

Génétique pharmacologique et médecine personnalisée¹

Hansjakob Müller, Patrick Imhasly, Margrit Leuthold

¹ Cet article fait partie d'une série traduits de la brochure «Genetische Untersuchungen im medizinischen Alltag» de l'Académie Suisse des Sciences Médicales. Il est prévu d'imprimer la version française de cette brochure prochainement. Elle peut être commandée par mail: mail@samw.ch.

Les caractères héréditaires peuvent avoir des incidences sur l'efficacité et la durée de l'action d'un médicament sur le corps humain. Il est ici notamment question de l'absorption, de la distribution et de la concentration des médicaments sur l'organe-cible, de leur action sur le métabolisme et finalement de leur élimination (dynamique, cinétique, métabolisme). Les gènes exercent également une influence sur la façon avec laquelle un médicament agit sur sa cible, souvent une protéine. La génétique pharmacologique est le nom du domaine qui traite des différences héréditaires au niveau de l'action d'un médicament; la génétique pharmacologique étudie l'interaction des principes actifs avec l'ensemble des gènes. Le fait que certains médicaments agissent différemment sur certains individus ne doit pas être comparé à une maladie. Ces effets ne se remarquent généralement qu'après la prise d'un médicament donné.


Métabolisme lent et rapide

Entre 10 et 70% des patients ne réagissent que peu ou pas du tout à un médicament donné, et environ 7% des traitements médicamenteux sont suivis de lourds effets secondaires qui peuvent parfois connaître une issue mortelle. Un groupe d'enzymes portant le nom de cytochrome P450 joue par exemple un rôle important dans le métabolisme de nombreux médicaments. La tâche principale de ces protéines spéciales est de rendre les graisses solubles dans l'eau («biotransformation») afin qu'elles puissent être éliminées. On sait aujourd'hui que des sous-unités particulières («isoenzyme») de ce complexe P450 travaillent, pour des raisons génétiques, de façon ralentie («métabolisme lent») ou au contraire accélérée («métabolisme rapide») chez certains individus.

En cas de «métabolisme lent», l'élimination de certains médicaments est retardée, ce qui conduit à une élévation de leur concentration dans le sang et les tissus. Ces patients doivent par conséquent être traités avec des doses plus faibles pour empêcher les effets secondaires indésirables. En cas de «métabolisme rapide», la présence du médicament en question est plus faible dans le sang et son efficacité est ainsi réduite, voire nulle. Chez ces personnes, la dose de médicament doit être augmentée pour obtenir l'effet souhaité. Une première biopuce commerciale disponible permet de déterminer les modifications de nature génétique de l'enzyme 2D6

(CYP2D6) du cytochrome P450, ce qui permet d'adapter le dosage de certains médicaments à la nature génétique du CYP2D6 et ainsi d'obtenir un effet optimal de ces médicaments selon les individus.

SNPs: les petites différences génétiques

Pour comprendre les origines moléculaires d'une maladie ou encore les raisons de l'efficacité réduite d'un médicament, il est souvent utile de regarder du côté des gènes. Mais pour cela, il est nécessaire de déterminer chaque segment du patrimoine héréditaire participant à l'activité et au métabolisme du médicament. L'analyse des SNPs («Single Nucleotide Polymorphisms», prononcer «Snips»; voir figure 1 ) est une approche possible. Ces modifications de différentes séquences de l'ADN distribuées plus ou moins au hasard sur le génome contribuent vraisemblablement de façon importante à nos différences génétiques individuelles. Une séquence d'ADN se différencie d'une personne à l'autre en moyenne toutes les 1000 paires de bases. Si l'on remarque certains SNPs particuliers en même temps qu'une incompatibilité ou une inefficacité de certains médicaments, on peut alors penser qu'un lien existe entre les gènes concernés et le problème en question. Grâce au «Human Genome Project» et aux méthodes développées dans ce cadre, quelque 1,7 millions de SNPs du patrimoine héréditaire humain ont été identifiés. Il faudra encore un peu de temps pour que l'on puisse identifier parmi tous les SNPs ceux qui ont une signification médicale.

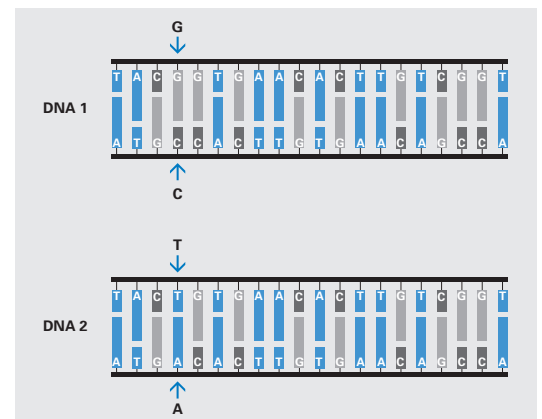


Figure 1. SNP: deux filaments d'ADN déviant l'un de l'autre par une mutation ponctuelle (GC→TA).

Correspondance:
Dr Margrit Leuthold
Académie Suisse
des Sciences Médicales
Petersplatz 13
CH-4051 Bâle
mail@samw.ch