

Unité de Pharmacogénétique et de
Psychopharmacologie Clinique
Centre de Neurosciences Psychiatriques
Département de Psychiatrie - CHUV



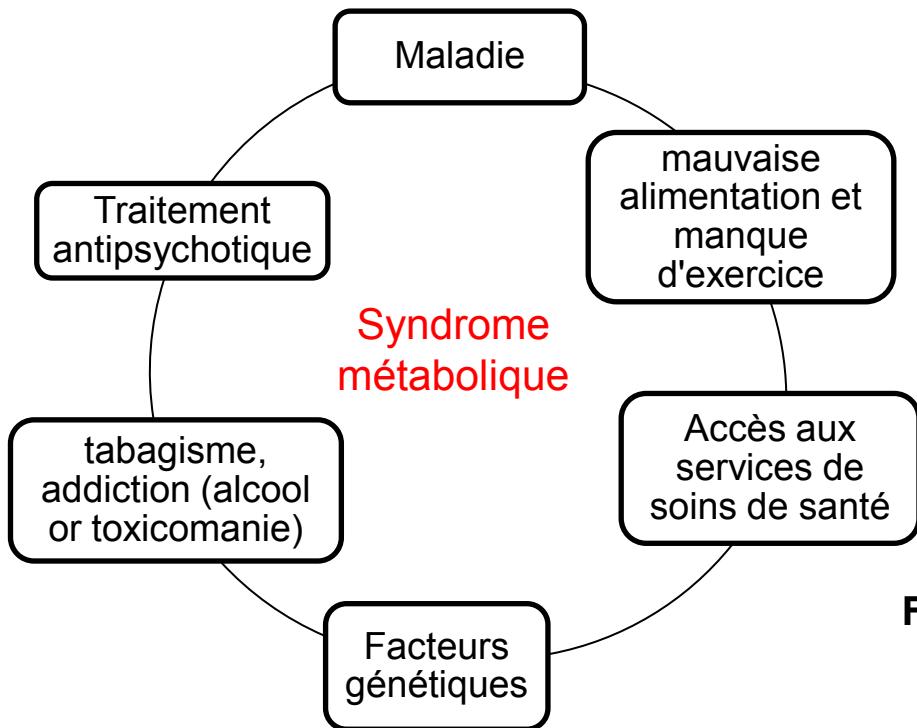
Colloque Vaud-Genève de psychopharmacologie

Syndrome métabolique en psychiatrie: facteurs pharmacologiques, cliniques et génétiques

Aurélie Delacrétaz
Frederik Vandenberghe
Dr. Lina Quteineh

06.02.14

Population psychiatrique: à risque!



→ Réduction de l'espérance de vie de 13 à 20 ans en comparaison avec population générale

→ 2 / 3 de cette réduction d'espérance de vie sont liés aux maladies cardiovasculaires

Facteur de risque principal : syndrome métabolique

*Sociodemographic characteristics and cardiovascular risk factors in patients with severe mental disorders compared with the general population.
Birkenaes et al.
J Clin Psychiatry. 2006 Mar;67(3):425-33.*

SYNDROME METABOLIQUE

TABLE 1. Working Criteria for the Metabolic Syndrome^a

Variable	ATP-III	ATP-III-A	IDF
Waist circumference (cm)	Men >102, women >88 ≥130/85 ^b	Men >102, women >88 ≥130/85 ^b	Men ≥94, women ≥80 ≥130/85 ^b
Blood pressure (mmHg)			
HDL (mg/dL)	Men <40, women <50	Men <40, women <50	Men <40, women <50
Triglycerides (mg/dL)	≥150	≥150	≥150
Glucose (mg/dL)	≥110 ^c	≥100 ^c	≥100 ^c

^a ATP-III=Adult Treatment Panel III (3/5 criteria required); ATP-III-A=Adult Treatment Panel—Adapted (3/5 criteria required); IDF=International Diabetes Federation (requires waist and two criteria); HDL=high-density lipoproteins.

^b Or treated with antihypertensive medication.

^c Or treated with insulin or hypoglycemic medication.

Prévalence importante de comorbidités chez les schizophrènes

1/3 syndrome métabolique

1/2 surpoids (Tour taille >102 cm H; >88cm F)

1/5 hyperglycémie (>110 mg/dl)

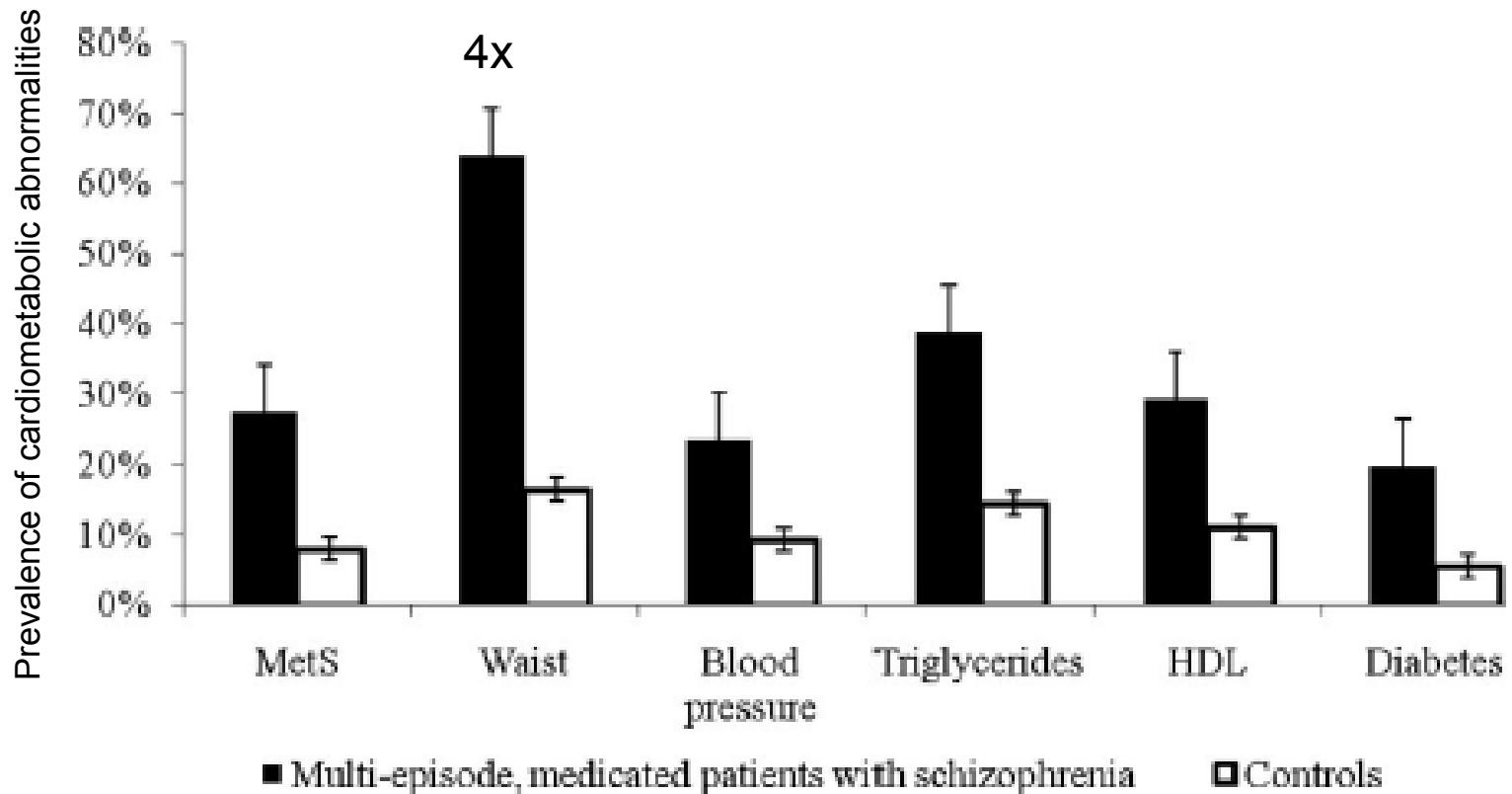
2/5 anomalies lipidiques (TG > 150mg/dl)

(HDL > 40 mg/dl H; >50 mg/dl F)



Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders – a systematic review and meta-analysis. Mitchell et al. Schizophr Bull 2013;39:306-18.

Comparaison par rapport à la population générale

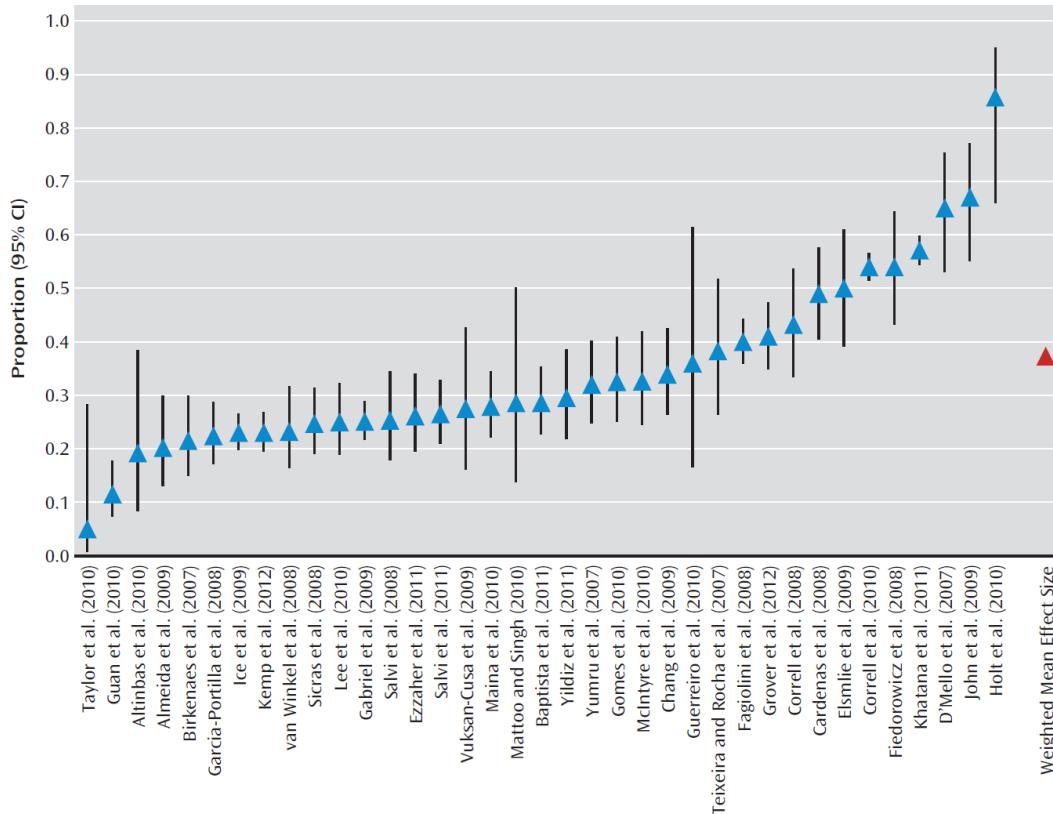


A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls.

Vancampfort et al.
World Psychiatry 2013;12:240-250.

Méta-analyse syndrome métabolique chez patients bipolaires

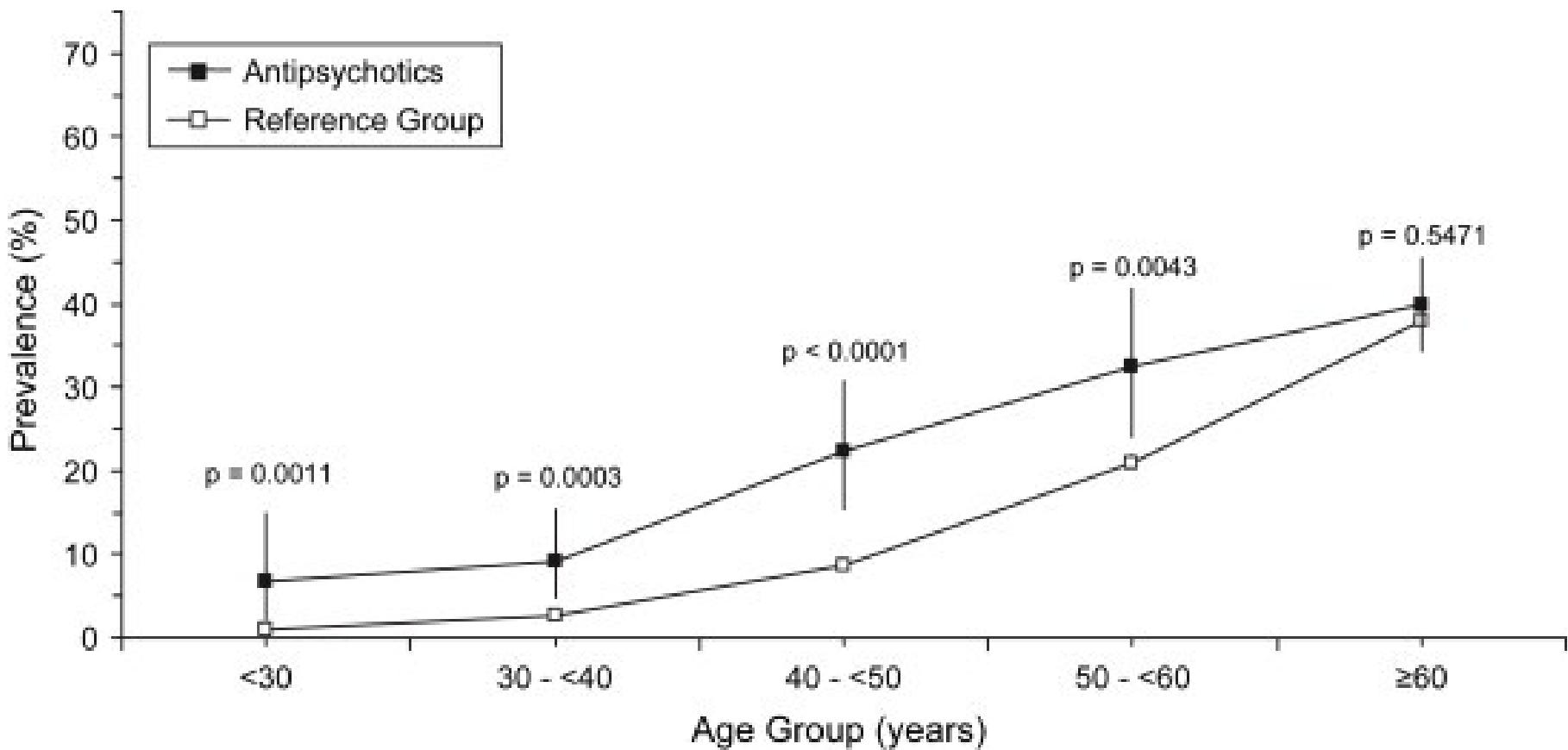
FIGURE 3. Summary of Metabolic Syndrome Rates in Bipolar Patients



Moyenne de prévalence du syndrome métabolique chez patients bipolaires: **37.3%**
Cette prévalence est deux fois plus élevée que dans la population générale.

Syndrome métabolique plus prévalent chez les patients sous antipsychotiques que chez ceux qui n'en prennent pas.

Prévalence du syndrome métabolique par tranches d'âge



Metabolic syndrome in outpatients receiving antipsychotic therapy in routine clinical practice: a cross-sectional assessment of a primary health care database.
Sicras-Mainar et al.,
European Psychiatry;23, Issue 2, 2008: 100-108

Antipsychotiques

Antipsychotiques classiques

Haloperidol / Chlorpromazine/...

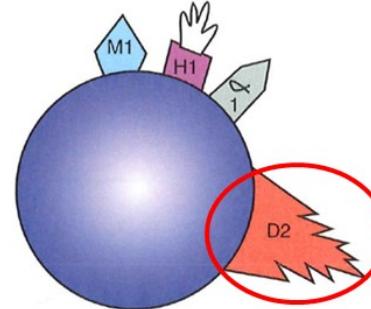
Effet thérapeutique principalement induit par antagonisme des **récepteurs dopaminergique D2**

(affinité concomitante pour récepteurs muscariniques, histaminergiques et adrénergiques)

Effets secondaires:

Symptômes extrapyramidaux

Effets anticholinergiques



Antipsychotiques atypiques

Clozapine / Olanzapine / Risperidone / Aripiprazole ...

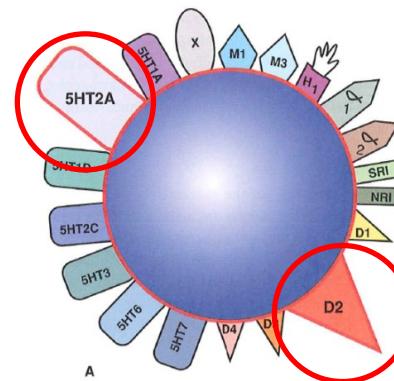
Effet thérapeutique principalement induit par antagonisme des **récepteurs sérotoninergiques 5HT2c**

(affinité concomitante pour récepteurs dopaminergiques, muscariniques, histaminergiques et adrénergiques)

Effets secondaires:

Syndrome métabolique

Effets anticholinergiques



Effets secondaires métaboliques liés aux antipsychotiques

Récepteur	Possible(s) effet(s) secondaire(s)
Antagonisme Dopamine D ₂	Prise de poids, effets endocrinaux, symptômes extrapyramidaux
Antagonisme Serotonine 5-HT _{2C}	Prise de poids, diabète
Antagonisme Adrenergic α ₁	Prise de poids, hypotension, sédation
Antagonisme Histamine H ₁	Prise de poids, diabète, sédation
Antagonisme Muscarinic M ₁	Effets anticholinergiques(sécheresse buccale, troubles visuels, constipation)
Antagonisme Muscarinic M ₃	Diabète

Mechanisms and genetics of antipsychotic-associated weight gain.
Balt SL et al.,
Clin. Pharmacol. Ther., 2011.90(1):p.179-83

Méta-analyse prise de poids sous antipsychotique

B Weight gain SMD (95% CrI)

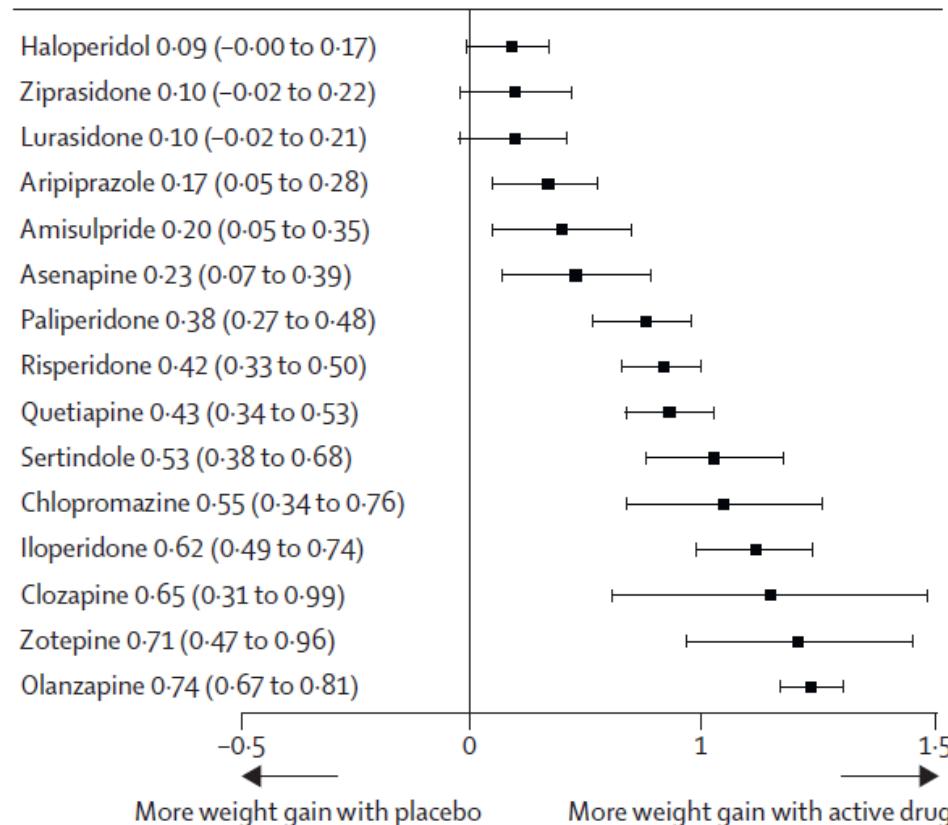


Figure 4: Forest plots for effect sizes of antipsychotic drugs compared with placebo for secondary outcomes

Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis.

Leucht et al.

Lancet 2013;382:951-62.

DIRECTIVE DU DP-CHUV

- Suivi en milieu hospitalier et ambulatoire
 - But : Surveiller les variables biologiques:
 - Poids / tension artérielle / chimie clinique
- Pour agir avant qu'il ne soit trop tard.....

	Historique familial et personnel (a)	Poids, IMC (b)	Tour de taille	Tension artérielle	Glycémie (c)	Profil lipidique (c) (d)
1 ^{ère} année	Avant AP	X	X	X	X	X
	1 mois		X			
	3 mois		X		X	X
	1 x trimestre		X			
	1 x an	X		X	X	(X)

(a) historique familial et personnel sur : obésité, diabète, dyslipidémie, hypertension ou problèmes cardiovasculaire, consommation de tabac (b) IMC = indice de masse corporelle = poids (en kg) : taille² (en m²), (c) à jeun, (d): Profil lipidique : cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides (X) : pour les patients avec un profil lipidique normal, une mesure tous les 5 ans est conseillée.

Actions possibles

Switch médication

Action sur le style de vie, comportement alimentaires ...

Co-médications visant à stabiliser ces paramètres

Routine monitoring	Treatment decisions
Personal and family history of diabetes, hypertension, coronary heart disease (myocardial infarction or stroke)	Choice of antipsychotic agent Switch medications
Smoking, exercise, dietary habits	Smoking cessation
Height and weight [§] (BMI)	Behavioral interventions for obesity or prediabetes
Waist circumference	Behavioral interventions for obesity or prediabetes
Blood pressure	Behavioral interventions for obesity, antihypertensive treatment
Fasting plasma glucose	Behavioral interventions for obesity and prediabetes, oral antidiabetes drugs
Fasting lipid profile	Behavioral interventions for obesity and dyslipidemia, lipid-lowering medication
Electrocardiographic parameters ⁵	Referral (external or internal)

Variabilité du syndrome métabolique sous antipsychotique: facteurs cliniques

Familial factors

- Family history of obesity
- Parental BMI

Personal factors

- Cannabis use
- Young age (children and adolescents)
- Sex (mixed evidence)
- High levels of negative symptoms (such as alogia, affective flattening, avolition)
- Lack of cognitive restraint in the presence of increased appetite
- Low BMI ($<25 \text{ kg/m}^2$)
- Nonsmoking status
- Nonwhite ethnicity

Factors related to psychiatric illness

- Improved symptom reduction (limited or inconclusive data)
- First-episode status of psychiatric illness
- Lack of prior antipsychotic treatment

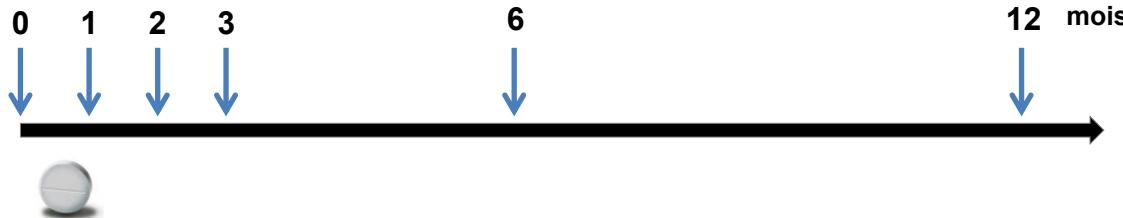
Treatment-related factors

- Early weight gain (within the first 2–4 weeks of antipsychotic treatment)
- Good treatment adherence
- High antipsychotic dose
- Polypharmacy (limited or inconclusive data)
- Long-term treatment
- Specific medications (such as clozapine and olanzapine, which have a high risk of metabolic dysregulation)

De Hert M et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs.
Nat Rev Endocrinol. 2011 Oct

UPPC – études en cours

Population 1 (étude prospective Lausanne)



n~800

CLINIQUE

Population 2 (étude transverse ambulatoire Lausanne)



n~230

G
E
N
E
T
I
Q
U
E

Population 3 (étude transverse Genève)



n~200

G
E
N
E
T
I
Q
U
E

Syndrome métabolique en psychiatrie : facteurs cliniques

FREDERIK VANDENBERGHE

Définition

- Prise de poids rapide dans les 6 premiers mois de traitement.
- Nécessité de détecter une prise de poids importante dès que possible.
 - Importante ?
 - Dès que possible ?

Guidelines

- Consensus “American Diabetes Association & Psychiatric Association »
 - 5% durant tout le traitement.
- Position statement from the European Psychiatric Association :
 - 7% dans les 6 premières semaines.

Evidence based ?

- Olanzapine :
 - Prise de poids 2 kg → 10 kg après 30 semaines.
 - Prise de poids 2 kg → 7% après 30 semaines.
- Olanzapine, Ziprasidone ou Aripiprazole
 - Prise de poids 2 kg → 10 kg après 26 semaines.

Lipkovich I et al., J Clin Psychopharmacol. 2010

Lipkovich I et al., BMC Psychiatry. 2008

Hoffmann VP et al., J Clin Psychopharmacol. 2010

Pourquoi une nouvelle analyse ?

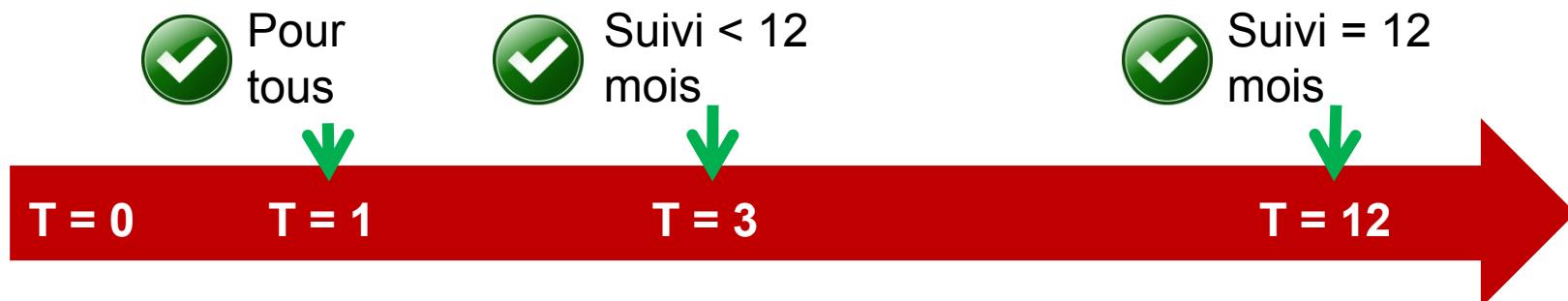
- N'englobe pas tous les antipsychotiques couramment prescrits
 - Quetiapine, clozapine, amisulpride ?
- Prédiction faite sur +/- 30 semaines
 - Qu'en est il sur une année ?
- Analyses post hoc issues d'études cliniques
 - Conditions réelles ?

Méthode

- Qui ?
 - Patients avec poids au baseline et 1 mois
 - Au moins un poids à 3 ou 12 mois.
 - Pas de changement de médication
- Etude naturalistique :
 - Nécessité de vérifier la compliance (faux négatifs)

Détermination de la compliance

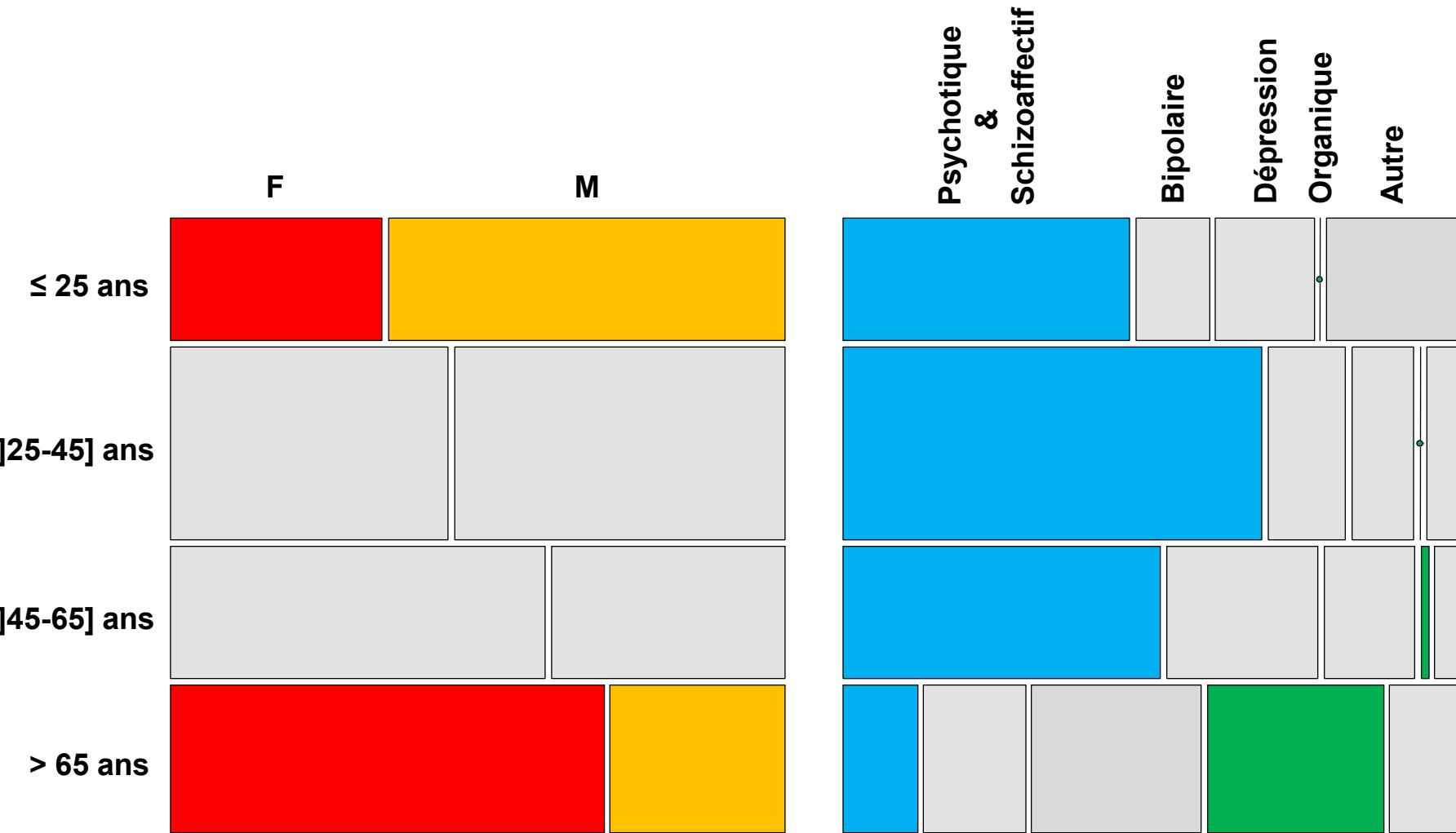
- Dosage fait de routine
 - HPLC-MS / GC-NPD / Immunoassay / Electrochimie
- Non compliance définie à 10% de la valeur inférieure de la marge thérapeutique recommandée



Résultats démographiques

- N total :
 - 315
- Durée moyen du suivi :
 - 236 jours
- Age :
 - 46 ans [14-96]
- Durée des troubles :
 - 8 ans
- BMI initial moyen :
 - 24.4 kg/m²
- Prévalence MetS (IDF):
 - 32% après 12 mois de traitement.

Résultats démographiques



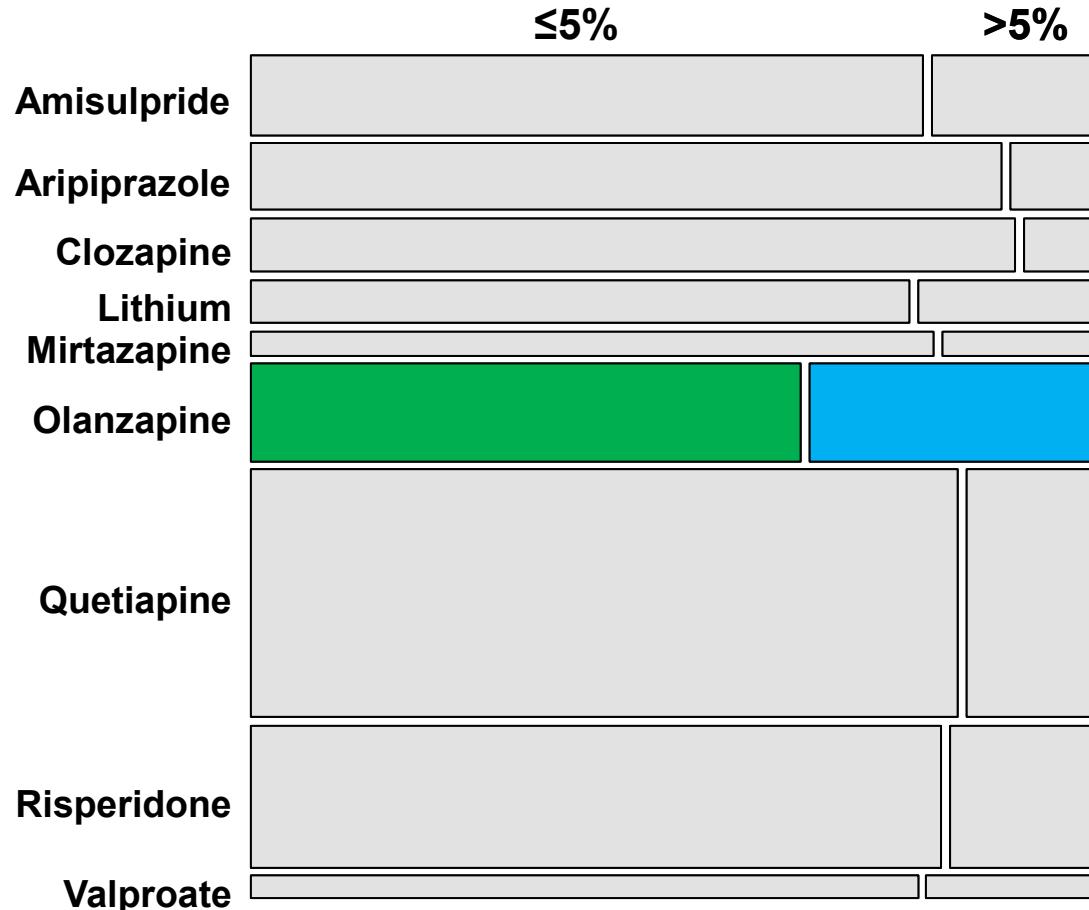
Prédiction d'une prise de poids

- 5% au mois 1 ↔ 15% à 3 mois → (AUC : 79)
 - SEN : 67% SPE: 88%
 - PPV : 29% NPV : 97%
- 5% au mois 1 ↔ 20% à 12 mois → (AUC : 68)
 - SEN : 47% SPE: 89%
 - PPV : 35% NPV : 93%

$> 5\%$ vs. $\leq 5\%$ au baseline

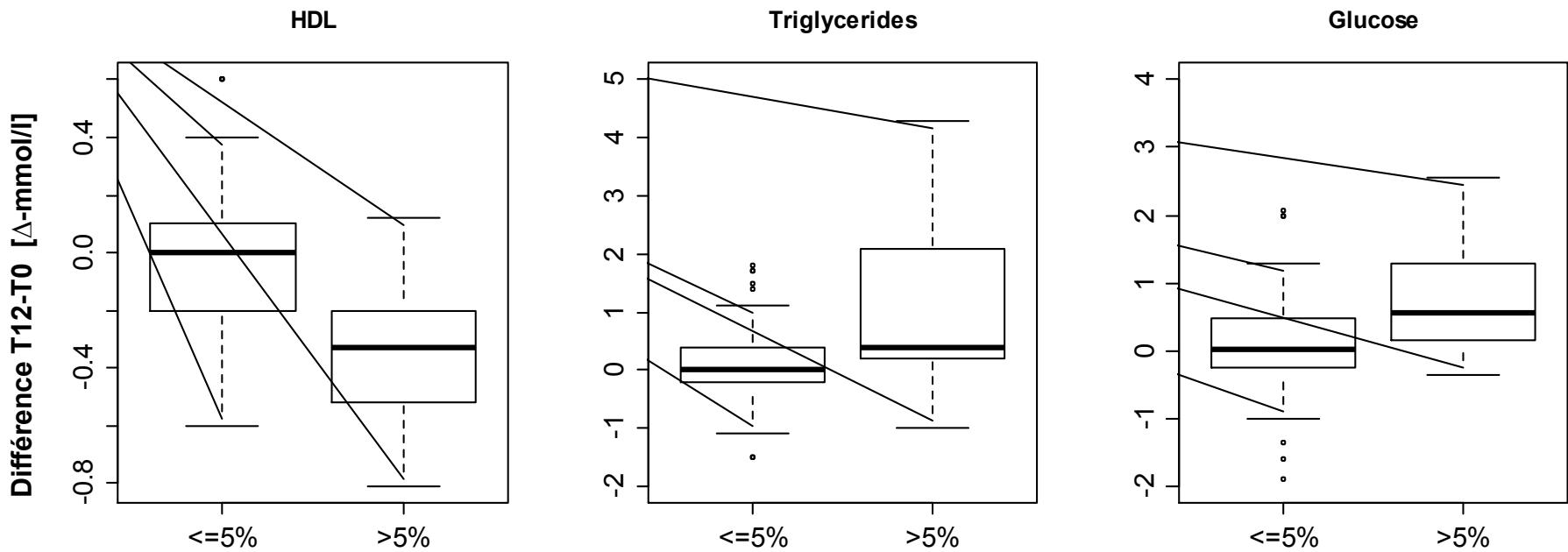
- Pas de différence démographique entre les deux groupes :
 - N patients : $288 \leq 5\%$ vs $63 > 5\%$
 - Age (43 vs 46 ans)
 - Sexe (52% M vs 45% M)
 - Durée du suivi (223 vs 240 jours)
 - Durée maladie (8 vs 8 ans)

> 5% vs. ≤ 5% au baseline



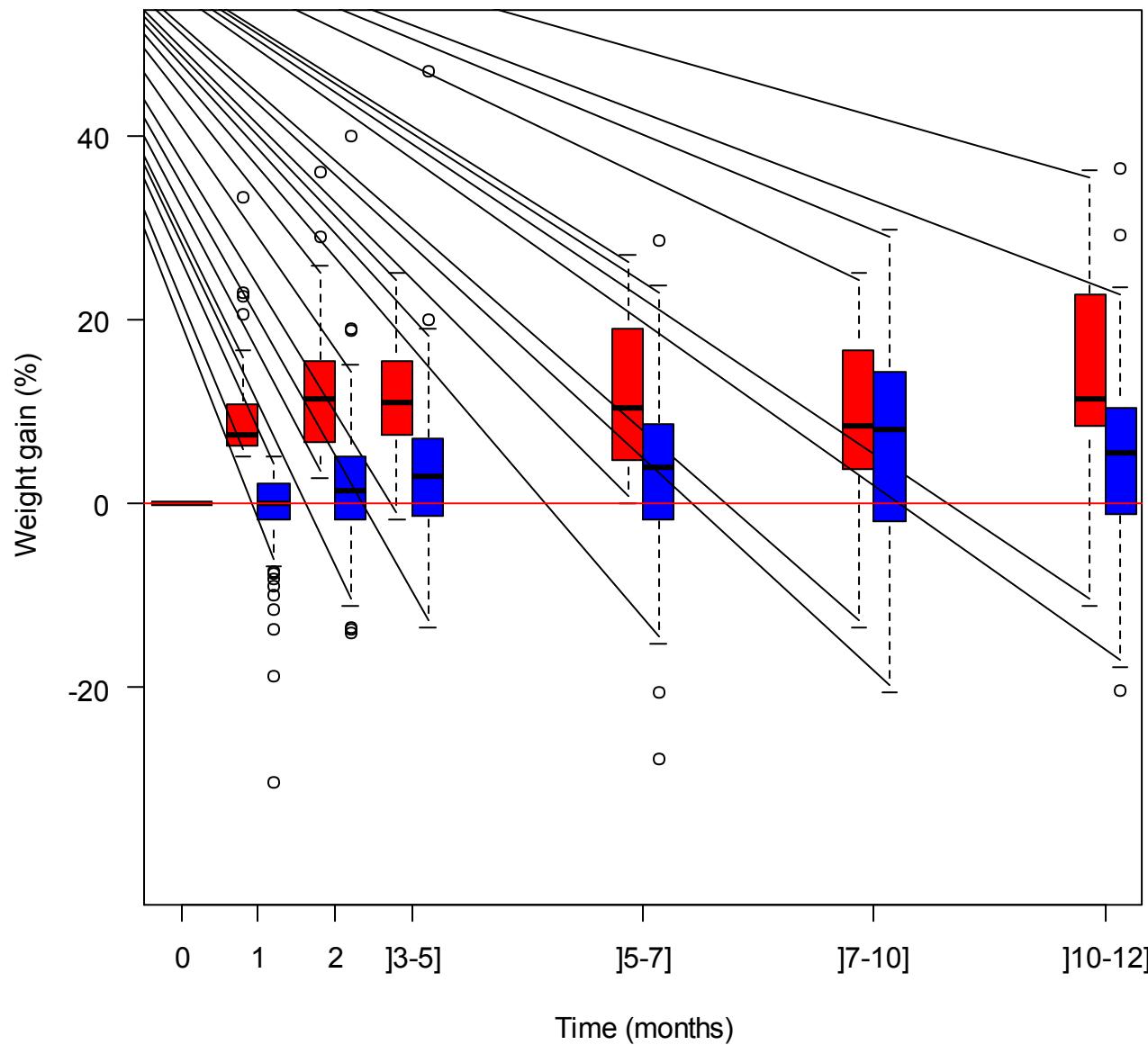
- Patients avec olanzapine sont sur-représentés dans le groupe >5%
- Attention :
 - N ↓ après stratification
- Design de l'étude :
 - Effet des médications précédentes
 - Polymédication

$> 5\%$ vs. $\leq 5\%$ après une année

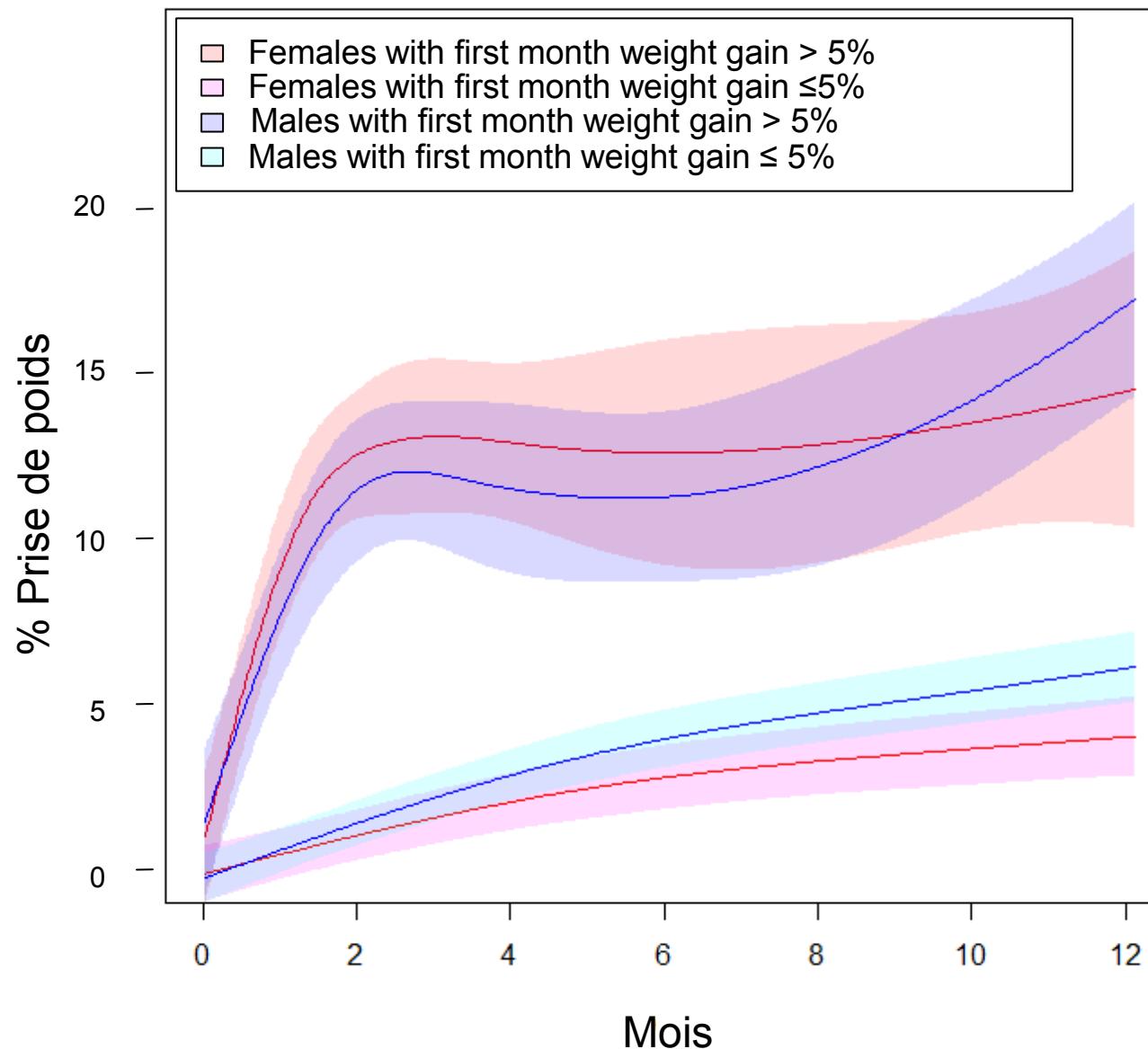


- Péjoration des paramètres métaboliques significativement plus importante chez les $> 5\%$
 - Effet résultant de la prise de poids ?

$> 5\%$ vs. $\leq 5\%$ évolution sur 1 an



Prédiction



Inférence

- Plusieurs facteurs confondants peuvent influencer le résultat.
- Validation dans un modèle linéaire
 - Observation du >5% reste significative sur une année ($p<0.0001$).

Conclusion

- 5% de prise de poids au premier mois
 - Un des signes d'alarme nécessitant, dans la mesure du possible, une adaptation de traitement.
 - Importance de suivre ces paramètres métaboliques dès le début de traitement.
 - Au baseline (seuil de référence!)

Syndrome métabolique en psychiatrie : facteurs génétiques

LINA QUTEINEH

Pharmacogénétique

- **Tout le monde ne répond pas aux médicaments de la même manière**

Environnement, alimentation, état de santé, facteurs génétiques

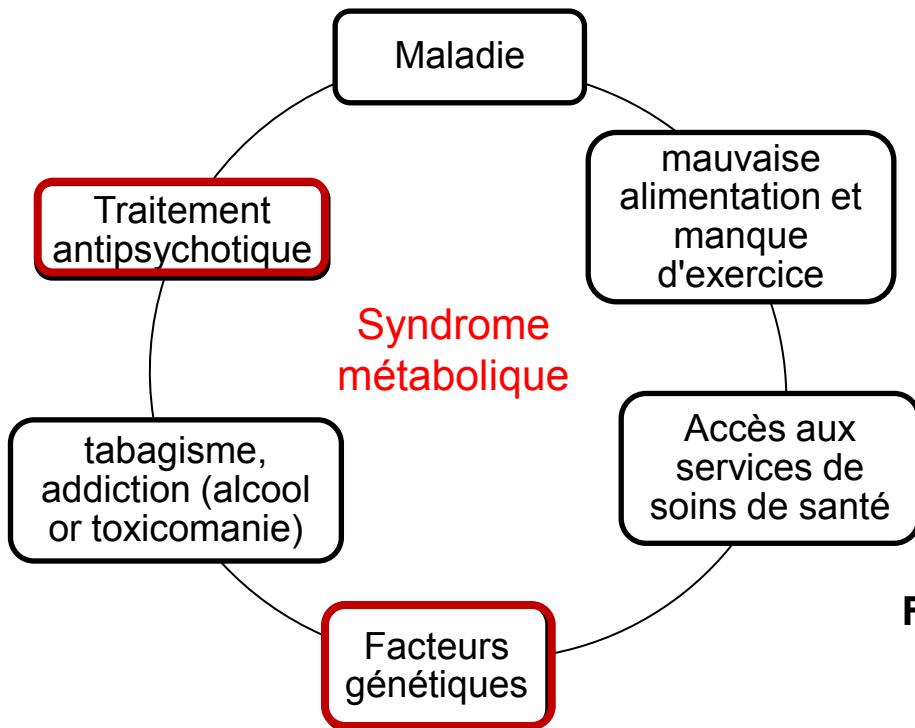
- **Pharmacogénétique**

Etude de l'influence du génotype sur la variabilité de la réponse à un traitement médicamenteux.

- **But: adapter le traitement à chaque individu**

Le bon médicament, au bon patient, au bon moment, avec la bonne dose

Population psychiatrique: à risque!



→ Réduction de l'espérance de vie de 13 à 20 ans en comparaison avec population générale

→ 2 / 3 de cette réduction d'espérance de vie sont liés aux maladies cardiovasculaires

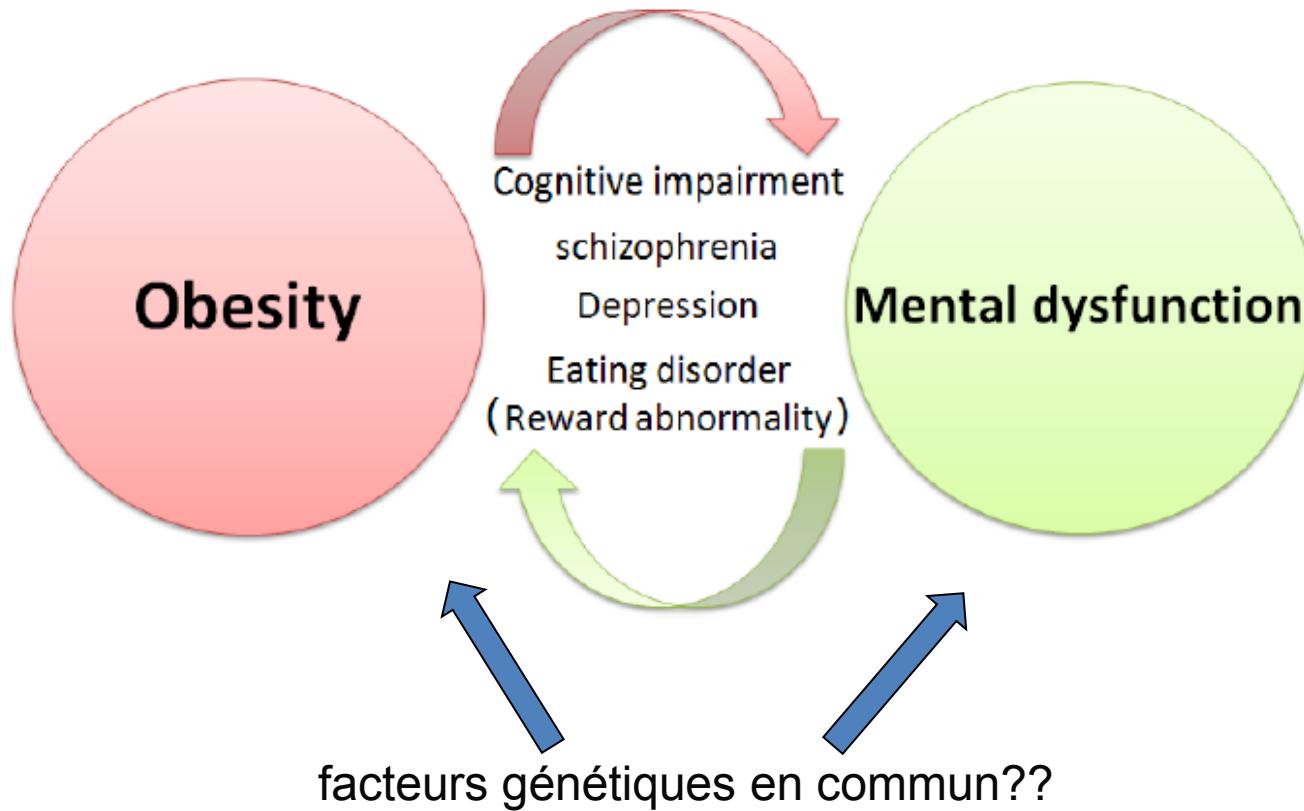
Facteur de risque principal : syndrome métabolique

Sociodemographic characteristics and cardiovascular risk factors in patients with severe mental disorders compared with the general population.

Birkenaes et al.

J Clin Psychiatry. 2006 Mar;67(3):425-33.

Les maladies psychiatriques et l'obésité

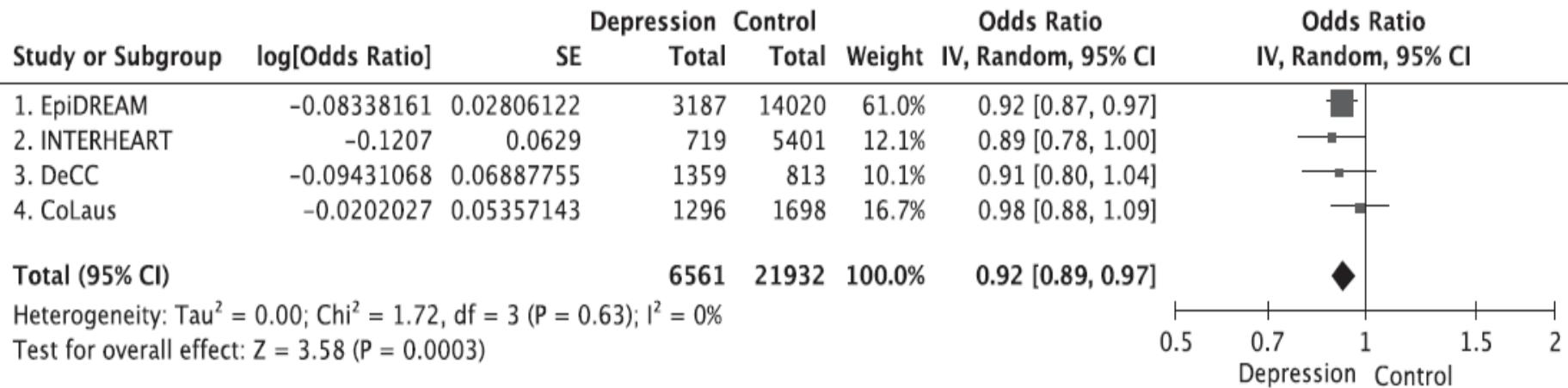


Adapté du livre: « Functional Brain Mapping and the Endeavor to understand the working brain », chapter 16,
By Nobuko Yamada-Goto, Goro Katsuura and Kazuwa Nakao

Les maladies psychiatriques et l'obésité

Gène de «Fat Mass and Obesity-associated (FTO) »:

- FTO rs9939609 A variant associé à une augmentation du BMI dans plusieurs études
- FTO associé à la dépression indépendamment du BMI:



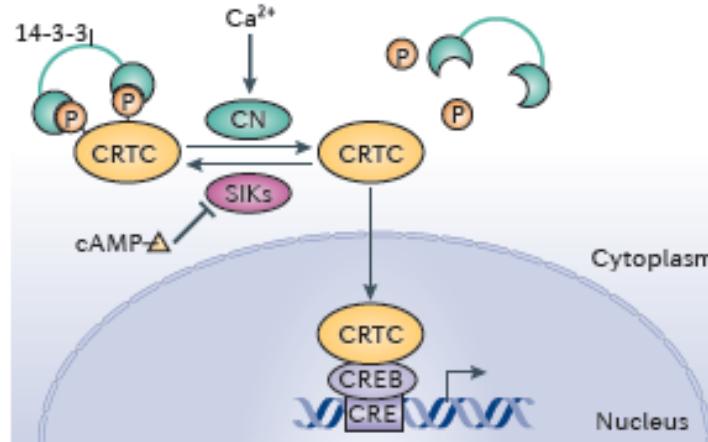
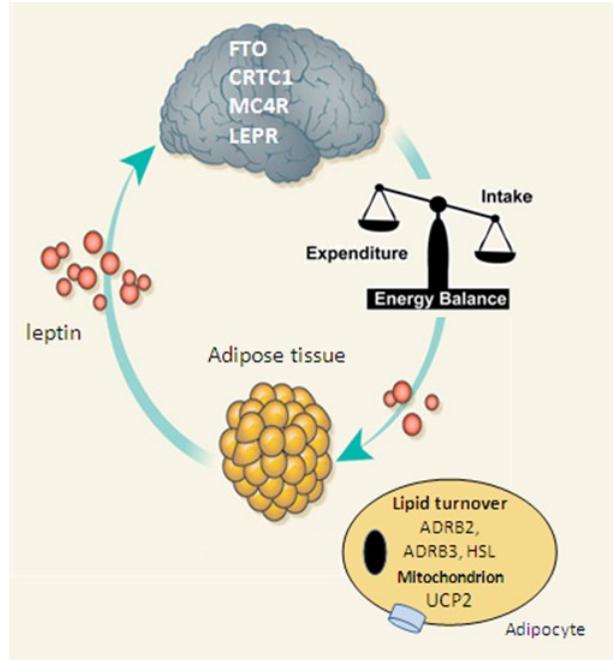
Original Investigation

Influence of *CRTC1* Polymorphisms on Body Mass Index and Fat Mass in Psychiatric Patients and the General Adult Population

Eva Choong, PharmD, PhD; Lina Quteineh, MD, PhD; Jean-René Cardinaux, PhD; Mehdi Gholam-Rezaee, PhD; Frederik Vandenbergh, PharmD, MSc; Maria Dobrinas, PharmD, PhD; Guido Bondolfi, MD; Manuela Etter, MD; Laurent Holzer, MD; Pierre Magistretti, MD, PhD; Armin von Gunten, MPhil, MD; Martin Preisig, MD, MPH; Peter Vollenweider, MD; Jacques S. Beckmann, PhD; François P. Pralong, MD; Gerard Waeber, MD; Zoltan Kutalik, PhD; Philippe Conus, MD; Murielle Bochud, MD, PhD; Chin B. Eap, PhD; for the ODEX team

JAMA psychiatry. 2013 Oct;70(10):1011-9.

Introduction – CRTC1



Enzymes cibles:
BDNF, CART, KISS1

WT KO



Souris knock-out pour CRTC1 développent:

- Obésité.
- Troubles du comportement .

Objectif – CRTC1

- Etudier l'effet des polymorphismes génétiques de *CRTC1* sur le BMI dans des populations psychiatriques

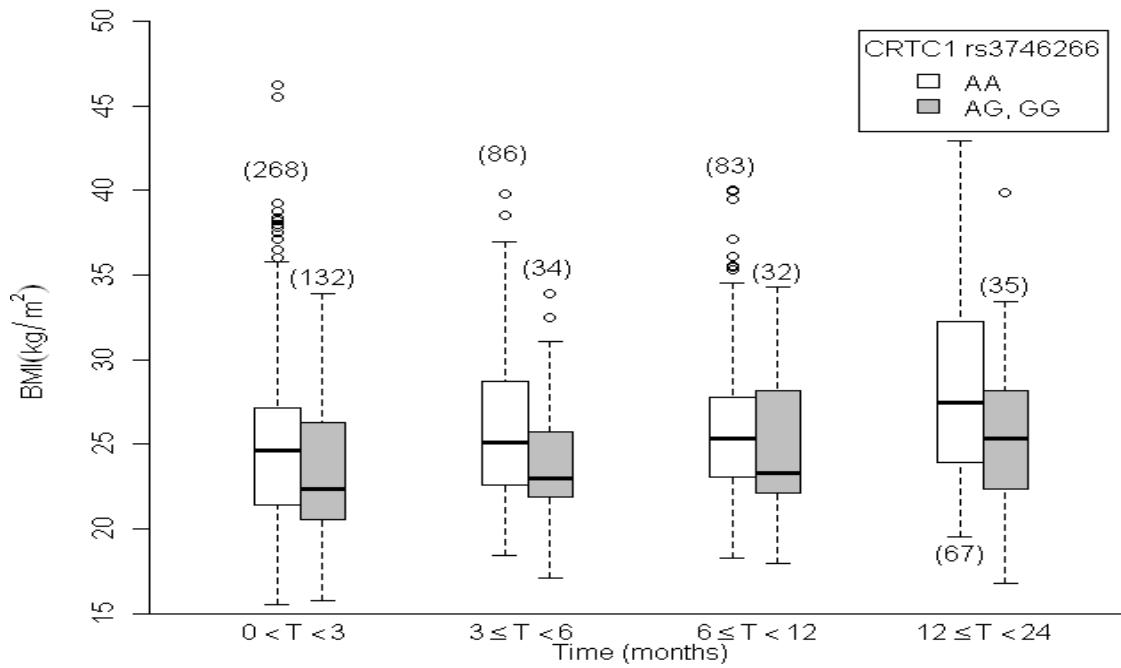
Méthode – CRTC1

SNPs: *rs10402536* : intron 1 (binding to CREB)

rs3746266: missense mutation (threonine to alanine change)

rs8104411: 3'UTR (enhanced association with other CREB co-activator)

Résultats- *CRTC1* rs3746266A>G et BMI



Les 3 cohortes psychiatriques combinées

Résultats- *CRTC1 rs3746266A>G* et BMI

rs3746266A>G	Sample Size	BMI Difference Between G and AA Carriers (95% CI)	P Value	Explained Variance, ^b %
Sample 1	105	2.13 (0.62 to 3.49)	.001	3.5
Sample 2 ^c	140	1.00 (-0.29 to 2.16)	.05	1.0
Sample 3 ^c	87	3.64 (1.65 to 5.38)	.0003 ^d	6.5
Combined sample ^e	324	1.81 (1.00 to 2.64)	<.0001 ^d	2.6
Men	176	1.34 (0.35 to 2.40)	.007	1.7
Women	148	2.14 (0.82 to 3.46)	.001	2.8
Women ≥45 y	75	1.24 (-0.56 to 3.09)	.10	1.3
Women <45 y	73	3.87 (1.98 to 5.76)	<.0001 ^d	8.7
Women <50 y	107	2.44 (0.98 to 4.02)	.0005 ^d	4.1
Women <55 y	120	2.20 (0.78 to 3.69)	.002	3.3

Résultats - CRTC1 rs6510997C>T et fat mass (CoLaus)

Table 2. Association of rs6510997C>T With Body Fat Mass in the CoLaus General Adult Sample Study^a

Sample	Fat Mass, kg, Adjusted Mean (SE)	Sample Size	P Value for Linear Trend	Explained Variance, ^b %
CoLaus				
CC	21.84 (0.11)	3395		
CT	21.48 (0.16)	1744		
TT	21.21 (0.47)	199	.03	0.06
Men only				
CC	19.92 (0.14)	1614		
CT	19.81 (0.19)	814		
TT	19.08 (0.55)	102	.23	0.03
Women only				
CC	23.57 (0.17)	1781		
CT	22.99 (0.24)	930		
TT	23.08 (0.75)	97	.07	0.08
Women, premenopausal				
CC	20.83 (0.26)	767		
CT	20.00 (0.36)	389		
TT	18.90 (1.18)	36	.02	0.33

Résultats - *CRTC1 rs6510997C>T* chez PsyCoLaus

- PsyCoLaus:

- 2290 participants de CoLaus (tranche d'âge:35-66yrs) ont participé à une évaluation psychiatrique complète.

SNP	échantillon	n	BMI		Fat mass	
			β	P-value	β	P-value
<i>CRTC1 rs6510997 CC vs. T-allele</i>	non-déprimé	281	-0.95	0.10	-0.62	0.47
	déprimé	755	0.75	0.04	1.72	0.002
	dépression typique	518	0.49	0.24	1.08	0.09
	dépression atypique	237	1.38	0.06	3.21	0.003

- Trop petit collectif de schizophrènes chez PsyCoLaus (n=6)

Discussion - Conclusions

- L'allèle variant de *CRTC1 rs3746266G>A* protège contre l'obésité dans 3 populations psychiatriques
- L'allèle variant de *CRTC1 rs6510997C>T* (en LD *rs3746266G>A*) est associé à une diminution de fat mass chez CoLaus.
- Aucun effet du SNP de *CRTC1* sur les marqueurs de l'obésité (BMI/ fat mass) chez les patients non-déprimés de PsyCoLaus.
- L'effet du SNP sur le fat mass observé chez CoLaus est principalement dû aux patients déprimés et plus précisément aux dépressions atypiques.

CRTC1 joue un rôle dans l'obésité uniquement dans les populations psychiatriques...

Perspectives

- Répliquer les résultats de PsyCoLaus dans une autre population dépressive.
- Etudier s'il existe une association entre les SNPs de *CRTC1* et les différents troubles psychiatriques.
- Identifier de nouveaux gènes candidats en relation avec le syndrome métabolique en psychiatrie (plusieurs gènes identifiés, papiers actuellement en cours de rédaction) .
- Identifier de nouveaux biomarqueurs associés à l'obésité et / ou aux maladies psychiatriques (métabolomique, lipidomique et analyse des marqueurs de l'inflammation)



Merci pour
votre attention!