

Introduction à la Pharmacogénomique

Objectif du cours :

Comprendre comment les variations génétiques individuelles influencent la réponse aux médicaments, afin d'optimiser l'efficacité thérapeutique et de minimiser les effets indésirables (**médecine de précision**).

1-Définitions et Concepts de Base

➤ Qu'est-ce que la Pharmacogénomique ?

C'est la convergence de la pharmacologie (étude des médicaments) et de la génomique (étude de l'ensemble des gènes et de leurs fonctions).

Différence clé :

Pharmacogénétique : Étude de l'influence d'un seul gène (ou de quelques gènes) sur la réponse à un médicament.

Pharmacogénomique : Approche plus globale, considérant l'ensemble du génome et l'interaction de multiples gènes sur la réponse médicamenteuse.

➤ Le But Ultime de la pharmacogénomique

L'objectif est de s'éloigner du modèle « One size fits all » (une dose unique pour tout le monde) pour aller vers **la médecine personnalisée** :

- Le bon médicament.
- À la bonne dose.
- Pour le bon patient.
- Au bon moment.

2-Les Bases Biologiques

La variabilité de réponse aux médicaments repose principalement sur les **polymorphismes génétiques** (variations dans la séquence d'ADN), notamment les SNP (**Single Nucleotide Polymorphisms**). Ces variations affectent deux mécanismes majeurs :

2-1-Pharmacocinétique (Ce que le corps fait au médicament)

Les gènes influencent l'Absorption, la Distribution, le Métabolisme et l'Excrétion (ADME). Les acteurs principaux sont les **enzymes de métabolisation**.

- ✓ **Le système Cytochrome P450 (CYP)** : C'est la superfamille d'enzymes la plus importante dans le foie.
- ✓ **Les Phénotypes de Métaboliseurs** : Selon leurs gènes, les patients sont classés en :
 - **Métaboliseurs Lents (PM)** : Activité enzymatique nulle ou faible. Risque d'accumulation toxique du médicament (ou échec thérapeutique si c'est un promédicament).
 - **Métaboliseurs Intermédiaires (IM)** : Activité réduite.
 - **Métaboliseurs Normaux/Extensifs (EM)** : Réponse standard attendue.

- **Métaboliseurs Ultra-rapides (UM)** : Activité enzymatique excessive. Élimination trop rapide du médicament (inefficacité) ou transformation massive en métabolite toxique (si promédicament).

2-2-Pharmacodynamique (Ce que le médicament fait au corps)

Les variations génétiques touchent les cibles des médicaments :

- ✓ **Récepteurs** : Si la structure du récepteur est modifiée, le médicament peut ne pas s'y fixer (ex: récepteurs bêta-adrénergiques).
- ✓ **Canaux ioniques** : Sensibilité modifiée.
- ✓ **Enzymes cibles** : L'enzyme que le médicament doit bloquer est différente.

3-Exemples Cliniques Majeurs

C'est ici que la théorie rencontre la pratique. Voici les exemples incontournables.

3-1-La Warfarine (Anticoagulant)

C'est l'exemple le plus célèbre d'interaction complexe.

- ✓ **Gène CYP2C9 (Pharmacocinétique)** : Responsable de l'élimination de la warfarine. Les variants réduisent l'élimination —————> Risque d'hémorragie.
- ✓ **Gène VKORC1 (Pharmacodynamique)** : Cible de la warfarine (enzyme qui recycle la vitamine K). Certains variants rendent l'enzyme très sensible —————> Nécessité de baisser la dose.

Conséquence : Le dosage doit être ajusté selon le génotype pour éviter thrombose ou hémorragie

3-2-Le Clopidogrel (Plavix - Antiplaquettaire)

- ✓ **Mécanisme** : Le Clopidogrel est un **promédicament**. Il est inactif et doit être transformé en forme active par le foie, principalement via l'enzyme **CYP2C19**.
- ✓ **Problème** : Les patients porteurs de l'allèle *perte de fonction* (*2 ou *3) sont des métaboliseurs lents. Ils ne transforment pas assez le médicament en forme active.
- ✓ **Risque** : Risque accru d'infarctus ou d'AVC malgré le traitement.

3-3-L'Abacavir (Antirétroviral / VIH)

- ✓ **Gène** : **HLA-B**.
- ✓ **Problème** : Les patients porteurs de l'allèle **HLA-B*57:01** ont un risque extrêmement élevé de développer une **réaction d'hypersensibilité grave** (potentiellement mortelle) à l'abacavir.
- ✓ **Pratique** : Le dépistage génétique est **obligatoire** avant de prescrire ce médicament.

3-4-Oncologie (Thérapies ciblées)

- ✓ **Trastuzumab (Herceptin)** : Efficace uniquement chez les patientes dont le cancer du sein surexprime la protéine **HER2** (test génétique somatique sur la tumeur).
- ✓ **Tamoxifène** : Prodrogue métabolisée par **CYP2D6**. Les métaboliseurs lents répondent moins bien au traitement du cancer du sein hormono-dépendant.

4-Tableau récapitulatif

Médicament	Aire Thérapeutique	Gène(s) Impliqué(s)	Conséquence Clinique Principale
Warfarine	Cardiologie	<i>CYP2C9, VKORC1</i>	Risque hémorragique ou thrombotique
Clopidogrel	Cardiologie	<i>CYP2C19</i>	Efficacité réduite (risque thrombotique)
Codéine	Douleur	<i>CYP2D6</i>	Toxicité chez métaboliseurs ultra-rapides (transformée en morphine)
Simvastatine	Cholestérol	<i>SLCO1B1</i>	Risque de myopathie (douleurs musculaires)
Abacavir	Infectiologie (VIH)	<i>HLA-B57:01*</i>	Hypersensibilité grave (Immunologie)

5-Défis et Perspectives

5-1-Obstacles à l'implémentation

- ✓ **Coût** : Le séquençage a un coût, bien que celui-ci diminue rapidement.
- ✓ **Éducation** : Beaucoup de médecins ne savent pas encore comment interpréter un test pharmacogénomique.
- ✓ **3. Éthique** : Confidentialité des données génétiques, risque de discrimination (assurances, emploi, cohésion familiale,...).

5-2-Le Futur

L'avenir réside dans le CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium), qui publie des guidelines pour aider les cliniciens à ajuster les doses en fonction des résultats génétiques, et dans l'intégration de ces données directement dans le Dossier Médical Électronique (DME).