

Pharmacogénomique et thérapeutique personnalisée

Gérard SIEST

En examinant la réponse de patients à l'administration de médicaments hypolipémiants ou antihypertenseurs, on observe une très grande dispersion des effets thérapeutiques attendus. Parmi les facteurs de variation, la génétique occupe une place importante. Les bases de la pharmacogénomique et de la pharmacogénétique des médicaments cardiovasculaires seront développées, après un rappel du devenir des médicaments dans l'organisme puis un rappel de la notion de mutation et de polymorphisme.

Cinq groupes de gènes sont successivement responsables de la variabilité individuelle de la réponse aux médicaments :

(1) Les gènes impliqués dans la pharmacocinétique, en particulier ceux contrôlant les enzymes du métabolisme du médicament et des transporteurs : Dans ce premier groupe de gènes, les cytochromes P450 occupent une place privilégiée car ils sont à l'origine d'accidents graves qui ont conduit à la mise en place de systèmes de détermination du statut génétique de chacun. Les acétyltransférases et les transporteurs de médicaments sont également des systèmes à prendre en compte.

(2) Un deuxième groupe de gènes à mettre sous contrôle est celui qui détermine la réponse pharmacologique. Ce sont des récepteurs des glycoprotéines de surface, des enzymes et des lipoprotéines par exemple. En prenant le cas de l'apolipoprotéine E, nous montrerons les variations dues aux polymorphismes pour la réponse aux statines, aux médicaments anti-Alzheimer, aux hormones ou à certains nutriments.

(3) (4) (5) Enfin dans les troisième, quatrième et cinquième groupes de gènes contrôlant les fonctions physiologiques, la réponse à l'environnement et ceux impliqués en pathologie, nous nous focaliserons sur les interactions avec le tabac ou l'obésité.

En conclusion, nous rappellerons qu'en plus de l'approche par l'ADN, l'étude des produits de la transcription et des ARN (transcriptomique) puis des protéines (pharmacoprotéomique) peut donner des informations complémentaires permettant d'adapter la dose de médicaments à chaque individu.