

Cher Dr. Maxwell,

Sarah Smith souffre actuellement de dépression / anxiété et possiblement de type bipolaire II, malgré la thérapie. Elle a sollicité une consultation avec un pharmacien clinicien chez Prescription Personnalisée Inc. Cette consultation comprenait un test pharmacogénétique.

Selon le test pharmacogénétique de Sarah et ses antécédents médicamenteux, nous recommandons :

- L'arrêt / la diminution de Bupropion (Wellbutrin SR) 350 mg chaque matin
- L'arrêt / la diminution progressive d'Escitalopram 20 mg une fois par matin
- L'initiation de Desvenlafaxine (Pristiq) 50 mg une fois par matin

RÉSUMÉ :

Faible probabilité de réponse et / ou risque élevé d'effets secondaires :

- Antipsychotiques (c'est-à-dire Abilify, Rexulti, etc.)
- Certains antidépresseurs tricycliques (c.-à-d. Amitriptyline, clomipramine, imipramine, trimipramine)
- Citalopram (Celexa)
- Escitalopram (Cipralax)
- Fluoxétine (Prozac)
- Fluvoxamine (Luvox)

Réponse modérée :

- Bupropion (Wellbutrin)
- Paroxétine (Paxil)
- Sertraline (Zoloft)

Probabilité élevée de réponse :

- Desvenlafaxine (Pristiq)
- Venlafaxine (Effexor)

Rationale :

Selon un niveau de preuve élevé, Sarah est un métaboliseur ultra rapide CYP2C19 * 1 / * 17 du citalopram, de l'escitalopram, de certains antidépresseurs tricycliques et de la sertraline. Cela signifie qu'elle efface ces médicaments si rapidement ; ils n'ont pas la chance d'atteindre une concentration suffisante dans son corps pour un effet thérapeutique. Les lignes directrices du Consortium de mise en œuvre de la pharmacogénétique clinique (CIPC) recommandent d'éviter le citalopram et l'escitalopram dans les métaboliseurs ultra-rapides. Cependant, la sertraline peut être essayée (car elle est métabolisée par le CYP2C19, entre autres enzymes hépatiques qui compensent); il doit être titré à la dose maximale de 200 mg / jour. Si cela s'avère inefficace, des alternatives doivent être envisagées. Cependant, selon des preuves de niveau inférieur, les gènes des récepteurs et des transporteurs cérébraux testés n'ont montré qu'une probabilité modérée de réponse à la sertraline (~ 67%). Ceci malgré que ce médicament soit généralement bien toléré avec un faible risque d'interactions médicamenteuses. Si un antidépresseur tricyclique est justifié, envisagez la désipramine / nortriptyline car ils ne sont pas métabolisés par le CYP2C19 et présentent le risque le plus faible d'effets secondaires anticholinergiques (c'est-à-dire problèmes de concentration et rétention urinaire).

Selon un niveau élevé de preuves, Sarah est un métaboliseur intermédiaire CYP2D6 * 4 / * 41 de la fluoxétine, de la fluvoxamine, de la paroxétine, de la venlafaxine, de la duloxétine et de la mirtazapine. Cela signifie qu'elle élimine ces médicaments légèrement plus lentement que la normale et qu'elle maintient des niveaux légèrement plus élevés que prévu dans son système. La prudence est recommandée en cas d'association de ces médicaments avec le bupropion (un inhibiteur du CYP2D6), car cela peut réduire le métabolisme du CYP2D6 de ce patient et augmenter encore le risque d'effets secondaires. Cependant, selon des preuves de niveau inférieur (voir tableau supplémentaire), les gènes des récepteurs / transporteurs cérébraux testés indiquent une faible probabilité de réponse à la fluoxétine (~ 14%) et à la fluvoxamine (50%) ainsi qu'une probabilité modérée de réponse à la paroxétine (~ 60 %). En revanche, les gènes de sérotonine et de transport testés conféraient une forte probabilité de réponse aux SNRIs Venlafaxine / Desvenlafaxine (90%). Bien que les données génétiques sur la vortioxétine soient rares, il est probable que ce médicament puisse causer des maux d'estomac.

Selon un niveau de preuve élevé, Sarah ne répondrait probablement que modérément au bupropion selon les gènes des récepteurs de dopamine testés (DRD2 / ANNK1 rs1800497 GA et rs1799732 GG). Cela a été extrapolé à partir d'essais contrôlés randomisés et de méta-analyses d'études sur l'abandon du tabac, étant donné que des voies dopaminergiques similaires sont impliquées dans la dépression. Cependant, Bupropion ne traite que la dépression et non l'anxiété. Pour les patients souffrant d'anxiété, il est important qu'un ISRS soit ajouté comme traitement d'appoint. Dans ce cas, il n'y a pas d'ISRS auquel Sarah a montré une forte probabilité de réponse. De plus, elle n'a montré qu'une réponse modérée au bupropion. Nous recommandons donc l'initiation autonome de SNRI Desvenlafaxine (Pristiq) à 50 mg une fois par jour à laquelle Sarah a montré une probabilité de réponse élevée (90%). Bien que Sarah ait montré une forte probabilité de réponse à la fois à la venlafaxine et à la desvenlafaxine, la desvenlafaxine n'est pas métabolisée par le CYP2D6 et n'a pas non plus besoin d'être titrée. Ses doses initiale et d'entretien sont les mêmes (50 mg) car les études n'ont montré aucun

bénéfice supplémentaire au-delà de 50 mg, bien que 100 mg soit la dose maximale de sécurité. De plus, desvenlafaxine (Pristiq) confère à la fois une activité sérotonine et noradrénaline (noradrénaline) aux doses de départ, tandis que la venlafaxine doit être titrée à des doses supérieures à 150 mg pour conférer une activité noradrénaline cliniquement significative. L'activité de la norépinéphrine s'est avérée utile pour augmenter les niveaux d'énergie, améliorer la fonction neurocognitive et moduler la douleur neuropathique. L'activité sérotoninergique de la desvenlafaxine devrait contribuer à améliorer l'humeur et à atténuer toute anxiété.

Selon des preuves de niveau modéré, Sarah est à risque de troubles du mouvement sous antipsychotiques, selon les gènes testés (DRD2 / ANNK1, HTR2A, COMT et HSPG2). Sarah est particulièrement à risque d'acathisie liée à la dose (agitation motrice) sous Aripiprazole (Abilify) et Brexpiprazole (Rexulti). Cet effet secondaire peut se manifester par un sentiment d'agitation intérieure, une incapacité à rester assis (c'est-à-dire à faire les cent pas) et un sentiment d'anxiété. En outre, Sarah peut également être à risque d'augmentation de la glycémie et de la pression artérielle avec ces médicaments selon **COMT rs4680 GA**. Nous recommandons donc d'éviter ces médicaments.

| Serotonin | Dopamine | Norepinephrine | HPA Axis | Other: |
|---|---|---|--|---|
| HTR1A rs10042486 CT rs6295 CG HTR2A rs7997012 GG rs6311 TT rs6313 AA HTR2C rs1414334 CG TPH1 rs1800532 GT | DRD1 rs4532 TT DRD2/ANNK1 rs1800497 GA rs1799732 GG DRD3 rs6280 CT COMT rs4680 GA | ADRA2A rs1800544 CC COMT rs4680 GA | BDNF rs6265 CC FKBP5 rs4713916 GG GRIK4 rs1954787 CC MC4R rs17782313 TC | ABCB1/PgP rs2032583 AA rs1045642 GA HSPG2 rs2445142 GG CNR1 rs1049353 CT FAAH rs324420 CC MTHFR rs1801133 AA |

D'autres facteurs cliniques et génétiques non testés peuvent également affecter la réponse. La patiente a été informée de faire un suivi avec le médecin avant d'apporter des modifications à ses médicaments.

References:

- Baune, BT, et al. "Association of the COMT Val158met Variant with Antidepressant Treatment Response in Major Depression." *Neuropsychopharmacology*. 33.4 (2008): 924-932.
- CPIC guidelines: <https://cpicpgx.org/guidelines/>
- Koning, JP, et al. Genetic. "Association of Two Drd2 Gene Polymorphisms with Acute and Tardive Antipsychotic-Induced Movement Disorders in Young Caucasian Patients." *Psychopharmacology Berlin*. 219.3 (2012): 727-736.

- Lerman, CC, et al. "Role of Functional Genetic Variation in the Dopamine D2 Receptor (drd2) in Response to Bupropion and Nicotine Replacement Therapy for Tobacco Dependence: Results of Two Randomized Clinical Trials." *Neuropsychopharmacology New York*. 31.1 (2006): 231-242.
- Ma, YM, et al. "The Significant Association of Taq1a Genotypes in DRD2/ANKK1 with Smoking Cessation in a Large-Scale Meta-Analysis of Caucasian Populations." *Translational Psychiatry*. 5 (2015).
- Stevenson, JM and Bishop, JR. "Antidepressant Tolerability and Potential Clinical Implications of Serotonin-2A Genotypes." *Clinical Pharmacology & Biopharmaceutics*. 2 (2013):109

N'hésitez pas à me contacter si vous avez des questions

Merci d'avance

Regards,

Sandra Hanna

Pharmacist (B.Sc. Pharm.), Clinical Pharmacist

150 Ferrand Drive, Suite #500, Toronto, ON, Canada, M3C 3E5

Email: sandra@personalizedprescribing.com

Office: 1(647) 943-0210 📞 ext: 265

Fax: 1 (416) 863-5157