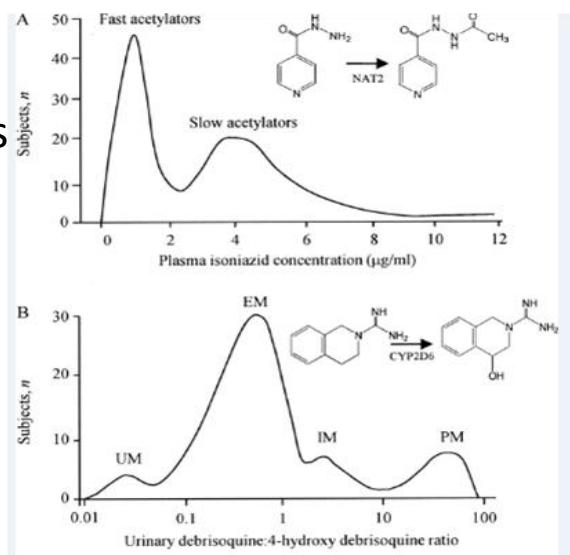


Université de Jijel  
Faculté SNV  
Département de Biologie moléculaire et  
cellulaire

## Pharmacologie-toxicogénétique

Master I : Sciences Pharmacologiques  
Dr. Lahouel Asma



**\*Variabilité *pharmacodynamique* liée au  
variance génétique**

## \*Variabilité **pharmacodynamique** liée au variance génétique

**Pharmacodynamie** : effet du médicament ( à dose **déterminée**) sur son **site d'action** (cible).

### Variabilité de la réponse pharmacodynamique

Les effets pharmacologiques d'un médicament peuvent varier d'un individu à l'autre ou même chez un même individu **indépendamment** de la pharmacocinétique. Cette variabilité pharmacodynamique concerne aussi bien les effets bénéfiques que les effets indésirables

**une cible médicamenteuse** est définie comme

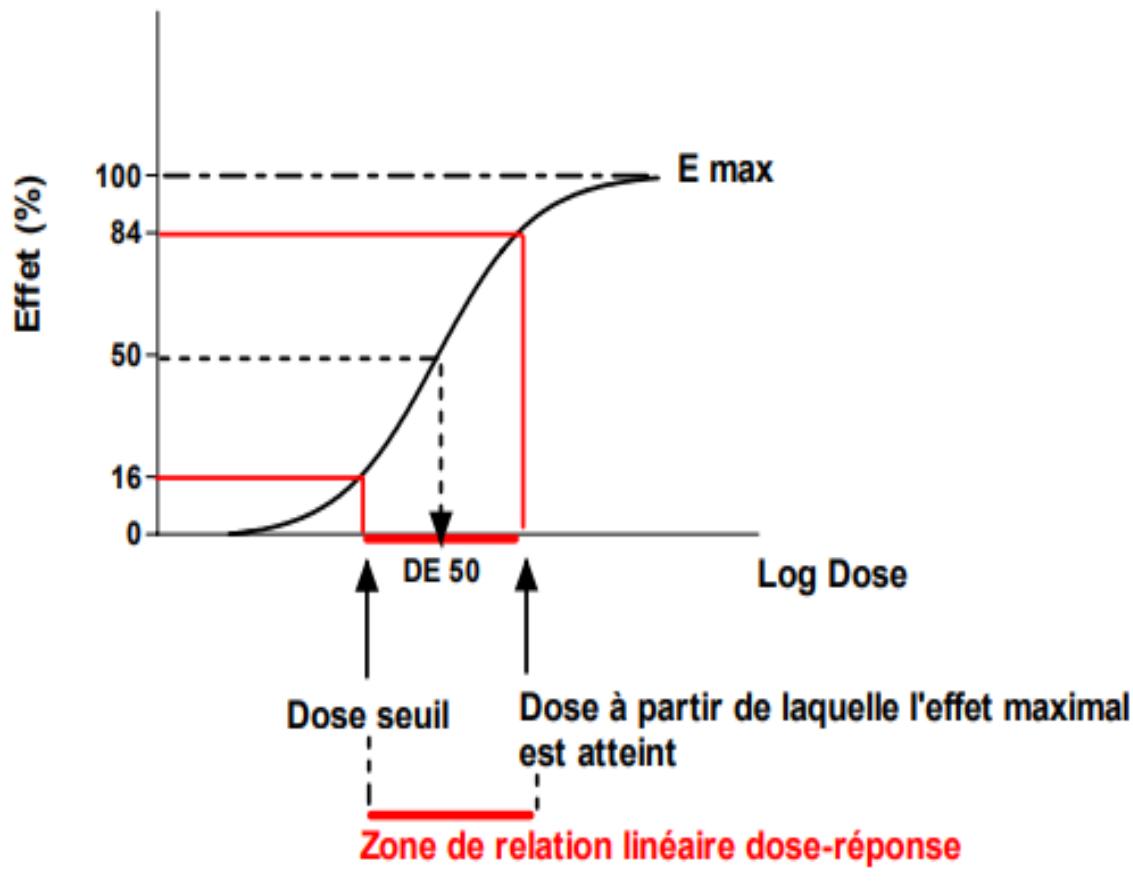
- la cible protéique directe d'un médicament (par exemple, un récepteur ou une enzyme), -
- les protéines impliquées dans la réponse pharmacologique (Ex, protéines de transduction du signal) ou
- les protéines associées au risque de maladie ou à la pathogenèse.

*\*Une cible médicamenteuse peut être elle-même une protéine impliquée dans les étapes de pharmacocinétique Ex, les transporteurs*

## Variabilité de la réponse pharmacodynamique

Les effets pharmacologiques d'un médicament peuvent varier d'un individu à l'autre ou même chez un même individu indépendamment de la dose ou de la pharmacocinétique. Cette variabilité pharmacodynamique concerne aussi bien les effets bénéfiques et les effets indésirables

La variabilité pharmacodynamique concerne aussi bien les **effets bénéfiques** et **les effets indésirables**. Elle s'exprime par l'apparition d'une réponse inhabituelle, ou idiosyncrasie, au médicament. On peut observer un patient **« hypo réactif »** ou **« hyper réactif »** selon que l'intensité de la réponse à une dose donnée est plus faible ou plus importante que celle observée chez la majorité des individus.



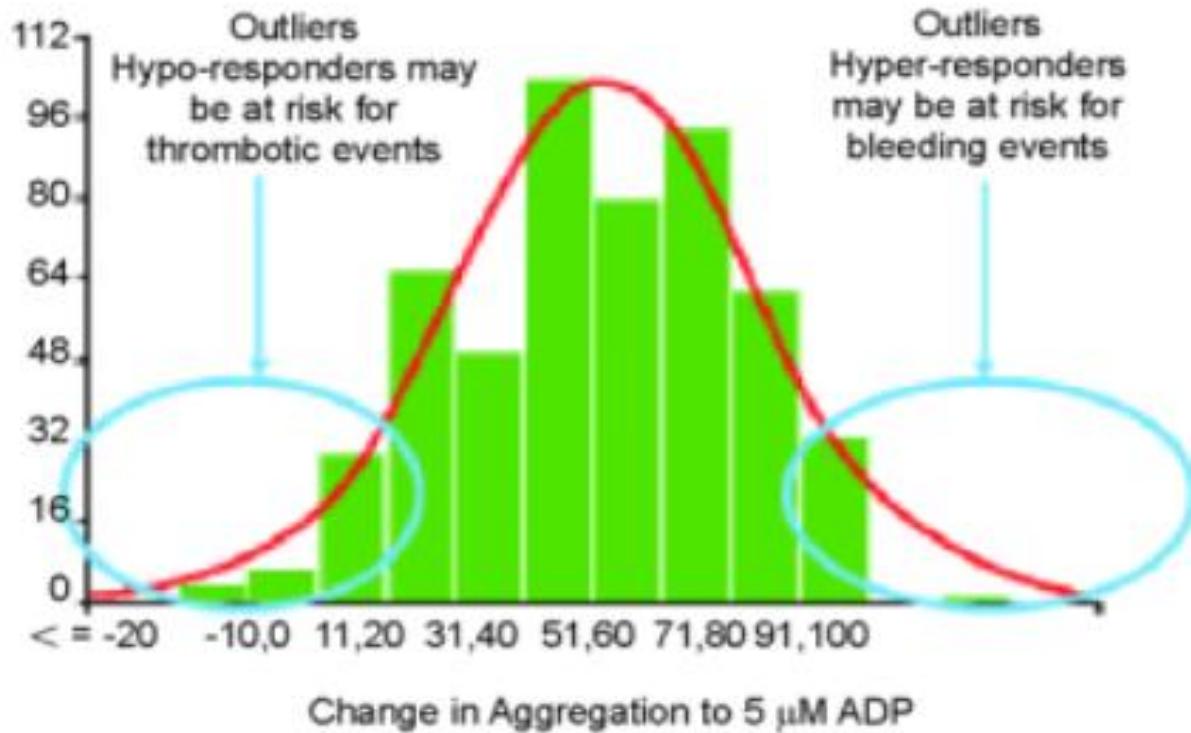
La courbe dose-réponse permet de déterminer deux paramètres importants :

\*la dose seuil : dose à partir de laquelle un effet apparaît

\*la dose max: dose à partir de laquelle l'effet maximal est atteint.

**L'hyposensibilité** est marquée par une dose seuil supérieure à la dose seuil standard , et **l'hypersensibilité** est marquée par une dose seuil inférieure à la dose seuil standard (chez la majorité des individu)

Number of Patients



**Distribution de l'agréation plaquettaire induite chez des patients traités par CLOPIDOREL (5 $\mu$ M).**

**Mode d'action.** Le métabolite de **clopidogrel** se fixe de manière irréversible par deux ponts disulfures sur les récepteurs l'adénosine diphosphate de type P2Y12 sur les plaquettes sanguines, permettant d'inhiber l'agrégation de ces dernières.

*La variabilité pharmacodynamique peut être influencée par:*

- l'état physiologique (âge, grossesse) ou pathologique (insuffisance rénale, insuffisance respiratoire...) du patient.
- Les effets propres du médicaments : tolérance, dépendance
- Interactions médicamenteuses
- Variabilité individuelle *d'origine génétique (POLYMORPHISME)*

# Polymorphisme des gènes des cibles des médicaments

Plusieurs gènes cibles des médicaments ont été rapporté d'être polymorphes affectant ainsi la réponse pharmacologique aux médicaments.

Gene	Drugs and substrates
<b>Drug-metabolizing enzymes</b>	
CYP2C9	Tolbutamide, diclofenac, warfarin
CYP2C19	Omeprazole, lansoprazole, diazepam, proguanil
CYP2D6	Antidepressants, codeine, $\beta$ -blockers
CYP2A6	Coumarin
CYP3A4	Nifedipine
NAT2	Isoniazid, sulphenoamide
TPMT	6-Mercaptopurine, 6-thioguanine, azathioprine
DPYD	5-Fluorouracil
ALDH2	Acetaldehyde
<b>Drug targets</b>	
CETP	Pravastatin
ACE	Captopril
$\beta_2$ -AR	Albuterol
5-HT <sub>2A</sub>	
receptor	Clozapine
DRD5	Dopamine, riperidone

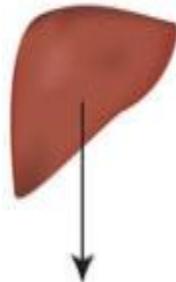
## \*polymorphisme des gènes codant pour des cibles médicamenteuses enzymatiques

### \*L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE (ECA)

-L'enzyme de la conversion de l'angiotensine (ECA) responsable de l'hydrolyse de l'angiotensine I en angiotensine II; **vasoconstrictrice** et de la dégradation de la bradykinine (**vasodilatatrice**).

VRIJE VERGUNNING

Liver



Angiotensinogen

Renin

Kidney

ECA  
Angiotensin  
Converting Enzyme

Angiotensin I

Angiotensin II

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

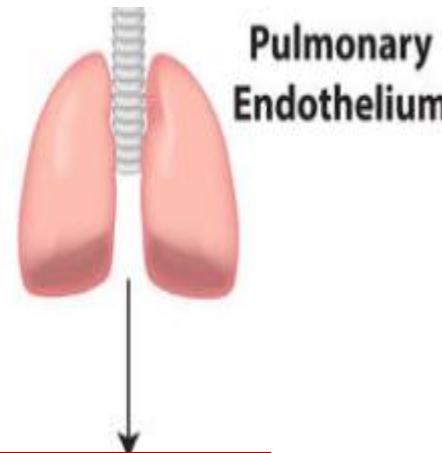
+

+

+

+

+



Pulmonary  
Endothelium

Réabsorption tubulaire de  
Na<sup>+</sup> et Cl<sup>-</sup> et excrétion  
de K<sup>+</sup>. Rétention d'H<sub>2</sub>O

cortex  
surrénalien

Sécrétion  
d'aldostérone

Vasoconstriction  
des artéries.  
Augmentation de  
la pression  
sanguine

Artériole

Sécrétion d'ADH

Lobe postérieur  
de l'hypophyse

Tube collecteur :  
Absorption d'H<sub>2</sub>O

Na <sup>+</sup>	—
K <sup>+</sup>	←
Cl <sup>-</sup>	—
H <sub>2</sub> O	—

H <sub>2</sub> O	—
H <sub>2</sub> O	—

Les actions de l'ECA lui font la cible idéale du traitement de, l'hypertension artérielle, insuffisance cardiaque et la néphropathie diabétique. L'inhibition de l'ECA par les *inhibiteurs de l'ECA* (IECAs) entraîne une diminution de la formation d'angiotensine II (un vasoconstricteur bien plus puissant que l'angiotensine I) et une diminution de l'inactivation de la bradykinine.

***L'ECA est la cible de la famille de inhibiteurs de l'ECA (IECAs), ce qui on lui fait un pharmacogène potentiel***

## **\*Polymorphisme du gène ACE**

- l'enzyme ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) est codée par le gène ACE (angiotensine conversion enzyme) , localisé sur le chromosome 17.
- Le ACE est exprimé principalement au niveau des cellules épithéliale des pommons.
- Environ 78 variants du gène ACE ont été identifiés.
- Le variant le plus connu du gène ACE est l'insertion / délétion dans l'intron 16.**

## A Biallelic Deletion Polymorphism in Intron 16 of the ACE Gene



**I: insertion.**

**D: Délétion.**

*Le variant **D** est associé à des taux plasmatiques élevés d'ECA par rapport au variant **I***

*L'analyse des génotypes ACE a révélé que les patients avec le gène ACE de type (ACE I / I) ont des taux normaux d'angiotensine II, tandis que les patients ayant une délétion dans les deux allèles (ACE D / D) ont des taux beaucoup plus élevés et ceux qui sont hétérozygotes (ACE I/D) ont des niveaux intermédiaires de l'ECA.*

-La présence de l'allele D de ACE est un facteur de risque de plusieurs maladies, particulièrement les maladies cardiovasculaires.

---

*Effet du polymorphisme (I/D) sur la réponse des IECA ; les résultats sont contradictoires:*

Plusieurs études suggèrent que le génotype DD est associé à une réponse plus élevée aux inhibiteurs de l'ECA alors que d'autres rapportent une meilleure réponse pour le génotype II.

De même, des études sur la neuropathie diabétique ont montré une influence contradictoire des génotypes des allèles I / D sur les réponses aux inhibiteurs de l'ACE, certains montrant une plus grande protection rénale pour le génotype II et d'autres pour le génotype DD.

