques comparant la concordance pour cette pathologie chez des jumeaux monozygotes et dizygotes. Ces études ont permis de montrer que l'héritabilité (poids des facteurs génétiques) dans la schizophrénie est de 85 % environ.^[10]

Dans ce contexte se développent depuis 20 ans environ des recherches dans le domaine de la pharmacogénétique des antipsychotiques dans la schizophrénie.

2. Pharmacogénétique de l'efficacité des antipsychotiques

2.1. Les gènes impliqués dans la pharmacocinétique des antipsychotiques

Plusieurs études ont pu mettre en évidence une association entre l'existence de polymorphismes fonctionnels des cytochromes P450 2D6^[11-13] ou 1A2^[14,15] et le dosage plasmatique des traitements antipsychotiques. Par contre, les études qui ont étudié l'association entre ces polymorphismes et l'efficacité clinique des traitements sont négatives.^[16-18] La corrélation entre taux plasmatiques de ces médicaments et efficacité clinique est assez faible et c'est sans doute cette particularité qui induit ces résultats discordants. À ce jour l'étude des enzymes du métabolisme des médicaments n'a pas permis d'aider à la prescription des antipsychotiques.

2.2. Les gènes impliqués dans la pharmacodynamie des antipsychotiques

Contrairement à d'autres domaines de recherche en pharmacogénétique, dans la schizophrénie, l'étude des gènes des protéines impliquées dans la pharmacodynamie des médicaments antipsychotiques a permis des avancées plus importantes que l'étude des gènes des enzymes du métabolisme.

Le récepteur D2 de la dopamine est au centre de l'activité antipsychotique des traitements dans la schizophrénie.^[2] Les polymorphismes du gène de ce récepteur ont donc été logiquement largement étudiés. Plusieurs études d'association positives de polymorphismes du gène de ce récepteur avec la réponse aux neuroleptiques classiques,^[19,20] à la clozapine,^[21] à l'olanzapine^[22] et à la rispéridone^[23] ont été publiées. Le récepteur D3 de la dopamine a également fait l'objet de plusieurs études dans l'efficacité des traitements antipsychotiques. En particulier, le polymorphisme Ser9Gly a été associé à la réponse aux traitements neuroleptiques classiques^[24] et atypiques.^[25] Cette association est retrouvée avec le variant Gly dans les populations caucasiennes et le variant Ser dans les populations asiatiques. Cette discordance suggère qu'un déséquilibre de liaison avec un autre polymorphisme fonctionnel du gène explique cette association. La taille des échantillons étudiés, leur homogénéité génétique, et surtout la définition de la réponse au traitement souvent rétrospective dans ces études nécessite néanmoins la validation de ces résultats dans de larges cohortes, homogènes sur le plan ethnique, évaluées prospectivement.

L'étude de la pharmacogénétique de la réponse au traitement peut également permettre de mieux comprendre le mécanisme d'action encore mal connu des antipsychotiques. Ainsi, dans une petite cohorte de patients traités par olanzapine et rispéridone évalués prospectivement, nous avons pu montrer que la diminution des symptômes positifs sous traitement était influencée par la présence de deux polymorphismes du gène du transporteur de la noradrénaline. L'olanzapine et la rispéridone ont tous les deux une bonne affinité pour le transporteur de la noradrénaline. L'intérêt de cette affinité pour le transporteur de la noradrénaline dans l'activité antipsychotique restait jusque là mal comprise.^[26]

3. Pharmacogénétique de la tolérance des antipsychotiques

Les études de pharmacogénétique de la tolérance des traitements antipsychotiques ont apporté pour l'instant plus de résultats que celles centrées sur l'efficacité de ces traitements. Une des raisons importantes est probablement la moindre difficulté pour définir et donc évaluer le phénotype étudié. Les évènements

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2579432>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2579432>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)