



Document de présentation technique

Les gènes analysés par le test Genecept Assay^{MD}

Mai 2017

INTRODUCTION

Dynacare a le plaisir de vous présenter ce résumé des gènes inclus dans le test Genecept Assay^{MD}, un test génétique qui analyse des gènes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Le test actuel comprend l'analyse de 12 gènes pharmacodynamiques et de six gènes pharmacocinétiques CYP450. Le test est utilisé pour appuyer les cliniciens dans leur prise de décision lorsqu'ils prescrivent des médicaments pour des conditions psychiatriques. Il s'agit d'un test simple et non invasif, réalisé par frottis buccal, qui peut se faire rapidement dans le cabinet du clinicien. Le rapport détaillé des résultats fournit des implications cliniques claires et une consultation complémentaire avec des experts dans le domaine de la psychopharmacogénétique est offerte sans frais avec chaque rapport du patient.

Renseignements généraux sur le test

Le test Genecept Assay est un test génétique développé par Genomind pour évaluer les variations dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) qui peuvent altérer la fonction des gènes et la réponse aux traitements par des médicaments psychotropes. La pratique de la psychiatrie représente un défi unique en raison de la variabilité de la réponse aux traitements, et ce, même avec l'application de lignes directrices de traitement. Les cliniciens sont donc amenés à utiliser une méthode d'essai-erreur durant la planification du traitement. De plus, il est difficile de déterminer à l'avance si un patient répondra à un médicament ou s'il présentera des effets indésirables qui pourraient mener à l'arrêt du traitement. Les différences dans les modèles de réponse des patients peuvent être partiellement expliquées par des disparités génétiques et biochimiques sous-jacentes. Le test Genecept Assay met en lumière ces différences pour aider le clinicien à prendre des décisions thérapeutiques éclairées et personnalisées.

Le test analyse 18 gènes pour lesquels de nombreuses études cliniques ont prouvé leurs implications dans la réponse aux traitements utilisés pour la dépression, l'anxiété, le trouble obsessionnel-compulsif (TOC), le trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH), le trouble bipolaire, le trouble de stress post-traumatique (TSPT), les troubles du spectre de l'autisme, la schizophrénie, la douleur chronique et la toxicomanie. Les gènes évalués par le test ciblent d'importantes enzymes hépatiques et des voies stratégiques des neurotransmetteurs dont la sérotonine, la dopamine, la norépinéphrine et le glutamate. Ces gènes peuvent être catégorisés ainsi :

- **Pharmacodynamiques** : Les gènes qui se rapportent à l'effet du médicament sur l'organisme, incluant les interactions avec les récepteurs, les transporteurs et les neurotransmetteurs.
- **Pharmacocinétiques** : Les gènes qui se rapportent à l'effet de l'organisme sur le médicament, incluant le métabolisme des médicaments.

Gènes analysés par le test

Gènes pharmacodynamiques

Transporteur de la sérotonine (SLC6A4)¹⁻²⁴

Le transporteur SLC6A4 est une protéine transmembranaire présynaptique responsable de la recapture de la sérotonine¹. L'activité antidépressive des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) s'effectue par l'inhibition de cette protéine¹. Deux variations du transporteur *SLC6A4* sont testées dans la région polymorphique (5-HTTLPR) liée au transporteur de la sérotonine.

- La variation 5-HTTLPR est une délétion de 43 ou 44 paires de bases de l'ADN dans le gène *SLC6A4*. Les patients qui présentent cette délétion sont désignés en tant que patients **S**, pour « short » (court). Les patients qui n'ont pas cette délétion sont désignés en tant que patients **L**, pour « long ». Les études ont démontré à plusieurs reprises que le variant court est associé à une réduction à la fois de l'expression et de la fonction du transporteur de la sérotonine²⁻⁷.

- En plus de la variation longue/courte, le test Genecept Assay analyse également un polymorphisme mononucléotidique (SNP) dans la section longue (L) de 44 paires de bases, qui entrave la fonction de façon similaire au variant court. Cette variation est représentée par **L(A)** ou **L(G)** et les patients qui possèdent l'allèle **L(G)** présentent à la fois une mauvaise expression et une mauvaise fonction du transporteur de la sérotonine²⁻⁷.

Les personnes qui ont ces variations peuvent présenter une recapture réduite de la sérotonine synaptique¹ et plusieurs études ont démontré une association avec une réduction de la résilience au stress et une incidence plus élevée de TSPT^{11,12}. Les individus homozygotes pour l'un ou l'autre des deux allèles de risque [**S** ou **L(G)**] ont également été démontrés comme ayant un risque accru de libération anormale de cortisol en réponse aux facteurs de stress¹⁷⁻²¹. Des études rétrospectives ont également démontré que les individus qui ont ces variations [**S** ou **L(G)**] peuvent être plus susceptibles de présenter une mauvaieréponse, une réponse lente ou un risque accru d'effets indésirables pendant le traitement aux ISRS, que ceux qui ne possèdent pas ces variations²⁻⁹. Plus spécifiquement, les individus qui possèdent un seul variant de risque [**S** ou **L(G)** seulement] semblent être plus à risque de réactions indésirables, tandis que les individus homozygotes **S/S**, **S/L(G)** et **L(G)/L(G)** sont plus à risque d'une absence de réponse et d'effets indésirables. Il faut faire preuve de prudence avec des ISRS tels que le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine et la sertraline. Des interventions alternatives, comme des IRSN ou des antidépresseurs autres que des ISRS qui ne ciblent pas principalement la protéine transporteuse de la sérotonine, peuvent être judicieuses chez ces patients.

Canal calcique voltage-dépendant de type L, sous-unité alpha-1C (CACNA1C)²⁵⁻⁵⁵

Le CACNA1C est important dans la régulation de la signalisation du calcium^{25,26}. Plusieurs études d'association pangénomiques (GWAS) ont identifié un variant dans ce gène, l'allèle **A**, qui serait associé à des conditions liées à l'instabilité et la labilité de l'humeur²⁷⁻³⁵. Des variations dans ce gène peuvent mener à une dysfonction des canaux ioniques, résultant en une prolongation de la période pendant laquelle le pore reste ouvert et menant à une augmentation des signaux excitateurs^{25,29}. Il a également été rapporté que ce variant est associé à des changements du volume des amygdales⁴², de la fonction frontale-hippocampique^{33,41} et à des perturbations de la cognition chez des patients schizophrènes⁴⁴ et bipolaires⁴⁵. Une hypothèse a également été avancée que ce variant serait lié à la signalisation du glutamate⁴⁰. Les implications de ce variant pour le traitement ne sont pas entièrement comprises; cependant, si indiqué sur le plan clinique, des stabilisateurs de l'humeur traditionnels, des médicaments antipsychotiques atypiques ou des acides gras oméga-3 (AG ω -3) pourraient être utilisés pour réduire l'excès de la signalisation excitatrice du calcium découlant de cette variation. Plusieurs méta-analyses ont validé l'utilité des AG ω -3 pour la dépression bipolaire (mais non les manies)⁴⁶⁻⁴⁹. Ces études suggèrent que les effets antidépresseurs des AG ω -3 pourraient être grandement dépendant de l'acide gras eicosapentanoïque (AEP).

Composante du canal sodique, ankyrine-G (ANK3)^{26-28,30,35,37,46-49,56-64}

ANK3 appartient à une famille de protéines d'échafaudage connues sous le nom d'anhydrines et joue un rôle dans l'entretien des canaux à ions sodiques⁵⁶. Une variation dans ce gène, l'allèle **T**, peut potentiellement mener à un regroupement anormal des canaux sodiques et à une dysfonction dans le déclenchement du potentiel d'action⁵⁶. Des études d'association pangénomiques (GWAS) ont démontré une corrélation entre cette variation et des troubles caractérisés par une instabilité et labilité de l'humeur^{27-28,30,35,57-60}. De nombreuses études indiquent que ce variant est associé à des changements dans les connexions anatomiques qui peuvent être liés à des symptômes cognitifs et affectifs^{37,60-63}. Plus spécifiquement, cette variation a été associée à une anhédonie, à une altération de la recherche de nouveauté, à une perturbation du traitement des signaux de danger ou de stress, à des capacités cognitives réduites et à une réduction de l'intégrité des tractus de la substance blanche⁵⁹. Comme c'est le cas du variant dans CACNA1C, les implications thérapeutiques de cette variation ne sont pas encore entièrement comprises. Si la situation clinique s'y prête, des stabilisateurs de l'humeur classiques ou des AG ω -3 peuvent être utilisés pour réduire l'excès de signaux excitateurs des canaux sodiques. Différentes méta-analyses ont validé l'utilité des AG ω -3 pour la dépression bipolaire (mais non les manies)⁴⁶⁻⁴⁹. Ces études suggèrent que les effets antidépresseurs des AG ω -3 pourraient être grandement

dépendants de l'acide gras eicosapentanoïque (AEP). Même si l'efficacité antidépressive des AG ω -3 n'est pas entièrement comprise, celle-ci pourrait être associée à une stabilisation des canaux calciques ou sodiques.

Récepteur de la sérotonine 2C (5HT2C)^{7, 65-75}

Le récepteur 5HT2C agit comme un site par lequel divers médicaments neuroleptiques agissent. La sérotonine qui agit dans ce récepteur est impliquée dans la régulation de l'appétit et est un mécanisme utilisé pour signaler la satiété^{65,68}. Des études cliniques ont démontré que l'inhibition de cette voie de signalisation par l'antagoniste du récepteur 5HT2C (ou par son blocage) mène à une augmentation de l'apport alimentaire^{66,69,73}. Chez les patients qui prennent des antipsychotiques atypiques, une variation dans *5HT2C*, l'allèle **C**, confère un risque de gain de poids, tandis que l'allèle **T** démontre un effet protecteur^{67,69,73}. Une vigilance clinique accrue liée au gain de poids et au syndrome métabolique pourrait être indiquée chez les individus qui prennent des antipsychotiques atypiques, incluant une évaluation sanguine du taux de sucre et des lipides. Les médicaments qui ont été démontrés comme réduisant la prise de poids induite par les antipsychotiques atypiques incluent la metformine, habituellement utilisée pour le traitement du diabète de type II et d'autres conditions métaboliques, et la lorcasérine, un médicament contre l'obésité qui transmet ses signaux au moyen du récepteur 5HT2C²⁷¹.

Récepteur de la mélanocortine-4 (MC4R)^{74, 76-82}

Le récepteur MC4R est exprimé dans divers sites du cerveau, dont l'hypothalamus, et joue un rôle central dans la régulation de la satiété, du poids corporel et du bilan énergétique⁷⁶. Plus de 70 variations dans *MC4R* ont été identifiées et environ la moitié d'entre elles résultent en une perte de fonction totale ou partielle, ce qui peut mener à l'hyperphagie, à l'hyperinsulinémie, à une hyperphagie boulimique, à un comportement de recherche de nourriture et à une faim excessive⁷⁷. De plus, des études ont démontré qu'une variation spécifique dans ce gène, l'allèle **A**, est associée à un risque accru de gain de poids, qui est exacerbé par les antipsychotiques atypiques⁷⁸⁻⁷⁹. Lorsque le poids est une source de préoccupation, les cliniciens devraient être prudents lors de la prescription d'antipsychotiques atypiques. En général, les médicaments qui présentent un risque élevé de gain de poids sont la clozapine et l'olanzapine, tandis que l'aripiprazole, l'ilopéridone, la palipéridone, la quétiapine et la rispéridone sont des médicaments à risque modéré. En revanche, l'asénapine, le brexpiprazole, la cariprazine, la lurasidone et la ziprasidone ont tendance à être des médicaments à faible risque^{74,80-81}.

Récepteur de la dopamine-2 (DRD2)⁸³⁻⁸⁷

Le récepteur DRD2 participe au mouvement et à la perception. La plupart des neuroleptiques agissent par antagonisme du récepteur D₂ pour inhiber la signalisation de la dopamine. Le variant, délétion (**DEL**), réduit l'expression du gène *in vitro*, résultant en une réduction de la densité du récepteur D₂^{83,86} et une augmentation du risque de faible réponse et d'effets indésirables (principalement un gain de poids) avec les antipsychotiques⁸⁴⁻⁸⁵. La prudence est recommandée avec les antipsychotiques. L'allèle délété (**DEL**) est également associé à un risque accru de dépendance aux opioïdes et les homozygotes présentent un risque plus élevé⁸⁷.

Catéchol-O-méthyltransférase (COMT)⁸⁸⁻¹¹⁷

La COMT est une enzyme responsable de la dégradation de la dopamine dans les lobes frontaux du cerveau⁸⁸. À cet endroit, les taux de dopamine sont critiques pour la mémoire, l'attention, le jugement et d'autres fonctions exécutives⁹². Un remplacement de la valine (**Val**) par la méthionine (**Mét**) résulte en une capacité variée de l'enzyme à dégrader la dopamine^{88,103}. L'allèle **Mét** résulte en une activité enzymatique réduite, tandis que l'allèle **Val** résulte en une augmentation de l'activité^{88,103}. Les patients présentant un niveau normal de dégradation de la dopamine possèdent un allèle avec une fonction accrue et un allèle avec une fonction réduite (**Val/Mét**). Les patients qui possèdent le génotype **Val/Val** affichent une activité enzymatique élevée et une dégradation accrue de la dopamine; inversement, les patients qui possèdent le génotype **Mét/Mét** ont une activité enzymatique et une dégradation de la dopamine réduites^{88,103}. Des études cliniques ont démontré que le génotype **Val/Val** pourrait avoir des conséquences comportementales en ce qui a

trait à la fonction cognitive, la mémoire, l'attention, la motivation et le jugement⁸⁸⁻⁹¹. Chez les patients **Val/Val** (activité élevée), des études chez les animaux et les humains ont établi, que les agents dopaminergiques améliorent la fonction exécutive et la mémoire de travail^{93-94,103-104}. Toutefois, ces agents pourraient avoir un effet délétère sur la cognition chez les patients **Mét/Mét** (faible activité)¹⁰⁴. Une autre classe de médicaments connue sous le nom d'inhibiteurs de COMT a également été démontrée comme induisant cet effet biphasé sur la cognition chez les patients **Val/Val** et **Mét/Mét** et pourrait avoir une utilité clinique chez les patients dont la fonction exécutive est entravée¹⁰³⁻¹¹⁰. Des études cliniques récentes, qui examinent les effets de médicaments antipsychotiques sur la fonction cognitive en présence de schizophrénie et du trouble bipolaire, ont révélé que les patients qui possèdent le génotype **Mét/Mét** avaient obtenu de meilleurs rendements aux mesures de la fonction exécutive (ainsi que des symptômes positifs de schizophrénie) comparativement à leurs homologues **Val/Mét** et **Val/Val**¹¹¹⁻¹¹⁷.

Une des alternatives de traitement est la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) pour les patients **Val/Val**. Comme il a déjà été mentionné, l'activité accrue du génotype **Val/Val** peut résulter en un état hypo-dopaminergique. Des études menées sur des rats ont démontré que la SMT peut augmenter le flux de dopamine en comparaison à une stimulation simulée. De plus, des études menées sur des humains ont démontré que la SMT peut être profitable pour des patients qui souffrent de dépression, potentiellement en augmentant les niveaux de dopamine dans le cortex préfrontal. Ces études suggèrent que la SMT pourrait être une stratégie efficace chez les patients au génotype **Val/Val** pour la COMT, au moyen de la stimulation de la libération de dopamine⁹⁵⁻¹⁰¹.

Récepteur alpha-2A-adrénergique (ADRA2A)¹¹⁸⁻¹²⁵

Le récepteur ADRA2A code pour un sous-type de récepteurs alpha-2-adrénergiques. La norépinéphrine (NE) est la principale catécholamine qui transmet ses signaux au moyen des récepteurs adrénergiques et ADRA2A est le principal sous-type de récepteur que l'on trouve dans le cerveau, en particulier dans le cortex préfrontal (CPF)¹¹⁸. La NE et le CPF sont tous deux essentiels aux mesures de la mémoire de travail et de la fonction exécutive, comme la régulation de l'attention, le contrôle des impulsions et l'inhibition des comportements inappropriés¹¹⁹. La NE stimule ADRA2A pour améliorer la fonction du CPF, dont la régulation de l'attention et de la mémoire de travail¹¹⁸⁻¹²⁰. Des études ont démontré que le dérèglement d'ADRA2A est associé à une fonction entravée du CPF et au TDAH¹¹⁸⁻¹²⁰.

Les enfants et les adolescents traités pour des symptômes de TDAH sont susceptibles d'afficher une réponse accrue aux stimulants s'ils sont porteurs de l'allèle **G** dans ADRA2A¹²³⁻¹²⁵. À titre d'exemple, deux études ont démontré que le méthylphénidate (MPH) améliorait les symptômes d'inattention chez les porteurs de l'allèle **G** en fonction de l'échelle d'évaluation Swanson, Nolan et Pelham, version IV (SNAP-IV)¹²⁴⁻¹²⁵. Le MPH augmente les niveaux synaptiques de dopamine et de NE¹²¹; une concentration plus élevée de NE peut lier et stimuler ADRA2A, ce qui améliore la fonction du CPF. Le mécanisme exact de l'effet médicament-gène du MPH et d'ADRA2A n'a pas encore été entièrement élucidé. Cependant, une étude menée chez les animaux a démontré que l'activité du MPH était inhibée lorsque coadministré avec un bloquant d'ADRA2A, suggérant qu'ADRA2A est impliqué dans le mécanisme d'action du MPH¹²².

Méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR)¹²⁶⁻¹³⁸

La MTHFR est une enzyme qui catalyse la conversion de l'acide folique en méthylfolate. Le méthylfolate est la forme active de l'acide folique, un précurseur essentiel à la synthèse de la norépinéphrine, de la dopamine et de la sérotonine¹²⁶. Deux variations sont testées dans ce gène. L'allèle **T** de C677T et l'allèle **C** de A1298C mènent à une réduction de l'activité enzymatique de MTHFR, entraînant une inefficacité du métabolisme de l'acide folique et de la production de méthylfolate¹²⁷⁻¹²⁸. Plusieurs études ont démontré que ces variations sont associées à la dépression, au trouble bipolaire et à la schizophrénie¹²⁹. Des études menées chez des patients psychiatriques qui analysaient l'efficacité thérapeutique du L-méthylfolate ont révélé de meilleurs résultats lorsque le traitement aux ISRS et aux IRSN était utilisé en association avec le L-méthylfolate comparativement aux ISRS et aux IRSN utilisés seuls¹³¹⁻¹³⁴. Une étude menée en 2016 sur un complexe méthylfolate-vitamine B a démontré des taux de rémission de la dépression de 42 % en monothérapie lorsque le génotype de MTHFR était pris en compte¹³⁶. Les données préliminaires suggèrent également

que les biomarqueurs liés à la synthèse et/ou métabolisme du L-méthylfolate peuvent identifier les patients qui bénéficieraient d'un supplément de L-méthylfolate¹⁰².

Facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF)¹³⁹⁻¹⁶¹

Le BDNF joue un rôle dans la régulation de la croissance, du développement et de la survie des neurones, ainsi que dans la libération des neurotransmetteurs.¹³⁹ Le BDNF peut servir de gène candidat pour la dépression. Une variation dans ce gène, l'allèle **Mét**, est associée à une réduction de la sécrétion de BDNF, à la dépression et à une réactivité altérée au stress^{139,142,144,146,149}. Des études ont suggéré que les Caucasiens porteurs de l'allèle **Mét** ont une réponse réduite aux ISRS (escitalopram, citalopram, paroxétine, fluoxétine, sertraline et fluvoxamine) en comparaison avec les patients **Val/Val**, mais ces données restent préliminaires et sont en attente de reproduction^{152,154}. De plus, cette association n'a pas été observée chez les patients asiatiques^{139,150,152}. Plusieurs études indiquent que l'activité physique peut améliorer la cognition et la mémoire de travail chez les patients **Mét** et pourrait être introduit comme traitement, si indiqué sur le plan clinique¹⁵⁵⁻¹⁵⁷.

Récepteur μ -opioïde (OPRM1)¹⁶²⁻¹⁷²

Les récepteurs μ -opioïdes sont situés à travers les circuits du cerveau impliqués dans le traitement des récompenses, de l'analgésie et de la réponse au stress¹⁶². Le récepteur OPRM1 est la principale cible de nombreux composés naturels et synthétiques, dont les médicaments opioïdes¹⁶². Une variation dans ce gène, l'allèle **G**, a été liée à une réduction de l'expression des niveaux d'OPRM1¹⁶². Sur le plan clinique, cette variation a été associée à une plus grande intensité de la douleur, à une douleur accrue et à une récupération plus lente de certaines blessures comme les hernies discales¹⁶². Les études ont également démontré que les patients porteurs de l'allèle **G** peuvent avoir besoin de doses plus élevées d'opioïdes pour obtenir une analgésie semblable aux groupes témoins **A/A**¹⁶²⁻¹⁶⁴. Les analgésiques non opioïdes pourraient être une option thérapeutique pour ces patients si indiqué sur le plan clinique. Des données cliniques récentes suggèrent que les porteurs de l'allèle **G** du récepteur OPRM1 pourraient être plus susceptibles de répondre au naltrexone pour le traitement des troubles d'alcoolisme^{169,171}.

Récepteurs du glutamate de type kaïnate-1 (GRIK1)¹⁷³⁻¹⁷⁷

Le topiramate est un anticonvulsivant prometteur utilisé pour traiter la dépendance à l'alcool. Cependant, la réponse au topiramate varie. Le topiramate bloque des récepteurs de glutamate hautement sélectifs, notamment les récepteurs qui possèdent la sous-unité GRIK1. GRIK1 aide à assembler les récepteurs excitateurs de glutamate qui sont impliqués dans divers processus neurologiques. Il a été prouvé que les polymorphismes dans ce gène prédisent la réponse au topiramate¹⁷²⁻¹⁷⁶. Un polymorphisme de *GRIK1*, plus particulièrement les homozygotes **C/C**, est associé à une meilleure réponse au topiramate pour le traitement de l'alcoolisme¹⁷²⁻¹⁷⁶. Cependant, le mécanisme exact par lequel l'allèle **C** modère cet effet demeure indéterminé¹⁷⁵. Le topiramate peut être utilisé pour la dépendance à l'alcool/l'alcoolisme chez des patients qui possèdent le génotype **C/C** si indiqué sur le plan clinique.

Gènes pharmacocinétiques

Cytochrome P450 (CYP450)^{7,72,178-269}

Les CYP450 sont une famille d'enzymes hépatiques qui catalysent la dégradation de différentes substances¹⁸⁰⁻¹⁸³. Les enzymes **CYP1A2**, **CYP2B6**, **CYP2C9**, **CYP2C19**, **CYP2D6** et **CYP3A4/5** sont responsables de la dégradation de nombreux médicaments psychotropes et des variations dans les gènes codant pour ces enzymes peuvent altérer leur activité, résultant en des niveaux sériques du médicament inattendus, une efficacité altérée et des effets indésirables^{7,178-269}. En ce qui concerne les enzymes **CYP1A2**, **CYP2B6**, **CYP2C9**, **CYP2C19** et **CYP2D6**, les patients qui présentent un métabolisme normal des médicaments sont des métaboliseurs rapides (**MR**). Les patients qui possèdent le phénotype de métaboliseur intermédiaire (**MI**) ou de métaboliseur lent (**ML**) (activité intermédiaire ou faible) peuvent avoir une activité enzymatique réduite résultant en un risque accru de niveaux sériques élevés du médicament, d'interactions médicament-médicament et/ou d'une production réduite de métabolites actifs. Des doses réduites de médicaments

métabolisés par ces systèmes pourraient être appropriées sur le plan clinique^{186,198,221-222,226,233-234,249}. Le phénotype du métaboliseur ultra-rapide (**MU**) (activité élevée/rapide) pourrait mener à une activité enzymatique élevée, ce qui augmente le risque de niveaux sériques sous-thérapeutiques du médicament, d'une mauvaise efficacité et d'effets indésirables associés à l'accumulation de métabolites; des doses accrues de médicaments métabolisés par ces systèmes pourraient être indiquées sur le plan clinique^{186,198,221-222,226,233,234-240}.

L'activité de l'enzyme CYP1A2 peut entraîner les mêmes phénotypes de métaboliseur que dans le cas des CYP susmentionnées; les phénotypes **ML** ou **MI**, qui indiquent un métabolisme réduit, ou encore **MR**, qui indique un métabolisme normal¹⁷⁸⁻²⁶⁹. De plus, l'enzyme **CYP1A2** pourrait également être grandement touchée par la présence d'inducteurs menant à une augmentation du métabolisme. Une variation particulière dans ce gène, ***1F**, affecte la puissance à laquelle les inducteurs peuvent augmenter l'activité de l'enzyme **CYP1A2**^{189-197,201,204}. La présence de ce variant peut augmenter le métabolisme d'un médicament **en présence d'inducteurs** comme la fumée de la marijuana ou du tabac, ainsi que d'autres médicaments¹⁹⁰⁻¹⁹⁷ (consulter le guide d'interprétation du rapport de Genecept Assay 2.0 pour connaître les substances les plus susceptibles de mener à l'induction de l'enzyme **CYP1A2**).

En dernier lieu, les effets combinatoires des enzymes CYP3A, incluant **CYP3A4** et **CYP3A5**, sont responsables du métabolisme global des substrats de l'enzyme CYP3A. Les variations dans **CYP3A4** et **CYP3A5** peuvent affecter le niveau de métabolisme pour les substrats de l'enzyme CYP3A et le phénotype combiné est rapporté comme activité **lente, normale** ou **rapide**. Les patients dont l'activité de l'enzyme **CYP3A4/5** est rapide peuvent avoir des niveaux élevés de métabolisme, ce qui peut mener à un risque accru de niveaux sériques sous-thérapeutiques du médicament, à une mauvaise efficacité et à des effets indésirables associés à l'accumulation de métabolites; des doses accrues de médicaments métabolisés par ce système pourraient être indiquées sur le plan clinique^{180,183,186,207}. Les patients qui sont des métaboliseurs lents de **CYP3A4/5** peuvent avoir une activité enzymatique réduite, résultant en un risque accru de niveaux sériques élevés du médicament, des interactions médicament-médicament et/ou une production réduite de métabolites actifs^{180,183,186,207}.

L'utilisation de données génétiques pour orienter la planification des traitements

Les résultats génétiques fournissent une preuve de l'hétérogénéité observée dans la réponse aux médicaments. Ils offrent de l'information sur la probabilité qu'un patient réponde à un traitement médicamenteux et/ou présente des effets indésirables ou des interactions médicamenteuses. Les résultats pharmacodynamiques, quoique non diagnostiques, décrivent la biochimie sous-jacente de la présentation des symptômes et des effets indésirables, tandis que les résultats pharmacocinétiques orientent les décisions posologiques pour optimiser la réponse. Les gènes analysés par le test Genecept Assay 2.0 sont associés à une gamme variée de médicaments psychotropes et le test peut mener à des plans de traitement pour la dépression, l'anxiété, le trouble obsessionnel-compulsif (TOC), le trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH), le trouble bipolaire, le trouble de stress post-traumatique (TSPT), le trouble du spectre de l'autisme, la schizophrénie, la douleur chronique et la toxicomanie.

Le test Genecept Assay

	Gène	Rôle physiologique	Effet de la mutation	Effet du traitement
Pharmacodynamique	Transporteur de la sérotonine (SLC6A4)	Protéine responsable de la recapture de la sérotonine dans la synapse	Inhibition de cette protéine par les ISRS, ce qui peut mener à un risque accru de non-réponse/effets secondaires	Utiliser les ISRS avec prudence; des antidépresseurs atypiques ou IRSN peuvent être utilisés si indiqués sur le plan clinique
	Canal calcique (CACNA1C)	Sous-unité du canal calcique, qui module le signal d'excitation	Associé à des troubles caractérisés par une humeur instable/labile	Des antipsychotiques atypiques, des stabilisateurs de l'humeur et/ou des acides gras oméga-3, qui peuvent contribuer à réduire les signaux excitateurs, peuvent être utilisés si indiqués sur le plan clinique
	Canal sodique (ANK3)	Protéine qui joue un rôle dans la fonction des canaux sodiques et la régulation des signaux excitateurs	Associé à des troubles caractérisés par une humeur instable/labile	Des stabilisateurs de l'humeur et/ou des acides gras oméga-3, qui peuvent contribuer à réduire les signaux excitateurs, peuvent être utilisés si indiqués sur le plan clinique
	Récepteur de la sérotonine 2C (5HT2C)	Récepteur qui participe à la régulation de la satiété	Bloqué par des antipsychotiques atypiques, ce qui résulte en des effets secondaires métaboliques	Utiliser les antipsychotiques atypiques avec prudence; l'inositol peut être utilisé pour atténuer le risque de gain de poids si indiqué sur le plan clinique
	Récepteur de la mélanocortine 4 (MC4R)	Récepteur qui joue un rôle dans le contrôle de l'apport alimentaire	Risque accru de gain de poids et d'IMC supérieur, qui est exacerbé par les antipsychotiques atypiques	Utiliser les antipsychotiques atypiques avec prudence
	Récepteur de la dopamine 2 (DRD2)	Récepteur affecté par la dopamine dans le cerveau	Bloqué par les médicaments antipsychotiques et associé à un risque de non-réponse/effets secondaires	Utiliser les antipsychotiques atypiques avec prudence
	Catéchol-O-méthyl transférase (COMT)	Enzyme principalement responsable de la dégradation de la dopamine dans les lobes frontaux du cerveau	Des états dopaminergiques altérés peuvent avoir des effets émotionnels/comportementaux et moduler la réponse à des agents dopaminergiques	Les agents dopaminergiques ou la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) peuvent être utilisés si indiqués sur le plan clinique pour les patients Val/Val Utiliser les agents dopaminergiques avec prudence chez les patients Met/Met
	Récepteur alpha-2A-adrénergique (ADRA2A)	Récepteur qui participe à la libération des neurotransmetteurs	Associé à une meilleure réponse aux agents stimulants	Les agents stimulants peuvent être utilisés si indiqués sur le plan clinique
	Méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) • A1298C • C677T	Enzyme prédominante qui convertit l'acide folique/le folate vers sa forme active (le méthylfolate), nécessaire pour la synthèse de la sérotonine, de la dopamine et de la norépinéphrine	Associé à diverses activités et à la conversion de l'acide folique/du folate vers le méthylfolate	Des suppléments de L-méthylfolate peuvent être utilisés si indiqués sur le plan clinique
	Facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF)	Important pour un bon développement neuronal et la plasticité neuronale	Sécrétion entravée de BDNF, qui peut être associée à une réponse altérée aux ISRS chez les Caucasiens	Une augmentation de l'activité physique/exercice peut être bénéfique pour les porteurs du génotype Met si indiquée sur le plan clinique
	Récepteur μ-opioïde (OPRM1)	Récepteur opioïde affecté par des composés naturels et synthétiques	Activé par les opioïdes et associé à divers risques de réponses analgésiques, de posologie et d'abus/de toxicomanie	Utiliser les opioïdes avec prudence; des analgésiques non-opioïdes peuvent être utilisés si indiqués sur le plan clinique
Récepteur du glutamate (GRIK1)	Récepteur de neurotransmetteur excitateur dans le cerveau	Associé à une réponse au topiramate pour l'alcoolisme	Le topiramate peut être utilisé pour le traitement de l'alcoolisme si indiqué sur le plan clinique	
Pharmacocinétique (CYP450)	CYP1A2	Enzymes qui métabolisent les médicaments dans le foie	Un grand nombre de médicaments psychiatriques sont métabolisés par les CYP450	Un ajustement de dose (augmentation ou diminution) pourrait être requis
	CYP2B6			
	CYP2C9			
	CYP2C19			
	CYP2D6			
	CYP3A4/5			

Références

Les références se trouvent dans le résumé de la documentation, disponible sur demande au 888.988.1888 ou par l'envoi d'un courriel à DynacareAvenir@dynacare.ca.