



# COURS PI

☆ *L'école sur-mesure* ☆

de la Maternelle au Bac, Établissement d'enseignement  
privé à distance, déclaré auprès du Rectorat de Paris

**Terminale - Module 4 - Comment la génétique détermine-t-elle  
la réponse du corps humain aux médicaments ?**

## Grand Oral

v.5.1



- ✓ **Guide de méthodologie**  
pour appréhender notre pédagogie
- ✓ **Leçons détaillées**  
pour apprendre les notions en jeu
- ✓ **Exemples et illustrations**  
pour comprendre par soi-même
- ✓ **Prolongement numérique**  
pour être acteur et aller + loin
- ✓ **Exercices d'application**  
pour s'entraîner encore et encore
- ✓ **Corrigés des exercices**  
pour vérifier ses acquis

[www.cours-pi.com](http://www.cours-pi.com)

Paris & Montpellier



# EN ROUTE VERS LE BACCALAURÉAT

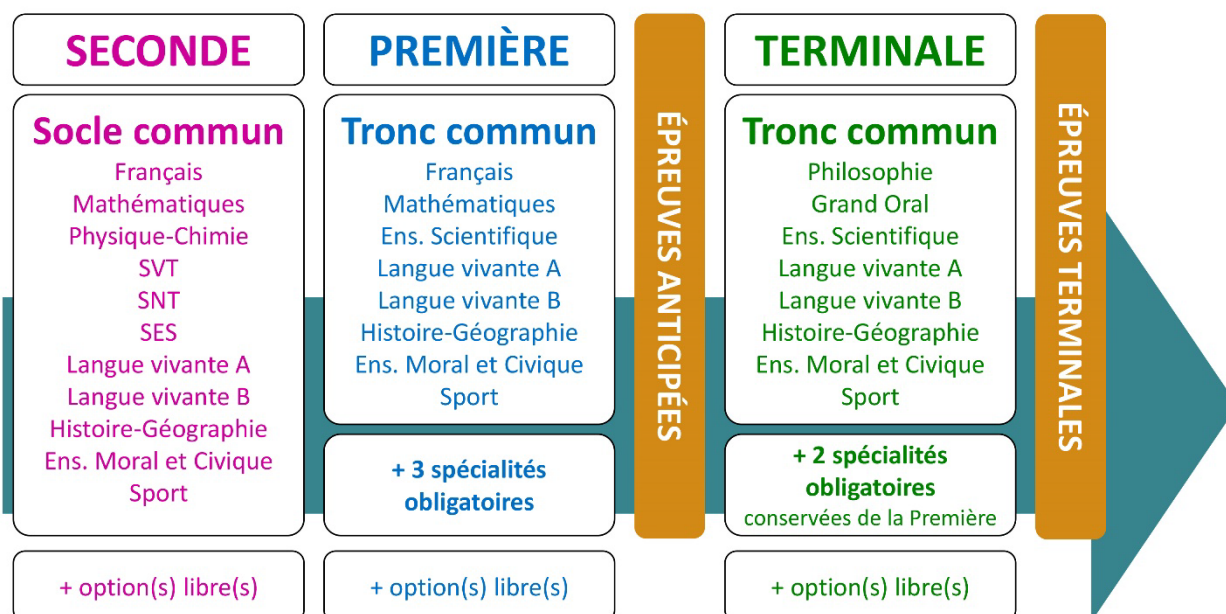
Comme vous le savez, la **réforme du Baccalauréat** est entrée en vigueur progressivement jusqu'à l'année 2021, date de délivrance des premiers diplômes de la nouvelle formule.

Dans le cadre de ce nouveau Baccalauréat, **notre Etablissement**, toujours attentif aux conséquences des réformes pour les élèves, s'est emparé de la question avec force **énergie** et **conviction** pendant plusieurs mois, animé par le souci constant de la réussite de nos lycéens dans leurs apprentissages d'une part, et par la **pérennité** de leur parcours d'autre part. Notre Etablissement a questionné la réforme, mobilisé l'ensemble de son atelier pédagogique, et déployé tout **son savoir-faire** afin de vous proposer un enseignement tourné continuellement vers l'**excellence**, ainsi qu'une scolarité tournée vers la **réussite**.

- Les **Cours Pi** s'engagent pour faire du parcours de chacun de ses élèves un **tremplin vers l'avenir**.
- Les **Cours Pi** s'engagent pour ne pas faire de ce nouveau Bac un diplôme au rabais.
- Les **Cours Pi** vous offrent **écoute** et **conseil** pour coconstruire une **scolarité sur-mesure**.

## LE BAC DANS LES GRANDES LIGNES

Ce nouveau Lycée, c'est un enseignement à la carte organisé à partir d'un large tronc commun en classe de Seconde et évoluant vers un parcours des plus spécialisés année après année.



### CE QUI A CHANGÉ

- Il n'y a plus de séries à proprement parler.
- Les élèves choisissent des spécialités : trois disciplines en classe de Première ; puis n'en conservent que deux en Terminale.
- Une nouvelle épreuve en fin de Terminale : le Grand Oral.
- Pour les lycéens en présentiel l'examen est un mix de contrôle continu et d'examen final laissant envisager un diplôme à plusieurs vitesses.
- Pour nos élèves, qui passeront les épreuves sur table, le Baccalauréat conserve sa valeur.

### CE QUI N'A PAS CHANGÉ

- Le Bac reste un examen accessible aux candidats libres avec examen final.
- Le système actuel de mentions est maintenu.
- Les épreuves anticipées de français, écrit et oral, tout comme celle de spécialité abandonnée se dérouleront comme aujourd'hui en fin de Première.



A l'occasion de la réforme du Lycée, nos manuels ont été retravaillés dans notre atelier pédagogique pour un accompagnement optimal à la compréhension. Sur la base des programmes officiels, nous avons choisi de créer de nombreuses rubriques :

- **Suggestions de lecture** pour s'ouvrir à la découverte de livres de choix sur la matière ou le sujet
- **Réfléchissons ensemble** pour guider l'élève dans la réflexion
- **L'essentiel** pour souligner les points de cours à mémoriser au cours de l'année
- **À vous de jouer** pour mettre en pratique le raisonnement vu dans le cours et s'accaparer les ressorts de l'analyse, de la logique, de l'argumentation, et de la justification
- Et enfin... la rubrique **Les Clés du Bac by Cours Pi** qui vise à vous donner, et ce dès la seconde, toutes les cartes pour réussir votre examen : notions essentielles, méthodologie pas à pas, exercices types et fiches étape de résolution !

## GRAND ORAL TERMINALE

### Module 4 – Comment la génétique détermine-t-elle la réponse du corps humain aux médicaments ?

#### L'AUTEUR



#### Frédéric DASTE

« Chaque élève est avant tout une personne qu'il faut savoir écouter et comprendre pour lui proposer l'accompagnement dont il a besoin. »

Docteur en Biochimie au parcours interdisciplinaire entre recherche (Cambridge, UK) et enseignement, Frédéric délivre une approche globale de la pédagogie qui permet aux élèves de faire face aux défis contemporains de la connaissance et de l'orientation.

#### PRÉSENTATION

Ce **cours** est divisé en chapitres, chacun comprenant :

- Le **cours**, conforme aux programmes de l'Education Nationale
- Des **exercices d'application et d'entraînement**
- Les **corrigés** de ces exercices
- Des **devoirs** soumis à correction (et **se trouvant hors manuel**). Votre professeur vous renverra le corrigé-type de chaque devoir après correction de ce dernier.

Pour une manipulation plus facile, les corrigés-types des exercices d'application et d'entraînement sont regroupés en fin de manuel

## CONSEILS A L'ÉLÈVE

Vous disposez d'un support de Cours complet : **prenez le temps** de bien le lire, de le comprendre mais surtout de **l'assimiler**. Vous disposez pour cela d'exemples donnés dans le cours et d'exercices types corrigés. Vous pouvez rester un peu plus longtemps sur une unité mais travaillez régulièrement.

## LES DEVOIRS

Les devoirs constituent le moyen d'évaluer l'acquisition de **vos savoirs** (« Ai-je assimilé les notions correspondantes ? ») et de **vos savoir-faire** (« Est-ce que je sais expliquer, justifier, conclure ? »).

Placés à des endroits clés des apprentissages, ils permettent la vérification de la bonne assimilation des enseignements.

Aux *Cours Pi*, vous serez accompagnés par un **professeur selon chaque matière** tout au long de votre année d'étude. Référez-vous à votre « Carnet de Route » pour l'identifier et découvrir son parcours.

Avant de vous lancer dans un devoir, assurez-vous d'avoir **bien compris les consignes**.

**Si vous repérez des difficultés lors de sa réalisation**, n'hésitez pas à le mettre de côté et à revenir sur les leçons posant problème. **Le devoir n'est pas un examen**, il a pour objectif de s'assurer que, même quelques jours ou semaines après son étude, une notion est toujours comprise.

**Aux Cours Pi, chaque élève travaille à son rythme, parce que chaque élève est différent et que ce mode d'enseignement permet le « sur-mesure ».**

Nous vous engageons à respecter le moment indiqué pour faire les devoirs. Vous les identifierez par le bandeau suivant :



Vous pouvez maintenant  
faire et envoyer le **devoir n°1**



Il est **important de tenir compte des remarques, appréciations et conseils du professeur-correcteur**. Pour cela, il est **très important d'envoyer les devoirs au fur et à mesure** et non groupés. **C'est ainsi que vous progresserez !**

**Donc, dès qu'un devoir est rédigé**, envoyez-le aux *Cours Pi* par le biais que vous avez choisi :

- 1) Par **soumission en ligne** via votre espace personnel sur **PoulPi**, pour un envoi **gratuit, sécurisé** et plus **rapide**.
- 2) Par **voie postale** à *Cours Pi*, 9 rue Rebuffy, 34 000 Montpellier  
Vous prendrez alors soin de joindre une **grande enveloppe libellée à vos nom et adresse**, et **affranchie au tarif en vigueur** pour qu'il vous soit retourné par votre professeur

**N.B. :** quel que soit le mode d'envoi choisi, vous veillerez à **toujours joindre l'énoncé du devoir** ; plusieurs énoncés étant disponibles pour le même devoir.

**N.B. :** si vous avez opté pour un envoi par voie postale et que vous avez à disposition un scanner, nous vous engageons à conserver une copie numérique du devoir envoyé. Les pertes de courrier par la Poste française sont très rares, mais sont toujours source de grand mécontentement pour l'élève voulant constater les fruits de son travail.



## SOUTIEN ET DISPONIBILITE

### ❁ VOTRE RESPONSABLE PÉDAGOGIQUE

Professeur des écoles, professeur de français, professeur de maths, professeur de langues : notre Direction Pédagogique est constituée de spécialistes capables de dissiper toute incompréhension.

Au-delà de cet accompagnement ponctuel, notre Etablissement a positionné ses Responsables pédagogiques comme des « super profs » capables de co-construire avec vous une scolarité sur-mesure. En somme, le Responsable pédagogique est votre premier point de contact identifié, à même de vous guider et de répondre à vos différents questionnements.

Votre Responsable pédagogique est la personne en charge du suivi de la scolarité des élèves. Il est tout naturellement votre premier référent : une question, un doute, une incompréhension ? Votre Responsable pédagogique est là pour vous écouter et vous orienter. Autant que nécessaire et sans aucun surcoût.

QUAND  
PUIS-JE  
LE  
JOINDRE ?

Du **lundi** au **vendredi** : horaires disponibles sur votre carnet de route et sur PoulPi.

QUEL  
EST  
SON  
RÔLE ?

**Orienter** les parents et les élèves.  
**Proposer** la mise en place d'un accompagnement individualisé de l'élève.  
**Faire évoluer** les outils pédagogiques.  
**Encadrer** et **coordonner** les différents professeurs.

### ❁ VOS PROFESSEURS CORRECTEURS

Notre Etablissement a choisi de s'entourer de professeurs diplômés et expérimentés, parce qu'eux seuls ont une parfaite connaissance de ce qu'est un élève et parce qu'eux seuls maîtrisent les attendus de leur discipline. En lien direct avec votre Responsable pédagogique, ils prendront en compte les spécificités de l'élève dans leur correction. Volontairement bienveillants, leur correction sera néanmoins juste, pour mieux progresser.

QUAND  
PUIS-JE  
LE  
JOINDRE ?

Une question sur sa correction ?  
• faites un mail ou téléphonez à votre correcteur et demandez-lui d'être recontacté en lui laissant **un message avec votre nom, celui de votre enfant et votre numéro**.  
• autrement pour une réponse en temps réel, appelez votre Responsable pédagogique.

### ❁ LE BUREAU DE LA SCOLARITÉ

Placé sous la direction d'Elena COZZANI, le Bureau de la Scolarité vous orientera et vous guidera dans vos démarches administratives. En connaissance parfaite du fonctionnement de l'Etablissement, ces référents administratifs sauront solutionner vos problématiques et, au besoin, vous rediriger vers le bon interlocuteur.

QUAND  
PUIS-JE  
LE  
JOINDRE ?

Du **lundi** au **vendredi** : horaires disponibles sur votre carnet de route et sur PoulPi.  
04.67.34.03.00  
scolarite@cours-pi.com



# LE SOMMAIRE

Grand Oral - Module 4 - Comment la génétique détermine-t-elle la réponse du corps humain aux médicaments ?

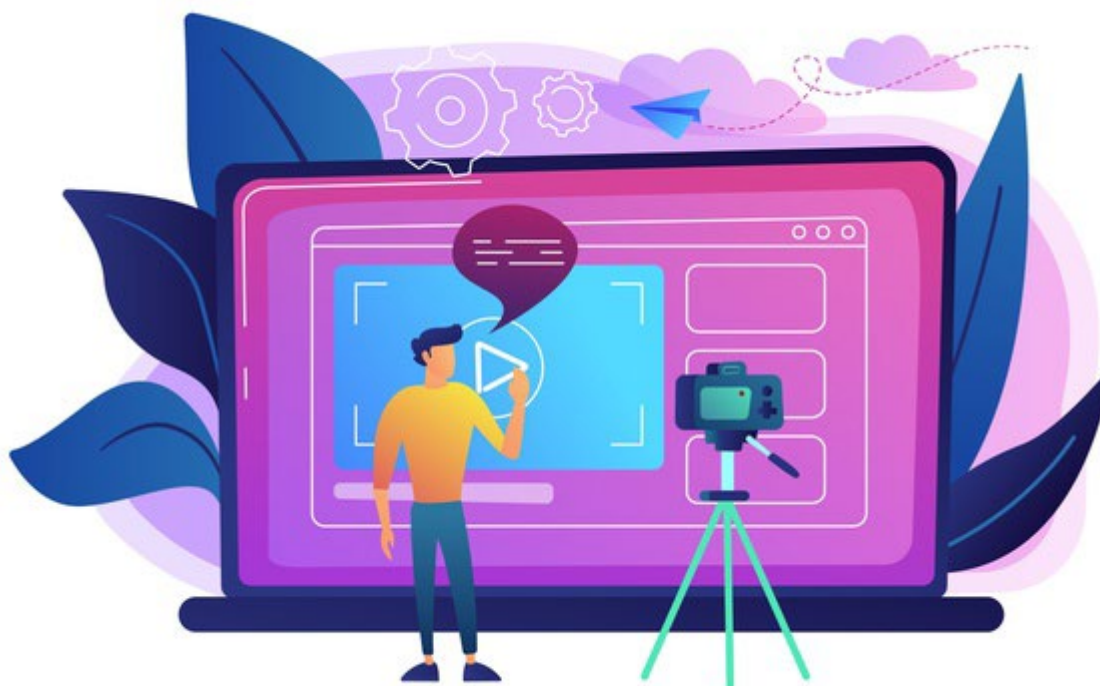
<u>Présentation de l'épreuve</u> .....	1
<u>Les besoins techniques</u> .....	6
<b><u>PARTIE 1. Étude documentaire et construction de plan</u></b> .....	<b>8</b>
Première approche - Étude de documents transverses .....	8
Étude de documents 1 - Quelle variabilité pour le génome humain ? .....	17
Étude de documents 2 - Quels sont les principaux mécanismes d'action des médicaments ? .....	27
Étude de documents 3 - Quel lien entre génotype et variabilité de la réponse aux médicaments ? .....	35
Étude de documents 4 - Comment les mathématiques nous aident dans la prédiction de la réponse aux médicaments ? .....	43
Étude de documents 5 - Comment les progrès de la génétique, des biotechnologies et de la bio-informatique permettent une évolution vers une médecine de précision et personnalisée ? .....	52
<b><u>PARTIE 2. Le lien entre la question et le projet d'études</u></b> .....	<b>62</b>
Mise en contexte et présentation de votre plan.....	63
Transition vers le projet d'étude .....	65
Les fiches métiers .....	66
Conclusion et ouverture .....	73
<b><u>PARTIE 3. Oralité, gestuelle et méthodologie</u></b> .....	<b>74</b>
Les différents types de communication.....	74
Communication verbale .....	75
Échauffement.....	75
La sonorité de la voix.....	75
L'articulation .....	76
Le volume sonore .....	77
Limiter les hésitations .....	77
Communication non verbale .....	78
<u>Corrigés</u> .....	81



## I) PRÉSENTATION DE L'ÉPREUVE

---

Le Grand Oral : voici une nouvelle épreuve du Baccalauréat 2021 qu'aucune génération n'a connue avant vous ! Une épreuve orale comme son nom l'indique durant laquelle vous allez devoir présenter un sujet de votre choix devant deux professeurs de vos matières de spécialité. Vaste programme que nous allons décortiquer au fil de ce manuel pour vous permettre d'arriver le jour J en pleine connaissance de ce qui vous attend.



### GÉNÉRALITÉS SUR LE GRAND ORAL

L'objectif du grand oral est triple.

- Cette nouvelle épreuve permet de travailler la notion d'oralité puisqu'elle doit « permettre au candidat de montrer sa capacité à prendre la parole en public de façon claire et convaincante ».
- Elle se basera aussi sur les connaissances des deux matières de spécialité de l'année. Le fond est donc aussi important que la forme.
- Enfin, l'ensemble doit être mis en lien avec un projet de poursuite d'études, voire professionnel.

Il est donc important d'éviter si possible de présenter lors de cette épreuve un souhait de devenir chirurgien si les enseignements de spécialités pris sont « Humanité, Littérature et Philosophie » ou « Histoire – Géographie, Géopolitique et Sciences Politiques ». En effet, même si au cours de l'année votre choix d'orientation s'affine ou se modifie, nous vous conseillons de « jouer le jeu » en présentant un projet en adéquation avec votre sujet de grand oral.

Cette épreuve obligatoire fait partie des 5 épreuves finales du Baccalauréat qui représentent 60% de la note finale. Elle est notée sur 20 points et est valorisée par un coefficient 10 dans le cadre d'une filière générale.



Le Grand oral est une épreuve qui dure 20 minutes précédée de 20 minutes de préparation. Le candidat vient présenter au jury deux questions qu'il aura préparées au cours de l'année, qui portent sur ses deux spécialités, soit prises isolément, soit abordées de manière transversale en voie générale.

Le jury choisit alors une de ces deux questions. Le candidat a ensuite 20 minutes de préparation pour mettre en ordre ses idées et créer s'il le souhaite un support (qui ne sera pas évalué) à donner au jury. L'exposé se déroule alors sans note et debout.

## DÉROULEMENT DE L'ÉPREUVE

### L'oral se déroule en quatre temps.

#### Préambule (20mn)

Au début de l'épreuve, le candidat présente au jury deux questions qui portent sur les deux enseignements de spécialité. Ils peuvent être abordés isolément ou de manière transversale. Les questions pourront porter sur l'ensemble ou une simple partie du programme du cycle terminal.

Les questions sont transmises au jury sur une feuille préparée par le candidat.

Une fois choisie par le jury, le candidat dispose de 20 minutes de préparation pour mettre en ordre ses idées et réaliser, s'il le souhaite, un support qu'il remettra aux examinateurs sur une feuille qui lui est fournie. Ce support ne sera pas évalué mais sera à disposition lors de l'échange. Nous vous conseillons vivement de produire un tel document qui permettra au jury d'avoir un point d'appui visuel pour se repérer à tout moment dans votre présentation. L'exposé du candidat se fait sans notes. Le candidat pourra être assis ou debout.

#### Première partie (5mn)

Le candidat devra tout d'abord expliquer les raisons de ce choix de question puis y répondre.

#### Deuxième partie (10mn)

Les 10 minutes suivantes, le jury échange avec le candidat sur les connaissances liées au programme des spécialités suivies en classe de première et terminale et évalue sur la forme vos capacités d'argumentation et d'écoute. Il est important ici de noter que vous devrez donc veiller à vous remémorer avant l'épreuve les connaissances et compétences essentielles de votre spécialité arrêtée en fin de première.

#### Troisième partie

Le candidat doit ici expliquer les liens entre la question traitée et son projet de poursuite d'études, voire son projet professionnel. Il peut y exposer les différentes étapes de la maturation de son projet (rencontres, engagements, stages, mobilité internationale, intérêt pour les enseignements communs, choix de ses spécialités, etc.) et la manière dont il souhaite le mener après le baccalauréat. Si la question traitée concerne l'enseignement de spécialité langues, littératures et cultures étrangères et régionales, chacun des deux premiers temps de l'épreuve orale terminale peut se dérouler, en partie, dans la langue vivante concernée par l'enseignement de spécialité, selon le choix du candidat.

### Quel jury et quelle notation ?

Le jury est formé par deux professeurs de matières différentes : un professeur d'une des deux spécialités de l'élève et un professeur de l'autre spécialité ou d'un des enseignements communs, ou encore un professeur-documentaliste.

Concernant la notation, il n'existe pas aujourd'hui de grille définitive pour l'évaluation. Cependant, voici la grille indicative fournie par l'Education Nationale à titre indicatif.

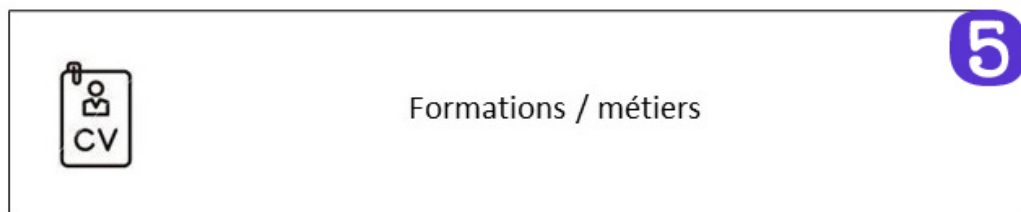
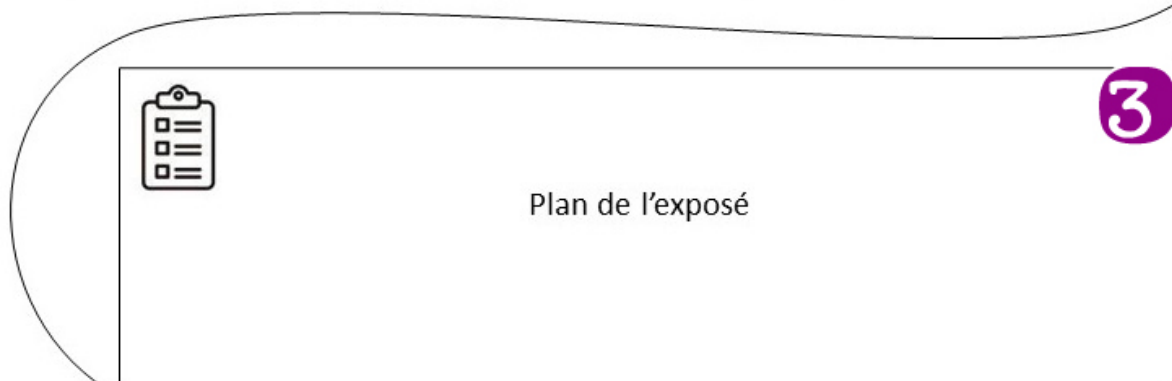
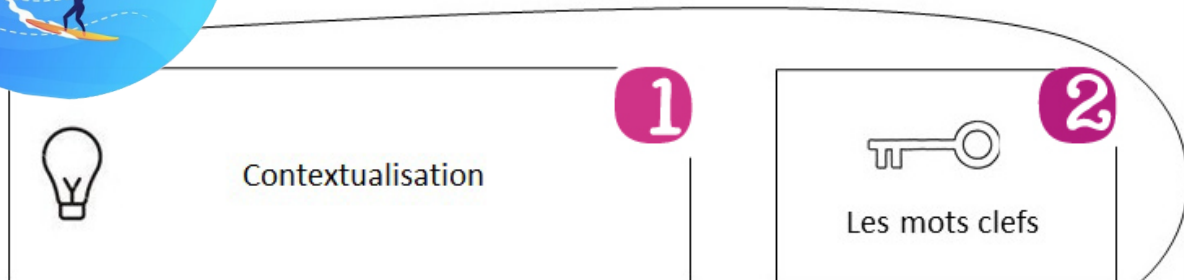
	Qualité orale de l'épreuve	Qualité de la prise de parole en continu	Qualité des connaissances	Qualité de l'interaction	Qualité et construction de l'argumentation
Très insuffisant	Difficilement audible sur l'ensemble de la prestation. Le candidat ne parvient pas à capter l'attention.	Énoncés courts, ponctués de pauses et de faux démarrages ou énoncés longs à la syntaxe mal maîtrisée.	Connaissances imprécises, incapacité à répondre aux questions, même avec une aide et des relances.	Réponses courtes ou rares. La communication repose principalement sur l'évaluateur.	Pas de compréhension du sujet, discours non argumenté et décousu.
Insuffisant	La voix devient plus audible et intelligible au fil de l'épreuve mais demeure monocorde. Vocabulaire limité ou approximatif.	Discours assez clair mais vocabulaire limité et énoncés schématiques.	Connaissances réelles, mais difficulté à les mobiliser en situation à l'occasion des questions du jury.	L'entretien permet une amorce d'échange. L'interaction reste limitée.	Début de démonstration mais raisonnement lacunaire. Discours insuffisamment structuré.
Satisfaisant	Quelques variations dans l'utilisation de la voix ; prise de parole affirmée. Il utilise un lexique adapté. Le candidat parvient à susciter l'intérêt.	Discours articulé et pertinent, énoncés bien construits.	Connaissances précises, une capacité à les mobiliser en réponses aux questions du jury avec éventuellement quelques relances	Répond, contribue, réagit. Se reprend, reformule en s'aidant des propositions du jury.	Démonstration construite et appuyée sur des arguments précis et pertinents.
Très satisfaisant	La voix soutient efficacement le discours. Qualités prosodiques marquées (débit, fluidité, variations et nuances pertinentes, etc.). Le candidat est pleinement engagé dans sa parole. Il utilise un vocabulaire riche et précis.	Discours fluide, efficace, tirant pleinement profit du temps et développant ses propositions.	Connaissances maîtrisées, les réponses aux questions du jury témoignent d'une capacité à mobiliser ces connaissances à bon escient et à les exposer clairement.	S'engage dans sa parole, réagit de façon pertinente. Prend l'initiative dans l'échange. Exploite judicieusement les éléments fournis par la situation d'interaction.	Maîtrise des enjeux du sujet, capacité à conduire et exprimer une argumentation personnelle, bien construite et raisonnée.

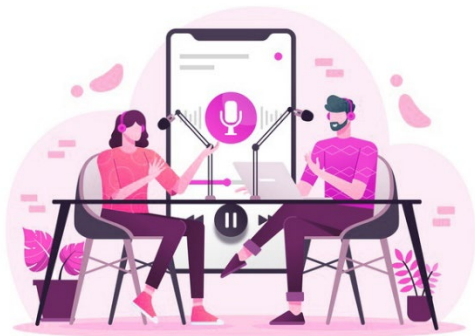
### Comment ce manuel va me permettre de préparer le Grand Oral ?

Maintenant que l'épreuve est cernée, intéressons-nous à votre préparation avec ce manuel qui vous transmettra toute l'expertise des Cours Pi pour vous mettre dans des conditions idéales le jour J ! En choisissant ce sujet, vous avez choisi une question qui est à la croisée de la Physique et de la Science de la Vie et de la Terre. Elle vous permettra donc de mettre en avant les connaissances acquises grâce à vos enseignements de spécialité dans ces matières et vous pourrez aussi vous appuyer sur les connaissances du programme de Première de l'Enseignement Scientifique.



Ce manuel vous propose une préparation clés en main pour votre épreuve ! Vous aurez bien sûr la liberté d'adapter comme bon vous semble votre oral mais nous avons conçu pour vous une trame de réflexion qui vous permettra de mettre en place une stratégie gagnante pour aborder dans les meilleures conditions la préparation et le passage du Grand Oral. Afin de vous accompagner à préparer cette épreuve nous allons construire ensemble le déroulé de votre intervention que l'on peut schématiser comme ceci :





La première partie de ce module vous propose une étude documentaire pas à pas en lien avec une des deux questions que vous proposerez au Jury lors de votre épreuve, ici donc « Comment une réaction de physique nucléaire permet de dater des objets passés ou imager des processus biologiques ? ». Nous avons sélectionné pour vous des documents et une trame originale qui vous guidera pour rentrer au cœur de ce passionnant sujet tout en construisant votre réflexion et le plan de votre exposé. Ainsi, progressivement, tout en pratiquant l'oralité, le premier chapitre permettra de constituer un ensemble de mots clés, ainsi qu'un plan qui sera dévoilé en correction du devoir numéro 1 en fin de chapitre.

Une fois le plan de votre oral établi, nous nous concentrerons dans la deuxième partie du manuel sur la présentation de votre projet d'orientation ainsi que sur la création du document support que vous mettrez à disposition du jury (devoir numéro 2).



Enfin, nous vous proposerons des exercices d'entraînement et des astuces afin de développer des qualités propres à l'oralité et ainsi vous permettre de construire votre discours et présenter idéalement vos idées lors de l'épreuve (devoir numéro 3).



Vous l'aurez donc compris, ce manuel « clé en main » vous permettra de préparer une des deux questions que vous présenterez au jury le jour de l'épreuve. Il vous transmettra également la méthodologie générale pour préparer et présenter votre Grand Oral, que ce soit sur le fond ou sur la forme. Pour préparer la deuxième question que vous présenterez en début d'épreuve, deux choix s'offrent à vous. Nous vous proposons également un deuxième module à tonalité scientifique qui vous permettra de vous laisser guider dans la préparation d'une autre problématique orientée cette fois-ci vers la Biologie et les Mathématiques. Vous pourrez également créer votre propre problématique en fonction de vos spécialités et surtout de vos intérêts pour des domaines particuliers. Ce manuel sera alors pour vous un outil méthodologique complet pour construire votre propre réflexion originale.

Bon courage pour votre préparation et passons maintenant au cœur de notre sujet !



## II) LES BESOINS TECHNIQUES POUR CE MODULE

---

Au fil du module, de nombreux documents vous seront proposés afin de travailler le thème : vidéos, articles web... Chaque fois que vous rencontrerez les encarts de ce type vous trouverez le lien vers le document dans votre espace ressources. Les corrections de vos enregistrements sonores seront aussi disponibles dans cet espace [www.cours-pi.com/ressources](http://www.cours-pi.com/ressources).



### DOCUMENT 8 – Vidéo

#### Les noyaux d'atomes et la vallée de la stabilité (15mn)

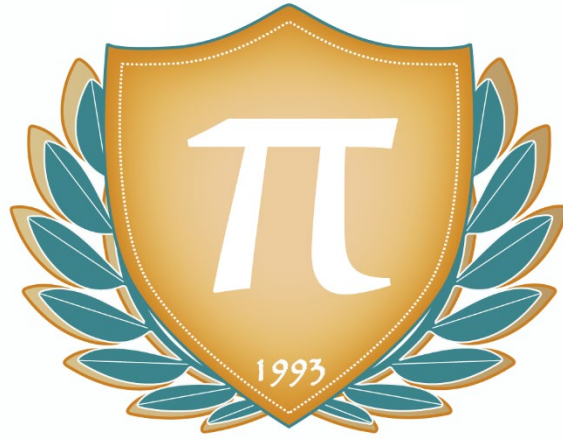
Ce court métrage d'animation produit par le CEA abordera la stabilité des atomes mais aussi la répartition des désintégrations dans la physique nucléaire.

De plus, afin de réaliser les activités podcasts présentes à chaque étude documentaire vous aurez besoin de vous enregistrer en audio, et de compiler au fur et à mesure vos enregistrements.

Vous pouvez le faire avec votre smartphone si vous en possédez un, ou avec votre ordinateur en utilisant par exemple le logiciel son gratuit **Audacity** !



Enfin, le **devoir 3** sera pour vous l'occasion d'une répétition générale ! Vous aurez besoin d'un smartphone, d'une application de messagerie (WhatsApp, Signal...) et d'un complice (parent, camarade...). Vous pourrez ainsi réaliser votre grand oral dans les vraies conditions, en vous appuyant sur les consignes.



# ÉTUDE DOCUMENTAIRE ET CONSTRUCTION DU PLAN DE L'EXPOSÉ DU GRAND ORAL

---

Au cours de cette étude qui va vous mener au Grand Oral, de nombreux documents vont être étudiés. Ceux-ci seront de nature différente et ont pour but de vous fournir l'ensemble des connaissances et des compétences nécessaires pour cette nouvelle épreuve.

Chaque étude de documents (au nombre de cinq) sera suivie d'une série de questions qui guideront votre réflexion pour construire le plan de votre exposé au fil de ce manuel. La restitution de ce plan sera d'ailleurs l'objet du devoir numéro 1 à la fin de cette première partie.

Mais avant de commencer, quelques documents préliminaires vous sont proposés. Ceux-ci sont transverses et vous permettent de mieux cerner le sujet dans sa globalité.



## Première approche

### Etude de documents transverses

L'étude de ces documents est importante pour la suite. Elle permet de comprendre le contexte du développement de la génétique et de la science du médicament, et les défis relevés par les acteurs impliqués lors du développement de ces domaines d'étude.

Pour ces premiers documents transverses, aucune question ne vous sera posée mais ceux-ci sont fondamentaux car ils permettent de mieux cerner les phénomènes dans leur globalité. De Mendel aux biotechnologies actuelles, cette course à la connaissance du génome humain vous sera dévoilée ! Un accent sera également mis sur l'apport des mathématiques dans le développement de ces disciplines. Nous vous conseillons pour ces documents d'établir vos propres notes sur les connaissances qui vous semblent essentielles et ceci pour acquérir une culture générale suffisante sur le sujet et la mettre en valeur le jour de l'épreuve, particulièrement lors de l'échange avec le jury. Ces notes vous permettront également de vous remémorer aisément ces notions clés avant le passage de l'épreuve, et donc d'arriver en toute confiance pour présenter votre oral.

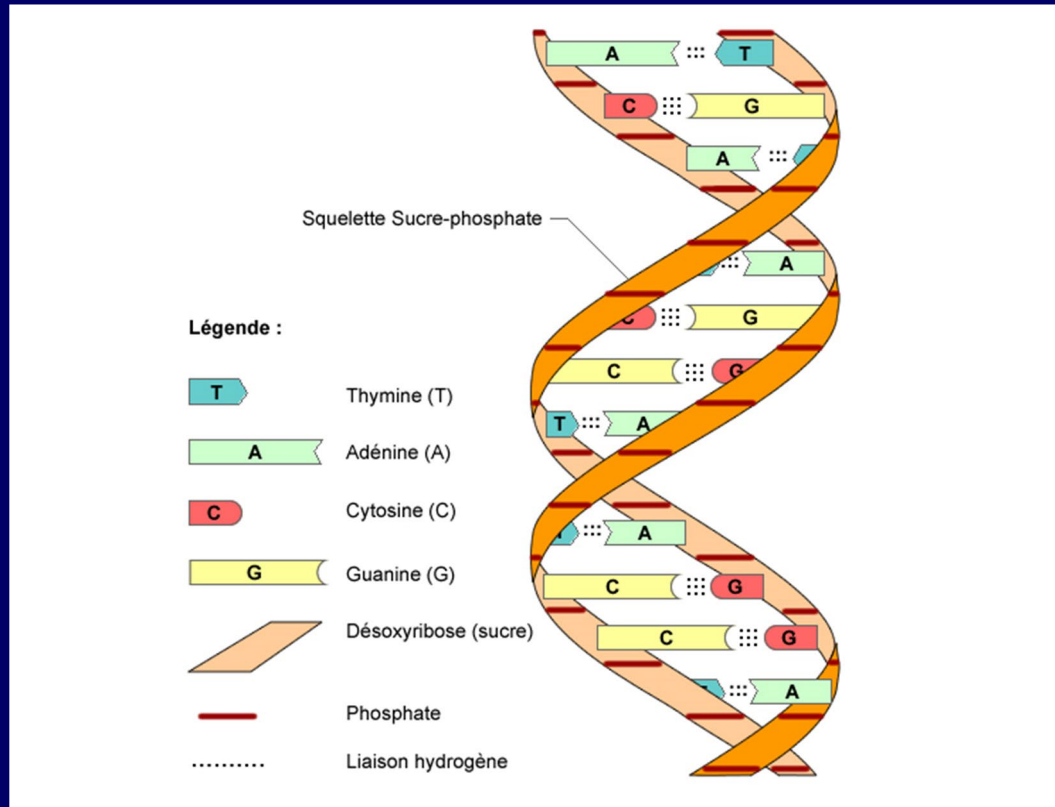




## DOCUMENT 1 – Lexique de génétique : l'essentiel pour aborder ce manuel

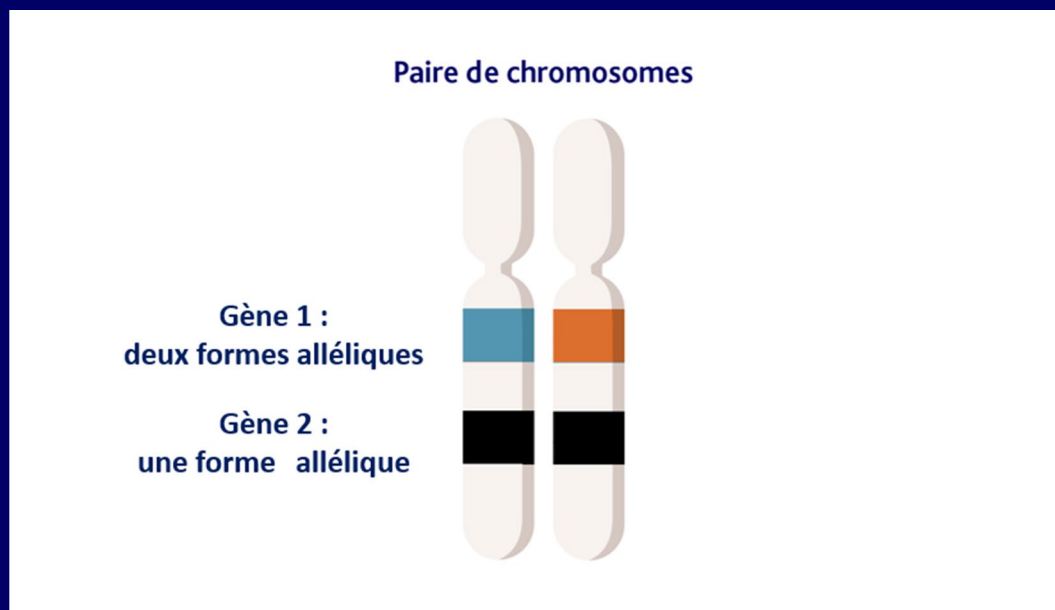
### ADN

Acide désoxyribonucléique : molécule organique constituée de nucléotides (il existe 4 nucléotides différents). Support de l'information génétique avec à l'ordre d'enchaînement des nucléotides.



### ALLÈLES

Différentes versions d'un gène, dues à des changements de la séquence nucléotidique (substitution, délétion ou insertion de nucléotides). Les 2 chromatides d'un chromosome sont identiques, donc elles portent les mêmes allèles.

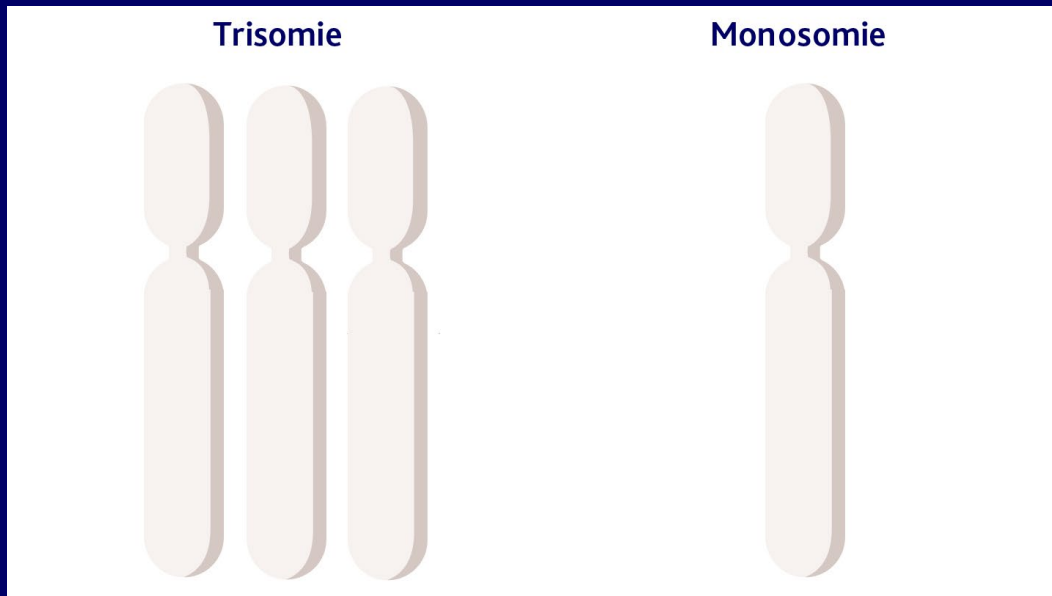




## ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

Les anomalies chromosomiques sont dues à la présence d'un chromosome supplémentaire sur une des paires (trisomie) ou à l'absence d'un chromosome sur une des paires (monosomie).

Parfois, c'est une partie d'un chromosome qui est en trop ou qui manque. Cela est dû à une duplication quand il y a un fragment de chromosome en plus, à une délétion quand il manque une partie d'un chromosome.



## BRASSAGE INTRACHROMOSOMIQUE

Intervient entre des gènes situés sur le même chromosome (gènes liés). Au cours de la prophase 1 de méiose, des allèles peuvent être échangés entre chromosomes homologues. Si l'individu était hétérozygote pour le gène considéré, de nouvelles combinaisons d'allèles apparaissent. Voir crossing-over.

## BRASSAGE INTERCHROMOSOMIQUE

Intervient entre des gènes situés sur des chromosomes différents (gènes indépendants). Migration aléatoire des chromosomes homologues de part et d'autre de la cellule lors de l'anaphase de 1ère division de méiose, de nouvelles combinaisons d'allèles apparaissent.

## CARYOGAMIE

Fusion nucléaire. S'applique, en particulier, à la fusion de noyaux gamétiques pour former celui du zygote.

## CARYOTYPE

Représentation ordonnée, par taille (entre autres caractéristiques), de la garniture chromosomique d'un individu ou d'un groupe d'individus.

## CHROMATIDE

Un chromosome après duplication est composé de deux parties génétiquement identiques appelés chromatides.

## CHROMOSOME

En génétique il représente des ensembles d'éléments d'information liés entre eux dans une même molécule d'ADN.

En biologie cellulaire, il s'agit de structures cytologiques résultant d'une hypercondensation de la chromatine, qui permettent la répartition du matériel génétique entre les cellules filles lors de la mitose ou de la méiose.

### CODOMINANCE

Expression phénotypique conjointe de deux allèles (différents) dans un hétérozygote. Voir Dominance.

### CROISEMENT TEST ou TEST CROSS

Croisement d'un individu hétérozygote à plusieurs gènes avec un individu présentant un phénotype récessif pour les gènes considérés afin d'estimer le degré de liaison existant entre eux.

### CROSSING OVER (C.O.) ou enjambement

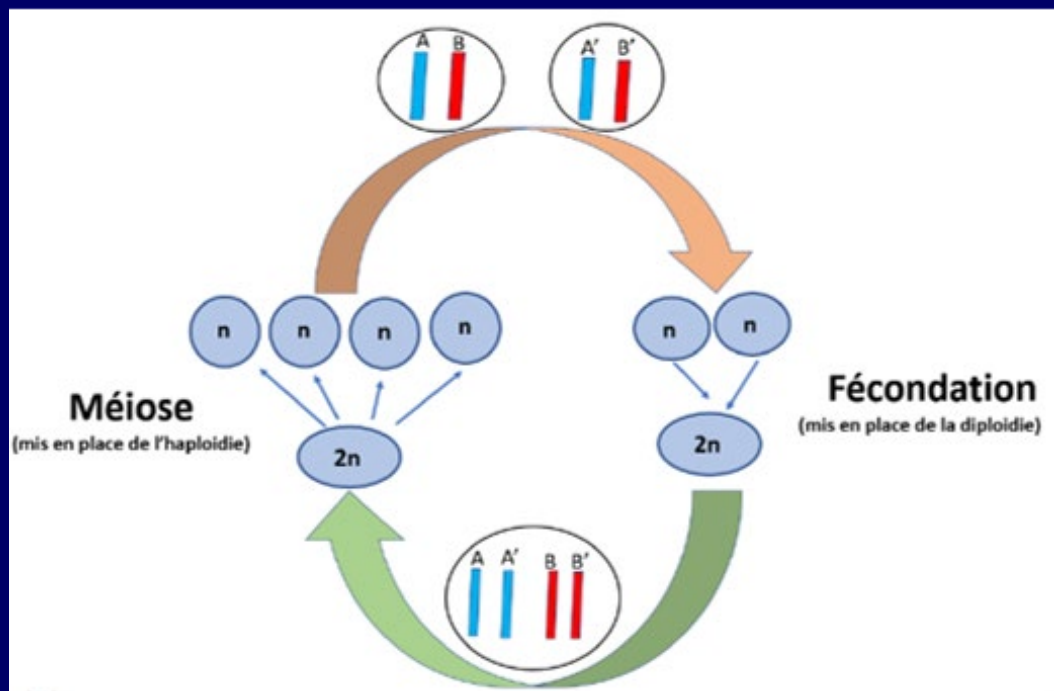
Mécanisme chromosomique permettant des échanges de fragments équivalents de chromatides entre chromosomes homologues d'une même paire. Voir chiasma et brassage intrachromosomique.

### CROSSING OVER INEGAL

Alternance de phases haploïdes et diploïdes ponctuées par la méiose et la fécondation.

### CYCLE BIOLOGIQUE

Alternance de phases haploïdes et diploïdes ponctuées par la méiose et la fécondation.



### DIPLOÏDE

Cellule qui présente des paires de chromosomes, l'un d'origine paternel et l'autre d'origine maternel.

### DISJONCTION

Séparation des chromosomes homologues lors de la première division de la méiose. Par extension, ségrégation des allèles portés par chacun d'eux.

### DUPLICATION

Doublement d'éléments génétiques. Soit de tout le génome au moment de la phase S (par réplication de l'ADN) soit de portions plus restreintes : duplication de gènes ou de segments de chromosomes pouvant conduire à des anomalies chromosomiques.

### **FAMILLE MULTIGÉNIQUE**

Ensemble de gènes homologues, c'est à dire présentant des similitudes de séquences et de fonctions, provenant d'un gène ancestral par duplication, transposition et mutations.

### **FÉCONDATION**

Caractérise la reproduction sexuée : réunion de deux gamètes haploïdes pour former une première cellule diploïde : le zygote. La caryogamie (fusion nucléaire) réunit les chromosomes homologues dans un même compartiment : le noyau. Elle réunit donc des combinaisons d'allèles différentes et provoque un brassage génétique.

### **GAMÈTE**

Cellule haploïde capable de fusionner avec une autre pour former un zygote.

### **GÈNE**

Séquence(s) d'ADN situé à un endroit précis = locus, d'un chromosome donné et constituant une unité d'information (héréditaire) qui permet à la cellule d'assembler une ou des protéines. L'activité de cette protéine aboutie à la réalisation d'un caractère phénotypique.

### **GÈNES DU DÉVELOPPEMENT**

Gènes qui interviennent dans la mise en place du plan d'organisation des organismes. Parmi ces gènes, les gènes homéotiques ou gènes architectes régissent l'organisation antéro-postérieure des animaux la mise en place des organes de l'avant vers l'arrière du corps). Les gènes homéotiques forment une famille multigénique.

### **GÈNES INDÉPENDANTS**

Gènes situés sur des chromosomes différents.

### **GÈNES LIÉS**

Gènes situés sur le même chromosome.

### **GÉNOME**

Ensemble des gènes d'un organisme, ensemble des supports de l'information génétique.

### **GÉNOTYPE**

Ensemble de l'information génétique= des allèles, d'un organisme identifiable par l'analyse génétique.

### **GERMINALE (CELLULE)**

Cellule (d'un organisme diploïde) à l'origine de la production de gamètes issus de la méiose.

### **HAPLOÏDE**

Cellule possédant une seule copie de chacun des chromosomes (n), donc un seul allèle pour chaque gène. Cet état est caractéristique des gamètes (issus de la méiose) chez les Eucaryotes.

### **HÉRÉDITÉ**

Transmission de l'information génétique d'une génération à une autre. « La génétique est la science de l'hérédité. »

### **HÉTÉROZYGOTE**

Cellule ou organisme diploïde possédant différents allèles pour un ou plusieurs locus. Voir Homozygote.

## HOMOLOGUE

Molécule, organite, organe ayant la même structure et (ou) fonction qu'un autre. L'identité n'est pas forcément parfaite : des chromosomes homologues comportent les mêmes locus mais pas nécessairement équipés des mêmes allèles, des séquences homologues ne sont pas parfaitement identiques sur une certaine longueur, pour chaque ensemble.

## HOMOZYGOTE

Cellule ou organisme diploïde présentant les mêmes allèles aux mêmes locus.  
Contraire : hétérozygote.

## LOCUS

Point précis du chromosome occupé par un gène donné.

## MÉIOSE

Succession de 2 divisions qui fait passer une cellule de l'état diploïde (deux exemplaires d'information génétique) à des cellules haploïdes (un seul stock) : les gamètes. Au cours de cette double division, les éléments constitutifs de chacun des stocks chromosomiques sont recombinaisonnés d'une façon aléatoire.

## MITOSE

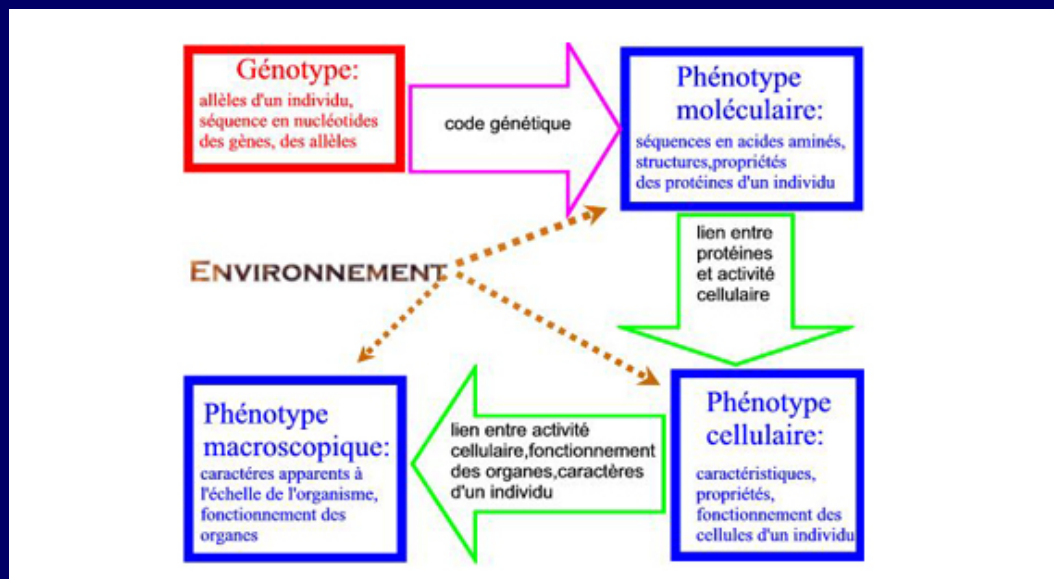
Mode de division de la cellule eucaryote qui permet la formation de deux cellules de génotype identique à partir d'une. La mitose est une phase du cycle cellulaire, elle est subdivisée en quatre étapes : prophase, métaphase, anaphase, télophase.

## MUTATION

Toute modification du génotype par altération de la séquence d'un fragment d'ADN allant de la modification (ajout, délétion ou substitution) d'une à plusieurs paires de nucléotides.

## PHÉNOTYPE

Ensemble des caractères observables d'un individu. Le phénotype correspond à la réalisation du génotype (expression des gènes) mais aussi des effets du milieu.



## POLYPLOÏDE

Cellule possédant plus de 2 exemplaires de chaque chromosome.



### RÉPLICATION

Mécanisme de synthèse de l'ADN permettant de transmettre l'information génétique d'une cellule ou d'un organisme à sa descendance. Ce mécanisme repose sur la complémentarité des bases chaque molécule « fille » d'ADN est constituée d'un brin ancien qui sert de matrice à un brin néo synthétisé. Ceci conduit à la duplication des molécules d'ADN de tout le génome : Chaque chromosome est alors constitué de 2 chromatides identiques.

### SAUVAGE (TYPE)

Qui correspond à l'allèle majoritaire, dans une population, pour un locus donné. L'ensemble de tels locus constitue le génotype (et se reflète dans le phénotype) habituel d'une espèce, d'une lignée, d'une souche, etc. ... Sur le plan évolutif, le génotype sauvage correspond à la meilleure adaptation à un milieu donné.

### SOMATIQUE

Association permanente et à bénéfices réciproques entre 2 organismes d'espèces différentes.

### SYMBIOSE

Succession de 2 divisions qui fait passer une cellule de l'état diploïde (deux exemplaires d'information génétique) à des cellules haploïdes (un seul stock) : les gamètes. Au cours de cette double division, les éléments constitutifs de chacun des stocks chromosomiques sont recombinaisonnés d'une façon aléatoire.

### TABLEAU DE CROISEMENT

Représente toutes les fécondations possibles entre les gamètes de 2 individus. Chaque case du tableau fait apparaître le génotype d'une cellule-œuf.

Génotype des gamètes femelles	(A/)	(B/)
Génotype des gamètes mâles	(A/)	(O/)
Génotype du zygote	(A//A)	(B//A)
	(A//O)	(B//O)

### TÉTRADE

Lorsque les chromosomes homologues sont appariés à la méiose, chaque ensemble de chromatides représente une tétrade. crossing-over.

### ZYGOTE

Cellule-œuf (étymologie : atteler, assembler).



## DOCUMENT 2 – Vidéo

### Conférence : de Mendel à l'épigénétique, histoire de la génétique (53mn)

Le terme « génétique » n'a été publiquement utilisé pour désigner la nouvelle science de l'hérédité qu'en 1906. Mais l'histoire des méthodes et concepts de cette science commence avec le mémoire de Gregor Mendel sur l'hybridation des plantes (1866) et la redécouverte des « lois de Mendel » en 1900, rapidement devenues, après cette date, des lois de l'hérédité. La conférence retrace ces épisodes, ainsi que les métamorphoses successives de la génétique, du mendélisme originel à la théorie chromosomique de l'hérédité, puis à la génétique moléculaire dans ses versions successives et à l'épigénétique contemporaine.



## DOCUMENT 3 – Article

### L'apport des mathématiques pour la biologie et la génétique

#### Les mathématiques peuvent-elles être efficaces en biologie ? »

##### 1. Est-ce efficace d'utiliser les mathématiques en biologie ?

Dans son éditorial à *Mathematical slices of molecular biology* de A. Carbone et M. Gromov, G. Besson cite deux grands mathématiciens (en sortant leurs mots de leur contexte) : d'une part, E. Wigner qui a écrit un article intitulé *The unreasonable effectiveness of mathematics in the natural sciences*, d'autre part I. Gelfand qui a écrit « *the equally unreasonable ineffectiveness of mathematics in biology* ». Alors qui croire ?

##### 1.1. Multiplication et imbrication des niveaux d'organisation et des échelles

La modélisation en biologie présente une difficulté particulière qu'on ne retrouve pas en physique ou en chimie : les différents niveaux d'organisation sont multiples et interagissent fortement entre eux. On peut par exemple distinguer aux moins trois échelles distinctes :

- L'échelle moléculaire et cellulaire, qui est celle de l'étude de l'ADN et du génome, des propriétés physico-chimiques, de la cellule etc.,
- L'échelle de l'organisme, qui est celle de l'embryologie, des sciences du développement, de la morphologie, de la physiologie (par exemple le fonctionnement cardiaque ou de la circulation sanguine), de la relation organe/fonction, du comportement, de l'immunologie, de l'étude du cancer etc.,
- Et enfin l'échelle des communautés : c'est le domaine de l'écologie, et se ramène souvent à des modèles de dynamique des populations.

Si l'on s'intéresse par exemple à l'étude d'une maladie virale, les trois échelles précédentes sont pertinentes : l'échelle moléculaire et cellulaire est celle à laquelle on observe le virus lui-même, notamment la chaîne ARN ou ADN qui le compose, ainsi que les cellules du système immunitaire dans lesquelles il pénètre ; l'échelle de l'organisme infecté à laquelle on observe alors les organes touchés ; enfin l'échelle des communautés affectées par l'épidémie à laquelle on peut étudier la contagion.

##### 1.2. Deux axes majeurs en mathématiques pour la biologie

On peut distinguer deux axes majeurs au sein de la modélisation mathématique en biologie.

- D'une part l'analyse de données, les statistiques, les probabilités.
- De l'autre, la modélisation par les systèmes dynamiques, les équations différentielles ou les équations aux dérivées partielles.

Pour ce qui est du second axe, notons que les systèmes dynamiques et les équations aux dérivées partielles interviennent à toutes les échelles d'organisation des sciences du

## MA SYNTHÈSE

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---





## Quelle variabilité pour le génome humain ?



### DOCUMENT 4 – Article Génétique et origine d'*Homo sapiens*

*Homo sapiens* est une branche des hominidés, une famille à laquelle appartiennent les grands singes (chimpanzés, bonobos, gorilles et orangs-outans). Le processus d'homínisation a été lent et complexe, de nombreuses formes primitives ont été décrites, formant l'ensemble des hominines. La paléontologie s'efforce depuis de nombreuses années d'établir la phylogénie (l'arbre généalogique) de notre espèce. Fondée sur la découverte des fossiles et des outils associés, son approche est éminemment aléatoire. Les découvertes récentes, comme celle du crâne de *Sahelanthropus* en 2002, considéré comme le plus ancien hominine, ou celle des restes d'*H. sapiens* au Maroc, reculant à 300 000 ou 400 000 ans l'apparition de notre espèce, montrent que nous sommes loin d'avoir une image complète de nos ancêtres. Le côté fragmentaire des restes complique évidemment les propositions de filiation. Par ailleurs, la datation est difficile. Initialement appuyée sur la stratigraphie des terrains contenant les fossiles, elle bénéficie de progrès technologiques importants : l'utilisation de différents isotopes (carbone C14, mais aussi potassium, argon, ou uranium-thorium) qui, selon leur vitesse de décroissance, permettent de sonder différentes périodes, ou d'autres méthodes, comme la thermoluminescence ou la résonance de spin électronique (ESR), plus spécifiques, qui sont maintenant d'usage courant.

Depuis le début des années 2000, le génome humain a été séquencé. Le projet de séquençage de 1 000 génomes d'êtres humains vivant actuellement et d'origines géographiques définies, terminé en 2012, a permis d'aborder la diversité de la population humaine. Chaque individu est caractérisé par son génotype, sa séquence personnelle, qui, en moyenne, diffère de 0,6 % de celle d'un autre être humain (20 millions de nucléotides différents sur les 3 milliards que compte le génome entier).

Les génomes du chimpanzé, du bonobo et du gorille ont également été décryptés. Plus récemment, celui d'hominines disparus, comme *Homo neanderthalis*, a été séquencé à partir d'ossements datés du Pléistocène2 tardif (50 000 ans). Les progrès tout à fait spectaculaires réalisés dans le traitement des ADN anciens a entraîné la multiplication des analyses par de nombreux laboratoires et, depuis le début de 2018, plusieurs centaines de génomes anciens ont été séquencés. À l'automne 2017, le laboratoire de génétique de l'évolution de Svante Pääbo, à Leipzig, annonçait les résultats d'un séquençage à partir de sédiments, sans ossements fossiles visibles, présents dans les grottes !

Quels apports cette nouvelle science, la paléogénomique, apporte-t-elle à la connaissance de l'origine d'*H. sapiens* ? Rechercher l'origine des traits qui différencient l'homme du chimpanzé est un premier objectif et, a priori, la comparaison des génomes est une première direction de recherche. Un second objectif est dynamique : suivre l'évolution des espèces à travers l'étude de la diversité des génomes. Cette seconde approche, s'appuyant sur les progrès de la génomique, permet d'accéder à la généalogie d'*H. sapiens*.



Les différences morphologiques et physiologiques entre *H. sapiens* et le chimpanzé sont bien décrites. La différence est frappante au niveau du cerveau, trois fois plus volumineux chez l'homme. Peut-on associer des différences de séquences d'ADN à cette observation ? Entre l'homme et le chimpanzé, les séquences diffèrent de 1,3 à 4 % selon les méthodes et données utilisées pour effectuer la mesure. En termes d'acides aminés, la divergence est inférieure à 1 % (les séquences codant des protéines représentent moins de 2 % de l'ADN humain).

*Extrait de Med Sci (Paris), Volume 35, Number 1, Janvier 2019*



## DOCUMENT 5 – Extrait de cours

### Les mécanismes à l'origine de la variabilité génétique d'un individu

#### Qu'est-ce qu'une mutation ?

Une mutation est une modification de la séquence nucléotidique de l'ADN. Cette modification entraînera potentiellement la synthèse d'une protéine défectueuse, ou la synthèse d'une protéine correcte mais dans les mauvaises proportions ou encore empêchera tout simplement la synthèse de la protéine.



Il existe en effet plusieurs types de mutations :

- Les mutations par substitution : lorsqu'une paire de nucléotides a été remplacée par une autre paire
- Les mutations par délétion : correspondant à la perte d'une paire de nucléotides
- Les mutations par addition : lorsqu'une paire de nucléotides supplémentaire a été insérée dans la séquence d'ADN

### Quelle est l'origine d'une mutation ?

- Mutations liées à des erreurs lors du cycle cellulaire  
Des erreurs ont lieu durant le cycle cellulaire, notamment durant les phases où l'ADN est « manipulé » c'est-à-dire au cours de la mitose et la duplication.  
Ainsi, l'ADN d'une cellule fille produite par mitose présente un nombre d'erreurs d'un pour 1010 nucléotides. Quant à la duplication, il arrive que des nucléotides soient mal appariés suite à des erreurs de l'ADN polymérase.
- Les agents mutagènes  
Certains éléments ou certaines conditions environnementales ont la propriété de générer des mutations spontanées : on parle alors d'agents mutagènes.  
Certains de ses agents peuvent par exemple s'insérer entre les nucléotides de l'ADN et lors de la réplication de l'ADN, il y aura alors incorporation d'un nucléotide supplémentaire sur le brin opposé. Il s'agira souvent des agents mutagènes de nature chimique tel que le benzène ou la nicotine.  
D'autres agents mutagènes vont pénétrer plus ou moins profondément dans la matière vivante et endommager l'ADN. Il s'agira souvent des agents mutagènes de nature physique (radiations électromagnétiques, rayons X ou UV).

### Polyallélisme et polymorphisme

- Chez les espèces à reproduction sexuée, la diversité génétique au niveau des individus est à l'origine d'une très grande variabilité des phénotypes.  
En effet la quasi-totalité des gènes existent en plusieurs versions nommées allèles, on parlera de polyallélisme. Les fréquences de chaque allèle peuvent varier d'une population à l'autre et on peut ainsi caractériser chaque population par l'ensemble des allèles qu'elle possède.
- Le polymorphisme d'une population se définit donc par la variabilité des phénotypes au sein de cette dernière. Ce polymorphisme permet d'expliquer qu'une espèce présente des individus aux caractères phénotypiques différents (appelés morphotypes) au sein d'une même population. Un gène est dit polymorphe si au moins deux de ses allèles sont présents à une fréquence supérieure ou égale à 1% dans la population.

### Polyallélisme et mutation

Le polyallélisme est dû à l'existence des mutations génétiques. En effet ses mutations, en modifiant la séquence de l'ADN, vont engendrer de nouvelles versions des gènes et donc créer les différents allèles. Ainsi, au sein d'une espèce, le polymorphisme des gènes résulte de l'accumulation de mutations au cours des générations. Cependant, suivant leur nature et leur localisation, les mutations ont des conséquences variables sur le phénotype moléculaire. Ainsi il existe :

- Des mutations dites silencieuses. Celles-ci ne provoquent pas de changement au niveau de la séquence en acide aminé de la protéine codée par le gène.
- Des mutations dites faux sens qui induisent le remplacement d'un acide aminé par un autre. Ces mutations peuvent ainsi avoir des répercussions sur la structure de la protéine et donc sur sa fonction, qui peut être altérée.
- Des mutations non-sens qui remplacent un codon codant pour un acide aminé par un codon stop ce qui induira un arrêt prématuré de la traduction. Ces mutations sont à l'origine de la synthèse d'une protéine écourtée, le plus souvent non fonctionnelle.

De façon logique, les principales mutations sources de polymorphisme sont les faux-sens et les non-sens.

Enfin, la localisation de la mutation est importante. En effet une mutation ne sera transmise que si elle affecte les cellules sexuelles ; par contre, lorsqu'elle touche les cellules somatiques la mutation n'est pas transmise.





## DOCUMENT 6 – Article

### Variabilité génétique au sein des populations

Dans toute population, les individus sont génétiquement différents pour un grand nombre de leurs gènes. « La génétique des populations est la discipline scientifique qui cherche à évaluer l'importance de la diversité génétique d'un groupe composé de plusieurs individus, résume Lluís Quintana-Murci, responsable de l'unité Génétique évolutive humaine à l'Institut Pasteur. Elle étudie la distribution et les changements dans la fréquence de ces gènes, afin de mieux comprendre les origines de notre espèce, les migrations humaines, et notre adaptation génétique aux changements environnementaux. »

Plusieurs facteurs – génomiques, démographiques ou évolutifs – sont à la base du façonnement de la diversité génétique :

- \* les mutations génétiques, c'est-à-dire des modifications de la séquence d'ADN d'un gène ;
- \* la sélection naturelle, un processus (découvert par Darwin) selon lequel l'élimination naturelle des individus les moins aptes dans un environnement donné permet à une population de s'adapter, de génération en génération ;
- \* la dérive génétique, l'évolution d'une population ou d'une espèce causée par des phénomènes aléatoires, impossibles à prévoir ; notons que les effets de la dérive sont très importants dans les petites populations
- \* la migration génétique, le transfert de gènes d'une population à une autre du fait de la migration des individus.

Grâce à la génétique des populations, il devient possible d'étudier « l'origine et l'âge de la population humaine et l'histoire du peuplement de la planète ». Cette discipline permet également d'étudier « l'impact de notre hérédité sur notre santé, nos prédispositions à certaines maladies, voire nos réponses différentielles aux traitements thérapeutiques »

[www.pasteur.fr](http://www.pasteur.fr)

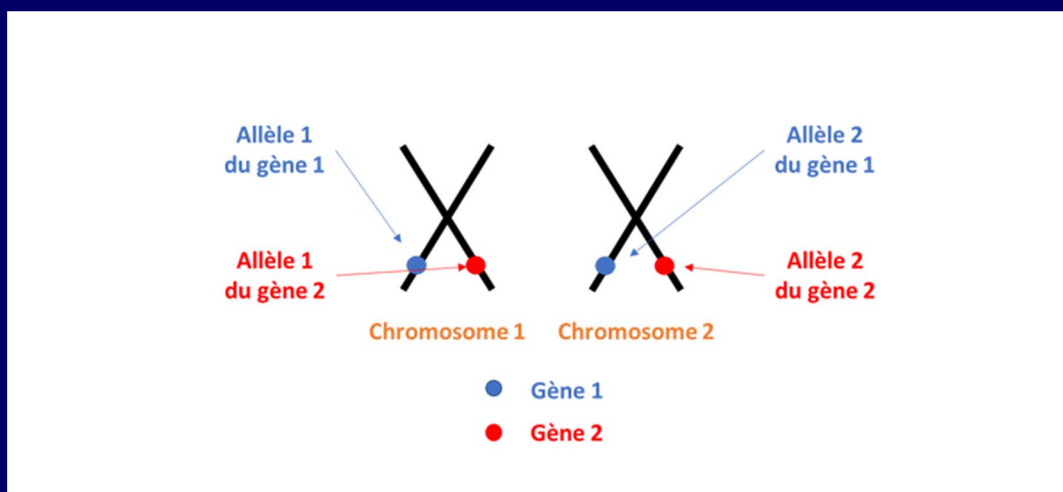


## DOCUMENT 7 – Extrait de cours

### Modélisation mathématique de la transmission de la variabilité génétique au sein des populations

Le modèle mathématique de Hardy-Weinberg utilise la théorie des probabilités pour décrire le phénomène aléatoire de transmission des allèles dans une population.

Lors de sa conception, un organisme reçoit deux allèles, un étant issu de chaque parent.



Imaginons maintenant que chaque parent est deux types d'allèles : A et a.

	A	a
A	A//A	A//a
a	a//A	a//a

Les deux allèles mis en commun constituent le génotype : A//A, A//a (qui est le même que a//A) et a//a. Les génotypes A//A et a//a sont dits homozygotes alors que Aa est dit hétérozygote.

Des outils mathématiques sont utilisés afin de déterminer la composition génétique d'une population d'une espèce de génération en génération. C'est le modèle de Hardy-Weinberg qui permet d'estimer la population.

Posons quelques hypothèses avant de commencer :

- L'allèle A a une fréquence  $p$ .
- L'allèle a a une fréquence  $q$ .
- $p$  et  $q$  sont liés par la relation  $q = 1 - p$  (et  $p = 1 - q$ ).
- La proportion des génotypes va être la suivante :
  - $p_n$  est la proportion des génotypes A//A à la génération  $n$ .
  - $q_n$  est la proportion des génotypes a//A (ou A//a) à la génération  $n$ .
  - $r_n$  est la proportion des génotypes a//a à la génération  $n$ .
  - $p_n + q_n + r_n = 1$ .
- Ce modèle repose sur des hypothèses de départ dont :
  - La population est suffisamment grande pour que les fréquences observées soient considérées comme des probabilités d'après la loi des grands nombres.
  - Le choix du partenaire sexuel au sein de la population se fait au hasard : c'est la « panmixie ».
  - Il n'y a ni migration, mutation ou sélection d'allèles.
  - Aucune union possible entre des générations différentes.

Les hypothèses étant posées, nous pouvons maintenant déterminer les relations permettant d'étudier les évolutions alléliques de génération en génération.

Reprenons le tableau initial :

	A	a
A	A//A	A//a
a	a//A	a//a

Le génotype A//A de la génération  $n + 1$  comporte deux allèles A de la génération  $n$  d'où :

$$p_{n+1} = A_n \times A_n = A_n^2$$

On en déduit que la probabilité du génotype A//A à la génération  $n+1$  est simplement le produit des probabilités de chaque allèle A à la génération  $n$ .

Les mêmes méthodes peuvent être appliquées pour les génotypes a//a et A//a :

- Pour le génotype a//a à la génération  $n + 1$  :
 
$$r_{n+1} = a_n \times a_n = a_n^2$$
- Pour le génotype A//a (qui apparaît deux fois) à la génération  $n + 1$  :
 
$$q_{n+1} = A_n \times a_n + a_n \times A_n = 2A_n a_n$$

A l'issue de cette première partie de démonstration, sont calculées les probabilités des génotypes  $A//A$ ,  $A//a$  et  $a//a$ .

Or ce qui nous intéresse, c'est la fréquence allélique, la fréquence des allèles  $A$  et  $a$  à chaque génération. La deuxième partie de la démonstration va nous permettre de le déterminer.

Partons de l'hypothèse qu'il y a  $N$  génotype. Un génotype étant constitué de deux allèles, il y a donc  $2N$  allèles. Le génotype  $A//A$  a deux allèles  $A$ , le génotype  $a//a$  a deux allèles  $a$  et le génotype  $A//a$  a une allèle  $A$  et une allèle  $a$ .

Le nombre total d'allèle  $A$  à la génération  $n$  est donc :  $2 \times p_n \times N + q_n \times N$ . La proportion  $A_n$  d'allèles  $A$  parmi  $2N$  allèles est :

$$A_n = \frac{2 \times p_n \times N + q_n \times N}{2N} = p_n + \frac{1}{2}q_n$$

De la même manière :

$$a_n = r_n + \frac{1}{2}q_n$$

Ces relations permettent de déterminer numériquement de la génération  $n$  et de la génération  $n+1$  :

$$p_{n+1} = \left( p_n + \frac{1}{2}q_n \right)^2$$

$$q_{n+1} = \left( r_n + \frac{1}{2}q_n \right)^2$$

Le modèle mathématique de Hardy-Weinberg (...) prédit que la structure génétique d'une population de grand effectif est stable d'une génération à l'autre sous certaines conditions (absence de migration, de mutation et de sélection). (...) Les écarts entre les fréquences observées sur une population naturelle et les résultats du modèle s'expliquent notamment par les effets de forces évolutives (mutation, sélection, dérive, etc.).

Manuel d'enseignement scientifique Cours Pi – Terminale – Une histoire du vivant



## DOCUMENT 8 – Démonstration

### Démonstration mathématique de la stabilité de Hardy Weinberg

Soit  $n$  un entier naturel. On a :

$$A_{n+1} = p_{n+1} + \frac{1}{2}q_{n+1} = A_n^2 + A_n a_n = A_n (A_n + a_n) = A_n$$

puisque  $A_n + a_n = 1$ .

Ceci pour tout entier naturel  $n$ , ainsi la suite  $(A_n)$  est constante, et donc la suite  $(a_n)$  aussi puisque pour tout  $n$  on a  $a_n = 1 - A_n$ .

On a ainsi démontré la stabilité des fréquences alléliques dès la première génération.

Puisque  $p_{n+1} = A_n^2$  et que tous les  $A_n$  sont égaux entre eux à partir de  $n = 0$ , on en déduit que tous les  $p_n$  sont aussi égaux entre eux à partir de  $n = 1$ .

De la même manière, tous les  $q_n$  sont aussi égaux entre eux à partir de  $n = 1$  et tous les  $r_n$  sont aussi égaux entre eux à partir de  $n = 1$ .

On a ainsi démontré la stabilité des fréquences génotypiques à partir de la deuxième génération.



## DOCUMENT 9 – Vidéo DOCUMENT 10 – Logiciel

### Modélisation informatique pour montrer un écart aux prédictions du modèle de Hardy-Weinberg

Le modèle d'Hardy Weinberg correspond à une population idéale, panmictique, où l'effectif serait infini, où il n'y aurait ni mutations, ni migrations, ni sélection. Or, dans les populations réelles, on observe d'importantes variations temporelles des fréquences alléliques, et/ou un fort écart entre les fréquences génotypiques prédites et observées. Cela signifie qu'une des conditions du modèle n'est pas respecté (soit l'effectif est trop réduit, soit il y a sélection, soit mutations).

Le logiciel de modélisation « Dérive diploïde » permet de visualiser ces écarts aux prédictions du modèle de Hardy-Weinberg, en s'intéressant particulièrement à l'impact de la taille des populations (dérive génétique) et des mutations dans la variabilité génétique observée au sein des populations humaines, tout autant en termes de distribution temporelle que spatiale. Le tutoriel vidéo suivant vous expliquera comment prendre en main cette interface pour créer vos propres simulations et ainsi tester ces différents facteurs.

## LES QUESTIONS

1. Quelle est la place de l'Homme au sein de l'évolution en termes de génome ?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

2. Quels sont les principaux mécanismes à l'origine de la variabilité du génome humain ?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

3. Que nous prédit le modèle de Hardy-Weinberg sur la variabilité génétique au sein des populations ?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

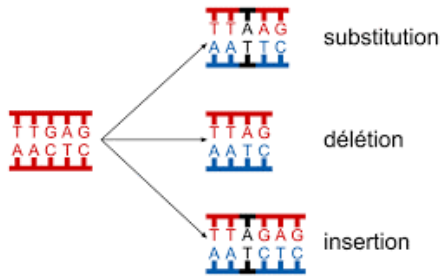




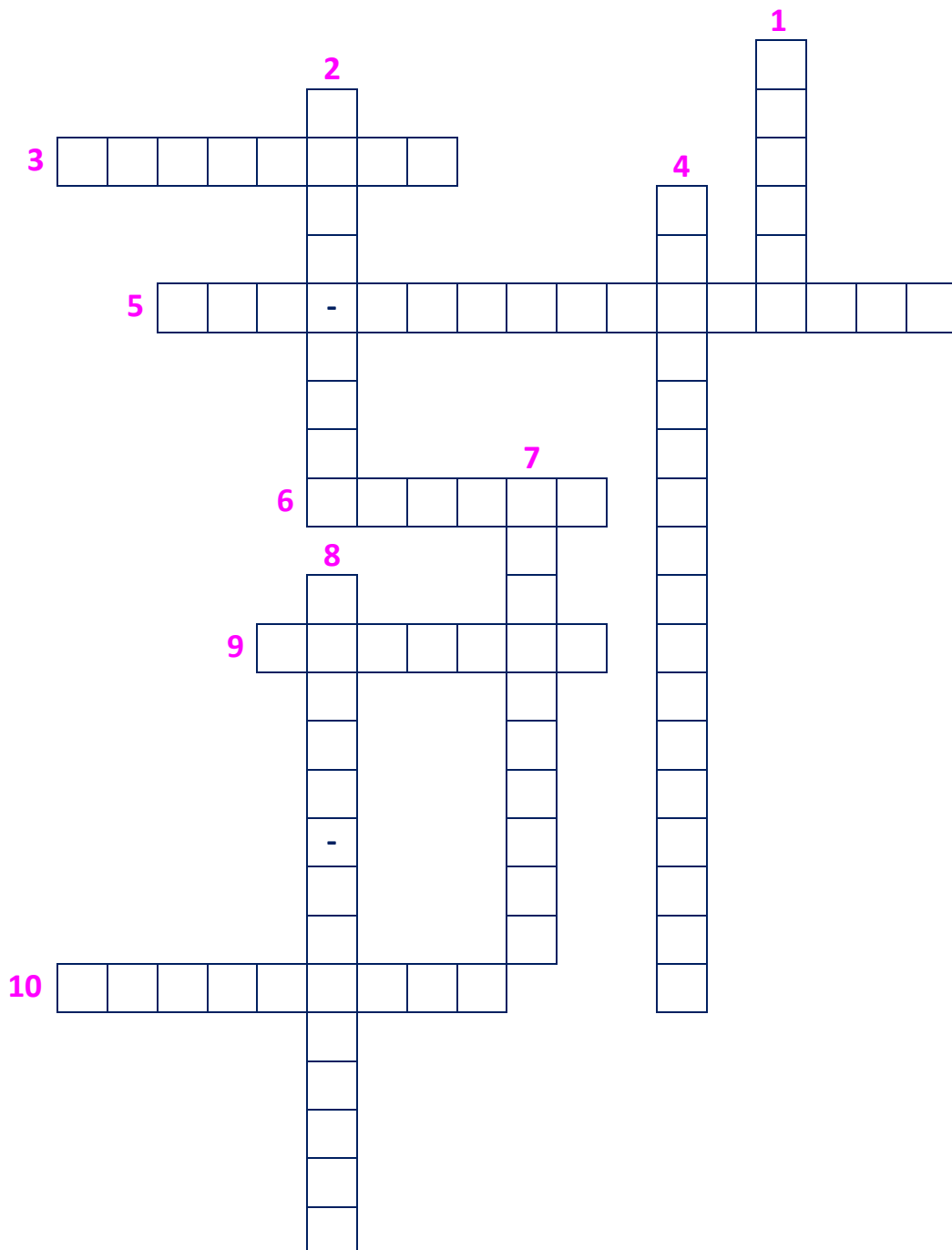
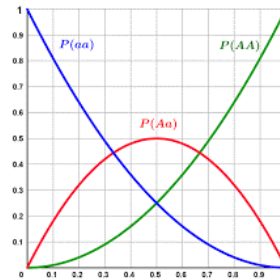
## LES MOTS-CLÉS

Au fil de cette première partie, nous vous proposons de compléter une grille de mots croisés sur la base d'indices visuels afin de découvrir progressivement vos mots-clés. Vous retrouverez cette grille progressivement corrigée à chaque étude suivante.

10 horizontal



08 vertical









## Quels sont les principaux mécanismes d'action des médicaments ?



### DOCUMENT 11 – Article Qu'est-ce qu'un médicament ?



On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Le médicament contient :

- un principe actif, substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme,
- des excipients, substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif.

Il existe plusieurs catégories de médicaments, parmi lesquelles figurent notamment :

- les spécialités pharmaceutiques qui sont les médicaments fabriqués industriellement et exploités par les entreprises pharmaceutiques. Pour pouvoir être délivrées aux patients, elles doivent obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Une même spécialité peut avoir un nom de marque différent selon les pays. La dénomination commune internationale (DCI) permet de désigner de manière unique la substance active qu'il contient ;
- les préparations magistrales, hospitalières ou officinales, qui sont le plus souvent réalisées par une pharmacie pour les besoins spécifiques d'un ou plusieurs patients (officine de ville pour les préparations magistrales et officinales ou pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé pour les préparations magistrales et hospitalières) ;

Ces préparations et spécialités pharmaceutiques peuvent se présenter sous différentes formes pharmaceutiques : comprimé, solution buvable, solution injectable...

Elles sont accompagnées d'une notice d'utilisation (optionnelle pour les préparations) et d'un étiquetage spécifique afin de donner les informations nécessaires à leur utilisation dans les conditions les plus adaptées possibles.

Article L511 du Code de la Santé Publique et Ministère de la santé et des solidarités



## DOCUMENT 12 – Article Les médicaments d’hier à aujourd’hui

A l’instar de la pénicilline découverte par Alexandre Flemming qui avait laissé ses boîtes de staphylocoques à côté de celles de son voisin mycologue, l’histoire du médicament est jalonnée d’heureux hasards. Aujourd’hui encore, il y a toujours une part de chance, que certains appellent « sérendipité » dans la mise au point d’un médicament. Mais c’est dans la compréhension des mécanismes à l’œuvre au cœur des cellules qu’est la première clé de la découverte des médicaments de demain.

De l’Antiquité jusqu’à l’époque de Pasteur et ses contemporains, la découverte de médicaments est avant tout empirique. A l’aube du XXe siècle, avec le développement des connaissances en physiologie et en chimie, les approches des chercheurs se font plus rationnelles. On commence une recherche plus systématique qui consiste à montrer les effets d’un médicament sur une fonction de l’organisme comme la respiration ou la circulation sanguine par exemple. Les composés étudiés et testés sont principalement des produits d’origine naturelle et la découverte d’une nouvelle substance est encore souvent le fruit du hasard. Dans la composition du médicament on distingue le principe actif, qui soigne, des excipients qui permettent de formuler le médicament sous forme de comprimé, gélule, pommade... de ce qui facilite l’administration et l’absorption du principe actif par l’organisme. Au milieu des années 1960, avec la mise au point des méthodes radioactives ultrasensibles, puis dans les années 90 avec le développement de sondes fluorescentes, il est devenu possible de mettre en évidence les interactions entre deux molécules, notamment celles entre le principe actif et sa cible dans l’organisme. Ceci est capital pour le développement et l’étude des médicaments car c’est au moment où le principe actif « touche » sa cible moléculaire, que le couple produit-cible formé entraîne l’effet recherché sur l’organisme. La notion de cible a été décrite pour la première fois par le Docteur Paul Ehrlich, un immunologiste allemand du début XXe siècle. Alors qu’on ne pouvait pas encore observer la cellule à l’échelle moléculaire, il avait émis l’hypothèse que « pour qu’un médicament fonctionne, il y a certainement un constituant infiniment petit dans la cellule, invisible au microscope et qui est à l’origine du fonctionnement de cette molécule. Si on arrive à concevoir une molécule parfaitement sélective de cette cible, on obtient une « magic bullet » (balle magique) ». C’est-à-dire une molécule qui aurait une efficacité parfaite, sans effets secondaires. Le Dr Ehrlich obtint le Prix Nobel de Médecine en 1908 et affirma que « ce qui se passe dans les cellules est principalement de nature chimique » formant l’idée que des molécules bien conçues pourraient devenir des médicaments.

Institut Pasteur de Lille, dossier « La découverte des médicaments »





## DOCUMENT 13 – Vidéo

### Cibles thérapeutiques des médicaments

Il existe de nombreuses façons de dispenser des médicaments dans l'organisme, dans un but ciblé et spécifique. Jusqu'à présent, on a pu identifier environ 500 structures moléculaires servant de cibles aux médicaments.

Tour d'horizon avec cette animation créée pour « les rencontres des lauréats du prix Nobel » à Lindau, cercle de conférences scientifiques annuelles pour favoriser les échanges scientifiques au-delà des générations et des cultures. Elles réunissent des lauréats du prix Nobel et de jeunes chercheurs.



## DOCUMENT 14 – Vidéo

### Comment agissent les médicaments ?

Un excellent cours de niveau universitaire, accessible avec des connaissances de niveau Terminale, vous exposera de manière synthétique et concise les différents mécanismes moléculaires en jeu dans l'action d'un médicament sur les organismes vivants.





## DOCUMENT 15 – Article Devenir du médicament dans l'organisme

L'étude du devenir du médicament dans l'organisme, ce que l'on appelle la pharmacocinétique, est importante pour définir les modalités d'administration du médicament, à savoir la voie d'administration, la dose et le rythme d'administration. Elle permet également de connaître l'influence potentielle des caractéristiques du sujet (âge, pathologies...) ou des médicaments associés.

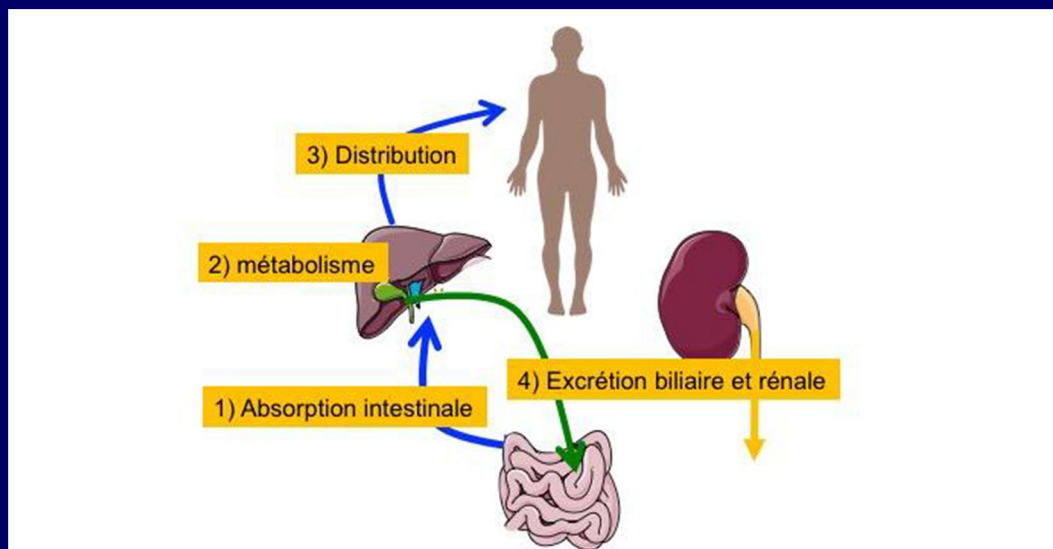
On pourrait assimiler les étapes du devenir du médicament à un « parcours de santé » d'une substance devant atteindre une cible avant de disparaître, parcours semé d'embûches ou au contraire d'entrains, parcours nécessitant le passage de certaines barrières et la diffusion dans certains liquides. En termes pharmacocinétiques, ces étapes regroupent l'Absorption de la molécule, la Distribution dans l'organisme, l'Élimination comprenant la biotransformation ou Métabolisme et l'excrétion (ADME).

L'étape d'absorption est directement liée au mode d'administration choisi pour que la molécule atteigne sa cible via la circulation générale. Il est aisé de comprendre que l'étape d'absorption peut être directe et complète en cas d'administration intra-veineuse, ou plus longue voire incomplète (notion de biodisponibilité) notamment en cas d'administration orale où le médicament doit d'abord franchir la lumière intestinale, le système porte, puis le foie avant d'atteindre la circulation générale.

Le médicament va devoir traverser des membranes cellulaires pour cette étape d'absorption et pour l'étape suivante de distribution dans l'organisme, qui lui permettra d'atteindre sa cible moléculaire. Certaines molécules franchissent ces membranes facilement, d'autres molécules peuvent nécessiter des transporteurs spécifiques pour passer. Une fois distribué dans l'organisme, en fonction de leurs caractéristiques chimiques les médicaments peuvent ou non subir certaines transformations, le plus souvent hépatiques. Le foie correspond à une énorme usine sur le parcours du médicament. Ces biotransformations (ou métabolisme hépatique) sont réalisées par différents systèmes enzymatiques pouvant soit permettre la transformation de molécules inactives (prodrugs) en molécules actives, soit plus généralement la transformation du médicament en métabolites actifs ou inactifs mais plus faciles à éliminer.

Enfin le médicament est éliminé de l'organisme soit sous forme inchangée soit après biotransformation. Cette étape d'excrétion, irréversible, se fait dans les urines le plus souvent (voie rénale) ou dans les fèces (voie biliaire). Certaines molécules peuvent être réabsorbées, ce qui définit un cycle entéro-hépatique.

Ces phénomènes sont présentés dans le schéma général ci-dessous :



Pharmacomédicale.org ; site du Collège National de Pharmacologie Médicale





8. Décrivez de manière succinctes les principales phases du devenir d'un médicament au sein d'un organisme vivant ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

9. Quelles sont les grandes cibles d'un médicament ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

10. Quelles sont les principaux modes d'action d'un médicament ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

11. Quels sont les facteurs qui influent dans l'interaction d'un organisme avec un médicament ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....





# Etude de documents 3



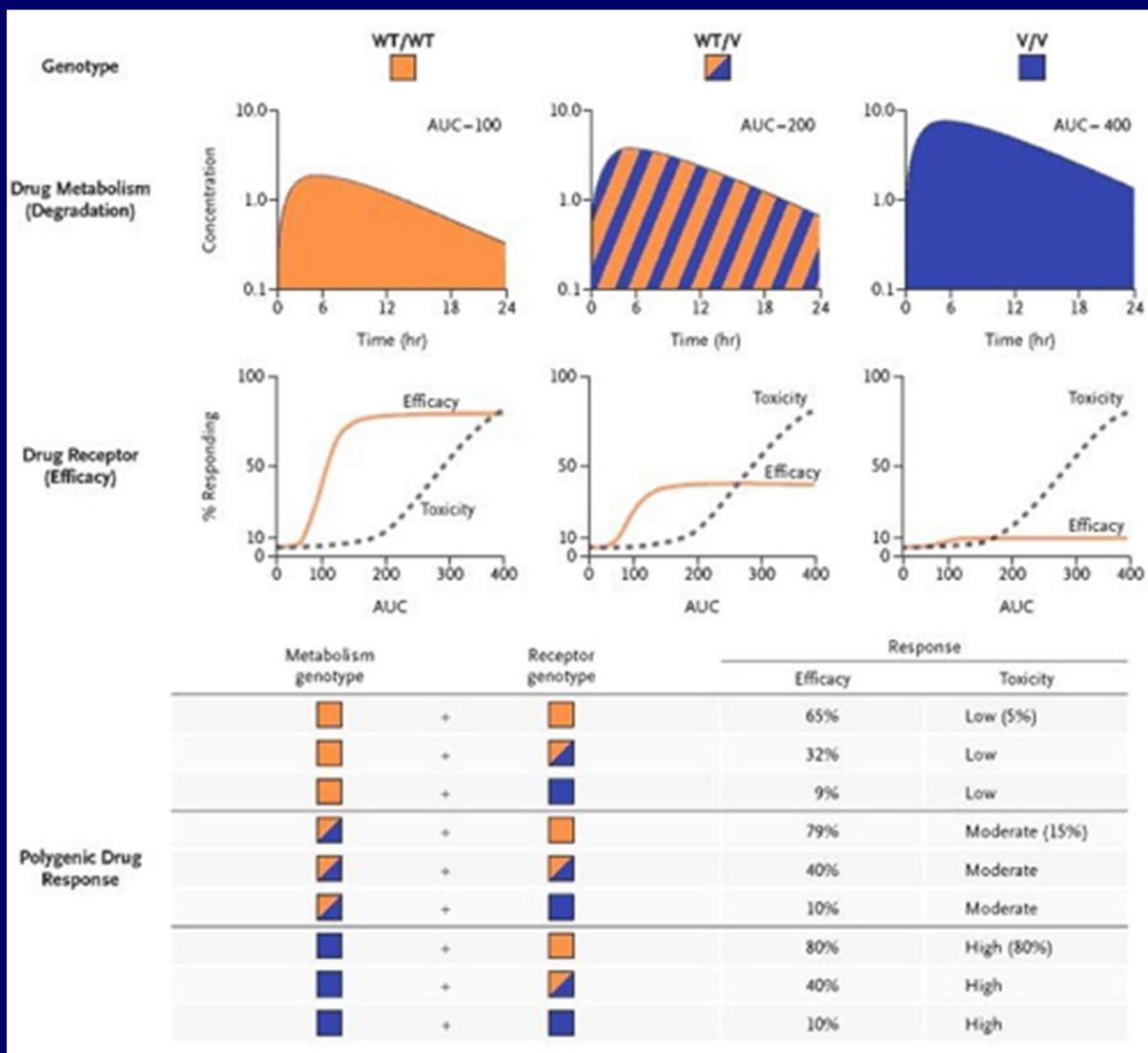
## Quel lien entre génotype et variabilité de la réponse aux médicaments ?



### DOCUMENT 17 – Article

#### Effet d'une mutation génétique sur la réponse à un médicament

Cette figure issue d'une revue scientifique nous montre le potentiel effet sur la concentration plasmatique en fonction du temps (AUC dans la figure) d'une mutation (qui passe de « WT » pour état sauvage à « V » sa version mutée) pour un gène impliqué soit dans le métabolisme d'un médicament (panel de haut, Drug Metabolism) soit pour sa fixation de ce médicament (panel du milieu, Drug Receptor). Le tableau nous montre les possibles combinaison de ces deux effets sur efficacité et la toxicité d'un médicament, ceci pour les génotypes hétérozygotes (WT/V) et homozygotes (V/V).



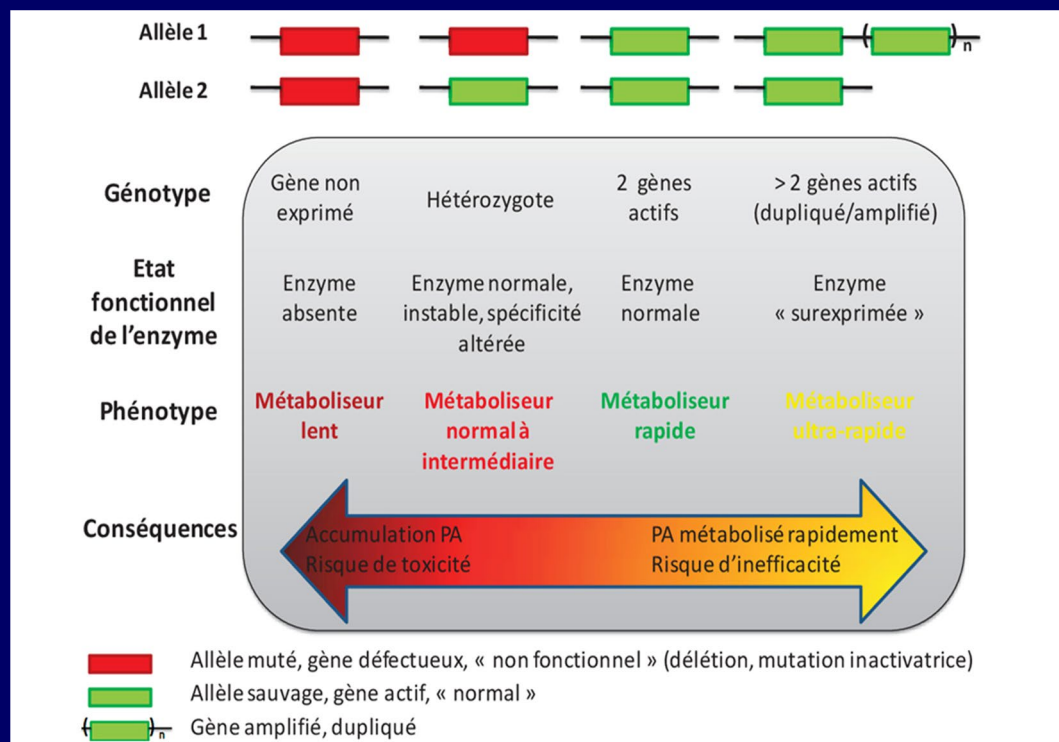
Extrait de Pharmacogenomics - Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects.



## DOCUMENT 18 – Article

### Bases moléculaires des polymorphismes d'activité enzymatique

Dans le cas d'un médicament métabolisé par une enzyme, la capacité métabolique de l'individu dépend du nombre d'allèles fonctionnels du gène codant pour l'enzyme. Si les deux allèles sont inactivés (homozygote muté), on parle de métaboliseur lent (activité enzymatique absente ou diminuée). Si un seul des deux allèles est muté (hétérozygote), on parle parfois de métaboliseur intermédiaire. Si les deux allèles sont sauvages, on parle de métaboliseur rapide ou extensif. Dans certains cas assez rares, il peut exister une amplification du gène, conduisant à une augmentation de l'activité et à un phénotype de métaboliseur ultra-rapide (d'après de Chaisemartin et Lorient, 2004).



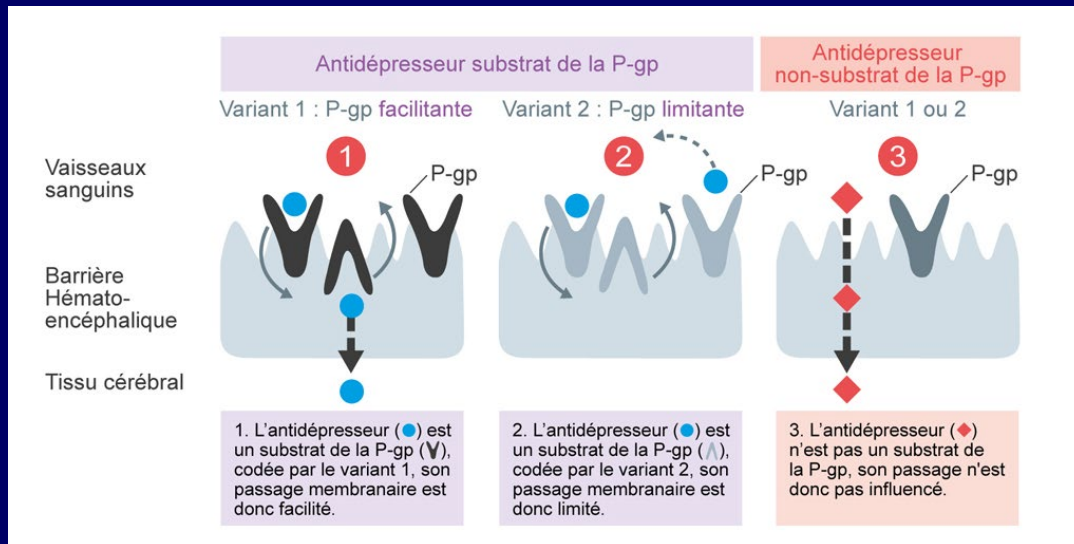
Thèse « pharmacogénétique des médicaments thiopuriniques, implication des enzymes TPMT et IMPDH2 et de la Rho GTPase RAC1 » Anne Garat, 2009, Université de Lille 2 ; et « Place actuelle des examens de pharmacogénétique et analyse du génotype CYP2C19 chez des patients traités par voriconazole au CHU de Rouen » Germain Tinnièrre



## DOCUMENT 19 – Article

### Polymorphisme génétique et absorption d'un médicament

Le tissu cérébral est protégé des molécules potentiellement nocives qui circulent dans le sang grâce à la barrière hémato-encéphalique, dont la perméabilité constitue un facteur d'influence majeur de l'efficacité des antidépresseurs. Un rôle central est joué par la glycoprotéine-P (P-gp), une molécule gardienne codée par le gène ABCB1, localisée au sein de la barrière hémato-encéphalique, reconnaissant près de 70% des antidépresseurs prescrits. Il a été démontré que deux variations majeures dans le gène ABCB1 influencent la fonction de la P-gp et de ce fait, peuvent prédire l'effet thérapeutique d'un antidépresseur. Les patients porteurs du variant 1, possèdent une P-gp dite "facilitante", car elle facilite le passage des antidépresseurs qu'elle reconnaît et optimise leur efficacité et donc la réponse du patient au traitement. Les patients porteurs du variant 2, possèdent eux une P-gp dite "limitante", car elle limite le passage des antidépresseurs qu'elle reconnaît, et donc ne permet pas une bonne réponse du patient au traitement.



Brochure Eurofins « Le test génétique pour optimiser le choix des antidépresseurs dans le traitement de la dépression »



## DOCUMENT 20 – Article

### La pharmacogénétique, le lien entre gènes et réponse aux médicaments

La pharmacogénétique étudie les mécanismes d'origine génétique intervenant dans la réponse aux médicaments avec pour objectif l'optimisation des traitements, aussi bien en termes d'efficacité que de sécurité d'emploi. Dans cet article, nous allons exposer les « bases » de l'émergence de la pharmacogénétique comme outil de prescription thérapeutique en citant quelques exemples d'applications cliniques courantes.

#### Polymorphismes génétiques et susceptibilité aux médicaments

Le séquençage complet du génome humain et la mise au point de technologies performantes d'analyse des gènes a permis l'identification de variations de séquences dans les gènes cibles des médicaments. La pharmacogénétique s'intéresse aux conséquences de ces polymorphismes génétiques en thérapeutique dans le but de développer des tests simples permettant d'identifier les individus susceptibles de présenter des anomalies de réponse (inefficacité, toxicité). La plupart des gènes (codant pour des protéines intervenant dans le métabolisme, le transport, les récepteurs, la transduction du signal) sont susceptibles d'avoir un rôle déterminant dans la réponse aux médicaments. Cependant les gènes les plus étudiés sont ceux dont les produits interviennent dans le métabolisme et le transport de molécules thérapeutiques.

Les polymorphismes génétiques peuvent être responsables de variations d'expression ou d'activité des enzymes du métabolisme des médicaments. Ils s'expriment dans la population générale sous la forme de différents phénotypes métaboliques, définissant généralement deux groupes d'individus : métaboliseurs lents (ML) (déficit d'activité enzymatique) et métaboliseurs rapides (MR) (activité normale). L'existence de métaboliseurs ultrarapides (MUR) (activité augmentée) ou intermédiaires (MI) (activité réduite) est possible pour certaines enzymes. La fréquence des différents phénotypes est variable en fonction de l'enzyme, et, pour une même enzyme, variable en fonction de l'origine ethnique ou géographique des populations étudiées. Les conséquences cliniques des polymorphismes génétiques dépendent de plusieurs facteurs : importance de la voie métabolique polymorphe dans la clairance globale du médicament, administration du médicament sous forme active ou de prodrogue, activité des métabolites.



## Prédiction de la réponse aux médicaments : phénotypage ou génotypage

Les méthodes de phénotypage reposent soit sur une mesure de l'activité enzymatique soit sur l'administration d'un substrat-test (en général un médicament), suivie d'une mesure des quantités résiduelles de substrat et/ou de leurs métabolites à partir d'un échantillon biologique, urinaire ou sanguin. On détermine le rapport métabolique entre la quantité de substance retrouvée sous forme inchangée et celle d'un (ou plusieurs) métabolite (s), rapport qui est le reflet de l'activité enzymatique étudiée. Les méthodes de phénotypage présentent certains inconvénients (absence d'un substrat-test présentant toutes les qualités requises, spécificité, innocuité ou contre-indications) qui limitent leur utilisation. En pratique, le génotypage est plus largement utilisé que le phénotypage puisqu'il est applicable à l'analyse de l'ensemble des polymorphismes affectant non seulement la pharmacocinétique des médicaments, mais également leurs effets (récepteurs, cibles protéiques). Des études de corrélation phénotype/génotype, complétées parfois par la caractérisation fonctionnelle in vitro des variants, sont un préalable nécessaire à l'utilisation de ces tests.

### Perspectives

La prescription thérapeutique individualisée sur la base de facteurs génétiques semble aujourd'hui devenir une réalité compte tenu des progrès dans la connaissance des conséquences fonctionnelles des polymorphismes, l'identification des cibles médicamenteuses et le développement de technologies performantes de génotypage (rapides et peu coûteuses). Des études cliniques prospectives sur de larges cohortes doivent maintenant être menées non seulement pour démontrer l'importance des polymorphismes génétiques pour la prédiction de l'efficacité et de la toxicité des médicaments, mais également pour démontrer le bénéfice des tests pharmacogénétiques en termes d'économie de la santé.

Marie-Anne Lorient et Philippe Beaune ; Med Sci (Paris) 2004 ; 20 : 634–636





## DOCUMENT 21 – Article

### Différenciation génétique des populations humaines pour les gènes de la réponse aux médicaments

Tous les individus ne répondent pas de la même façon à un même traitement médicamenteux, tant sur le plan pharmacologique (efficacité) que sur le plan toxicologique (effets indésirables). Des facteurs génétiques affectant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments jouent un rôle déterminant dans cette variabilité interindividuelle de réponse. Certains de ces facteurs sont distribués de manière hétérogène entre les populations humaines. Ces différences s'expliquent en partie par des phénomènes d'adaptation locale des populations à leur environnement. Au cours de son histoire, l'homme a dû en effet faire face à des changements de son environnement chimique, qui ont entraîné des pressions de sélection naturelle sur les gènes intervenant dans la réponse de l'organisme aux xénobiotiques. Ce sont ces mêmes gènes qui, aujourd'hui, influencent la réponse aux médicaments. La formidable accélération des progrès de la génétique donne accès aujourd'hui à la variabilité génétique des populations humaines sur l'ensemble du génome, facilitant la découverte et la compréhension des mécanismes génétiques à l'origine des traits complexes comme la réponse aux médicaments. Les outils de la génétique des populations permettent notamment d'identifier des variants affichant un niveau de différenciation génétique inhabituel entre les populations humaines et de déterminer dans quelle mesure la sélection naturelle a joué un rôle dans les profils atypiques observés [...] Ces résultats soulignent l'influence déterminante de la sélection naturelle dans la variabilité de réponse aux médicaments entre les populations et les individus. Ils montrent l'apport de la génétique des populations pour une meilleure compréhension de la composante génétique de la réponse aux médicaments et des traits complexes.

Adapté de la thèse de Blandine Patillon « Différenciation génétique des populations humaines pour les gènes de la réponse aux médicaments. Génétique des populations » [q-bio.PE]. Université Paris Sud - Paris XI, 2014.

## LES QUESTIONS

12. Définissez en une phrase ce qu'est la pharmacogénétique.

---

---

---

13. Quels sont les deux grands effets possibles des mutations génétiques sur la réponse à un médicament ?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

14. Comment se traduit le polymorphisme enzymatique dans la réponse à un médicament ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

15. Donnez un exemple de lien entre polymorphisme génétique et devenir d'un médicament au sein d'un organisme vivant ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

16. A l'aide d'un schéma bilan, résumez les problématiques et enjeux de la pharmacogénétique.



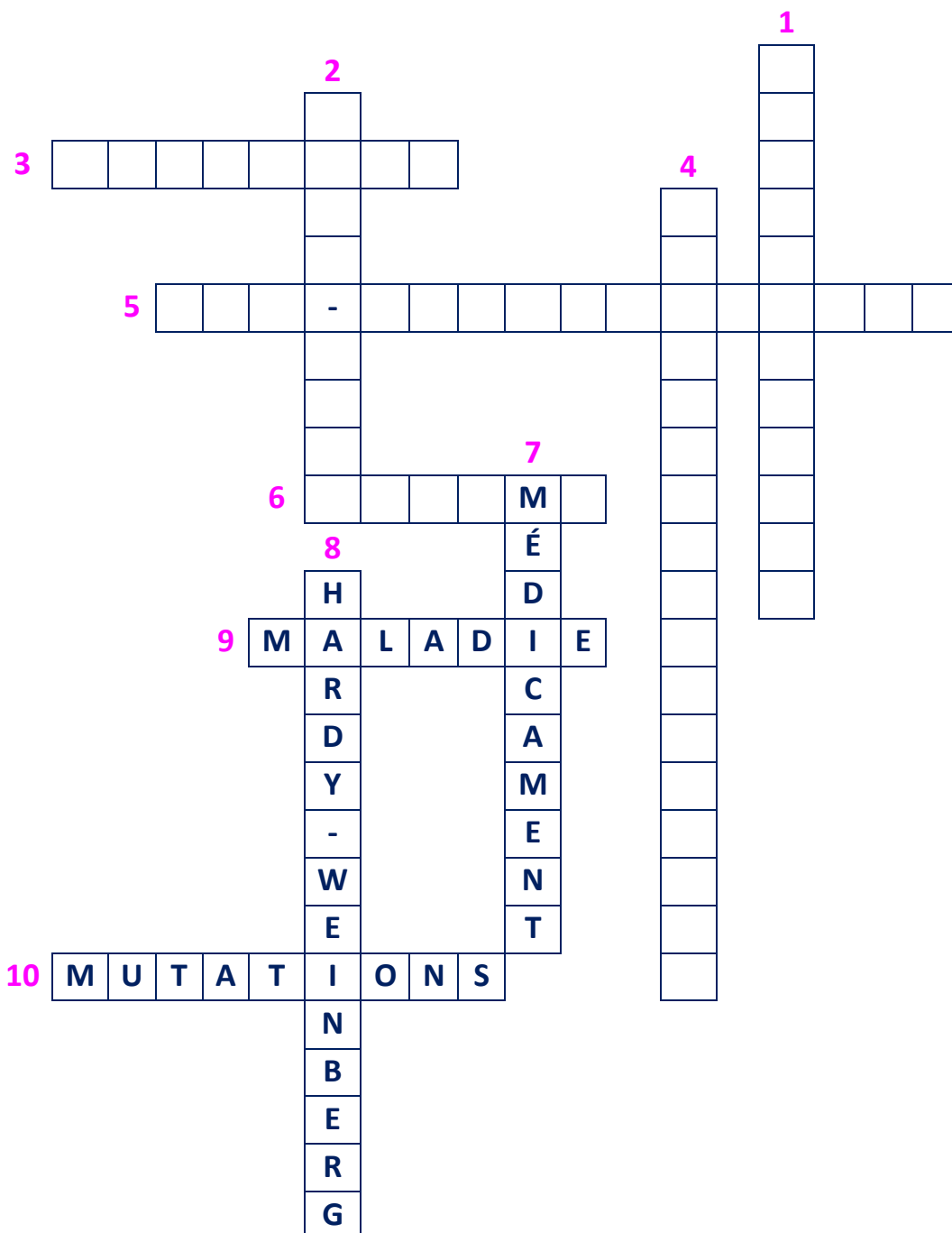
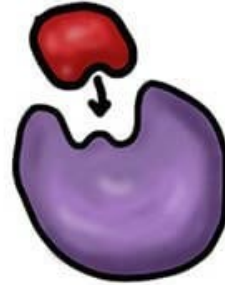
## LES MOTS-CLÉS

Au fil de cette première partie, nous vous proposons de compléter une grille de mots croisés (deux mots par étude documentaire) afin de découvrir progressivement vos mots-clés. Vous retrouverez cette grille progressivement corrigée à chaque étude suivante.

04 vertical



6 horizontal





# Etude de documents 4



## Comment les mathématiques nous aident dans la prédiction de la réponse aux médicaments ?

Les mathématiques et l'informatiques font désormais partie des outils fondamentaux pour l'étude des processus biologiques. L'étude de la réponse aux médicaments n'échappe pas à cette tendance et de nombreux mécanismes mis en jeu dans la prédiction de la réponse sont modélisés et ou prédit en partie par des notions que vous avez déjà acquises au lycée. Cette étude documentaire a été pensée comme une rubrique « A vous de jouer », il est donc temps de mettre la main à la pâte pour découvrir différents modèles en lien avec l'action des médicaments. Les questions associées vous seront donc ici proposées tout au long de cette étude documentaire numéro 4.



### DOCUMENT 22 – Vidéo

#### Rappel sur la fonction exponentielle (50mn)

Avec l'auteur des manuels de Mathématiques Cours Pi Jason Lapeyronnie, un cours en ligne dynamique et inventif pour tout savoir sur la fonction exponentielle, autant d'outils nécessaires à la bonne compréhension des modèles d'absorption d'un médicament.



### A VOUS DE JOUER

#### Modélisation mathématique de la cinétique d'absorption d'un médicament

La pharmacocinétique étudie l'évolution d'un médicament après son administration dans l'organisme, en mesurant sa concentration plasmatique, c'est-à-dire sa concentration dans le plasma. On étudie dans cet exercice le mécanisme d'absorption d'un médicament, et donc l'évolution de la concentration plasmatique chez un patient d'une même dose de médicament, en envisageant différents modes d'administration.

#### Partie A : administration par voie intraveineuse

On note  $f(t)$  la concentration plasmatique, exprimée en microgramme par litre ( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ), du médicament, au bout de  $t$  heures après administration par voie intraveineuse.

Le modèle mathématique est :

$$f(t) = 20e^{-0,1t}, \text{ avec } t \in [0 ; +\infty[$$

La concentration plasmatique initiale du médicament est donc  $f(0) = 20 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ .

1) La demi-vie du médicament est la durée (en heure) après laquelle la concentration plasmatique du médicament est égale à la moitié de la concentration initiale. Déterminer cette demi-vie, notée  $t_{0,5}$ .

---

---

---

---

---



2) On estime que le médicament est éliminé dès que la concentration plasmatique est inférieure à  $0,2 \mu\text{g.L}^{-1}$ . Déterminer le temps à partir duquel le médicament est éliminé. On donnera le résultat arrondi au dixième.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

3) En pharmacocinétique, on appelle ASC (ou « aire sous la courbe »), en  $\mu\text{g.L}^{-1}$ , le nombre :

$$\lim_{x \rightarrow +\infty} \int_0^x f(t) dt.$$

Vérifier que pour ce modèle, l'ASC est égale à  $200 \mu\text{g.L}^{-1} \cdot \text{h}$

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Partie B : administration par voie orale

On note  $g(t)$  la concentration plasmatique du médicament, exprimée en microgramme par litre ( $\mu\text{g.L}^{-1}$ ), au bout de  $t$  heures après ingestion par voie orale.

Le modèle mathématique est :  $g(t) = 20(e^{-0,1t} - e^{-t})$ , avec  $t \in [0; +\infty[$ .

Dans ce cas, l'effet du médicament est retardé, puisque la concentration plasmatique initiale est égale à :  $g(0) = 0 \mu\text{g.L}^{-1}$ .

1) Démontrer que, pour tout  $t$  de l'intervalle  $[0; +\infty[$ , on a :  $g'(t) = 20e^{-t} - 2e^{-0,1t}$

---

---

---

---

---

---

---

---



3) On considère que l'équilibre est atteint dès que la concentration plasmatique dépasse  $38 \mu\text{g.L}^{-1}$ . Déterminer le nombre minimal d'injections nécessaires pour atteindre cet équilibre.



## DOCUMENT 23 – Extrait de cours

### Modélisation mathématique de la catalyse enzymatique

#### Une enzyme est un biocatalyseur

Bio : les enzymes sont d'origine biologique. C'est-à-dire que c'est l'organisme qui les produit. Elles résultent en effet de l'expression des gènes de l'organisme considéré.

Catalyseur : on parle de catalyseur car une enzyme, comme tout catalyseur, possède les 3 propriétés suivantes :

- Permet ou accélère une réaction
- Agit à faible dose
- N'est pas modifié lors de la réaction catalysée et peut donc servir plusieurs fois

#### Vocabulaire

- La molécule qui subira l'action de l'enzyme s'appelle le substrat.
- La molécule obtenue après action de l'enzyme s'appelle le produit.
- Le nom d'une enzyme se forme à partir du nom de la réaction qu'elle catalyse ou du nom du substrat sur lequel elle agit auquel on ajoute « ase »

#### Le site actif

Le site actif d'une enzyme est la zone de l'enzyme où se fixe son substrat. Il s'agit donc d'une zone spatiale qui doit permettre au substrat d'être reconnu et catalysé. Ainsi, ce site actif doit être constitué :

D'un site de fixation (ou site de reconnaissance) dont la forme doit être parfaitement complémentaire (d'un point de vue spatial) au substrat afin qu'il puisse venir s'y loger.

D'un site catalytique, n'exécutant qu'un seul type de transformation du substrat en produit.

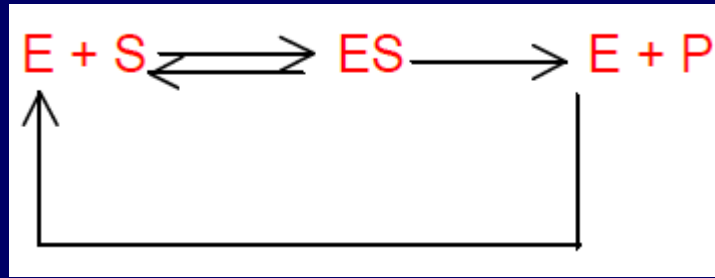
#### La catalyse en étapes

La réaction enzymatique peut se diviser en 3 étapes :

La formation d'un complexe enzyme-substrat (nommé ES) correspondant à la fixation du substrat dans le site actif de l'enzyme (site de reconnaissance)

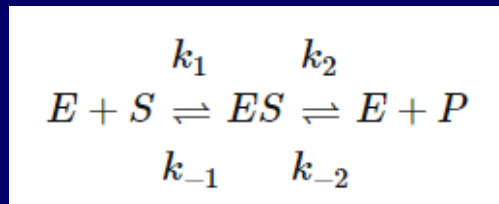
La transformation du substrat en produit (P) au sein du site actif de l'enzyme (site catalytique)

Le produit formé précédemment est libéré du site actif et l'enzyme peut alors interagir avec un nouveau substrat.



### Détermination de l'équation de Michaelis-Menten

Au début du XX<sup>e</sup> siècle, Michaelis et Menten ont proposé un mécanisme réactionnel pour la transformation d'un substrat S en un produit P par une enzyme E. Ce mécanisme comporte deux étapes et fait intervenir un intermédiaire réactionnel : le complexe enzyme-substrat, noté ES.

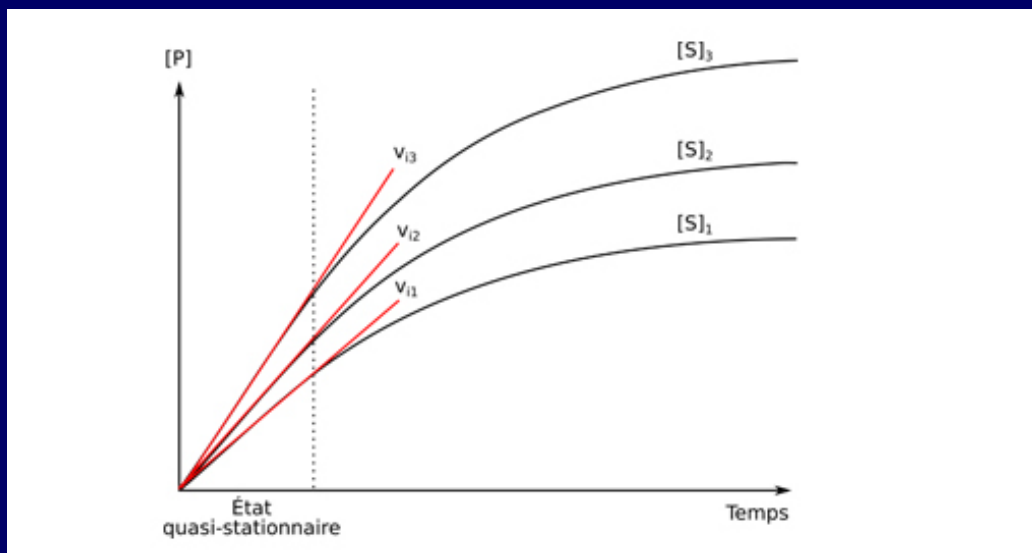


Avec  $k_1$ ,  $k_{-1}$ ,  $k_2$  et  $k_{-2}$  les constantes de vitesse des différents actes élémentaires.

Rappel de cinétique chimique :

Les concentrations des espèces à l'instant t sont notées [E], [ES], [S] et [P]. Les concentrations initiales de ces espèces sont notées  $[E]_0$ ,  $[ES]_0$ ,  $[S]_0$  et  $[P]_0$ .

La vitesse de réaction (caractérisée par la vitesse d'apparition du produit, soit  $v = d[P]/dt$ ) varie avec le temps.



Concentration en produit au cours du temps pour une réaction catalysée par une enzyme michaelienne

La vitesse de la réaction à un instant t s'obtient en mesurant la pente de la tangente à la courbe à cet instant t. En début de réaction, la vitesse de réaction est constante, on parle d'état quasi-stationnaire. Durant cette période la quantité de produit P reste négligeable donc les conditions de Michaelis sont respectées. La vitesse de réaction déterminée sur cette période correspond donc à la vitesse initiale  $v_i$ .

La vitesse de la réaction à un instant  $t$  s'obtient en mesurant la pente de la tangente à la courbe à cet instant  $t$ . En début de réaction, la vitesse de réaction est constante, on parle d'état quasi-stationnaire. Durant cette période la quantité de produit  $P$  reste négligeable donc les conditions de Michaelis sont respectées. La vitesse de réaction déterminée sur cette période correspond donc à la vitesse initiale  $v_i$ .

Puis, on constate un infléchissement de la courbe, qui traduit une diminution progressive de la vitesse de la réaction. En effet, le produit continuant à s'accumuler, la réaction inverse (disparition du produit) devient non négligeable. À plus long terme, la concentration en produit atteint un plateau, la quantité maximale de produit pouvant apparaître dépendant de la quantité de substrat introduite au début de l'expérience et des constantes cinétiques de la réaction. On constate que pour des concentrations de substrat croissantes, la concentration finale de produit ainsi que la vitesse initiale de réaction sont également croissantes.

En début de réaction, la vitesse de réaction est quasi-constante et égale à la vitesse initiale, notée  $v_i$  ou  $v_0$ . En fin de réaction, la vitesse tend vers zéro. En effet, soit la réaction est totale et une fois le substrat épuisé il n'y a plus de réaction possible (donc  $v=0$ ), soit un équilibre s'instaure entre la formation de produit ( $ES \rightarrow E+P$ ) et sa destruction ( $E+P \rightarrow ES$ ) ce qui, là encore, se traduit par une vitesse de réaction nulle.

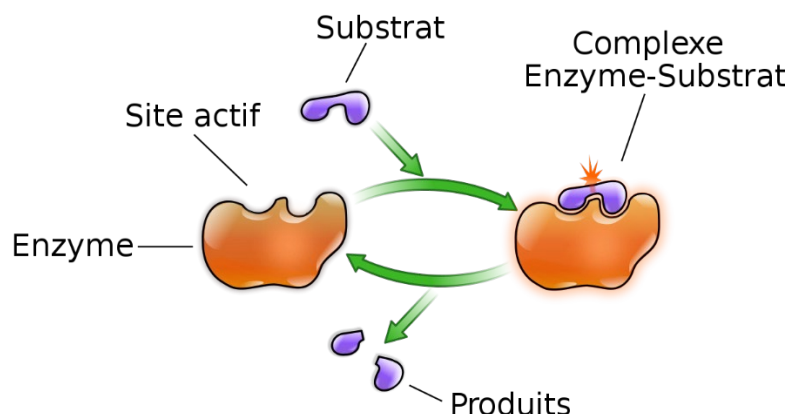
L'équation de Michaelis-Menten donne une expression de la vitesse initiale de réaction  $v_i$  en fonction de grandeurs connues (fixées par l'expérimentateur ou mesurées).

Pour cela il faut se placer dans des conditions expérimentales particulières, à savoir : concentration en substrat  $[S]$  très largement supérieure à la concentration totale en enzyme  $[E]_0$  et absence ou quasi-absence de produit  $P$ . La première condition est obtenue en choisissant des quantités adaptées d'enzyme et de substrat à introduire dans le milieu réactionnel, la seconde en réalisant les mesures suffisamment rapidement pour que la quantité de substrat transformé en produit soit faible. On parle de conditions de Michaelis. À partir du moment où ces conditions sont réunies, on peut effectuer les approximations suivantes :

1. La concentration en produit  $[P]$  étant nulle ou faible, la vitesse d'apparition du complexe  $ES$  par réaction entre  $E$  et  $P$  ( $v_{-2}=k_{-2}[E][P]$ ) est négligeable devant  $v_1=k_1[E][S]$
2. On se place dans le cadre de l'approximation des états quasi-stationnaires, ce qui revient à considérer que la concentration  $[ES]$  reste constante. Mathématiquement, cela se traduit par  $d[ES]/dt=0$ .
3.  $[S]_0$  étant très grand par rapport à  $[E]_0$ , la concentration maximale en complexe  $[ES]$  est limitée par  $[E]_0$  et sera donc toujours négligeable comparée à  $[S]_0$ , même à saturation de tous les sites actifs. Or  $[S]=[S]_0-[ES]$ , donc si  $[ES]$  est négligeable face à  $[S]_0$ , il en découle l'approximation suivante :  $[S]=[S]_0$ .

Une fois ces préalables posés, on peut commencer à faire un traitement mathématique de la cinétique de la réaction, par exemple pour quantifier l'action d'un médicament.

*Adapté du manuel Cours Pi de SVT « Génomique fonctionnelle » (première partie) et des ressources du site [planet-bie.ens.fr](http://planet-bie.ens.fr), ressources en sciences de la vie pour les enseignants (Ministère de l'éducation nationale, de la jeunesse et des sports)*





## DOCUMENT 24 – Site web

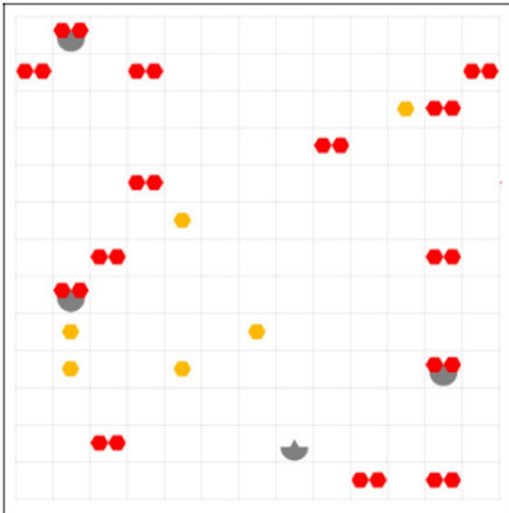
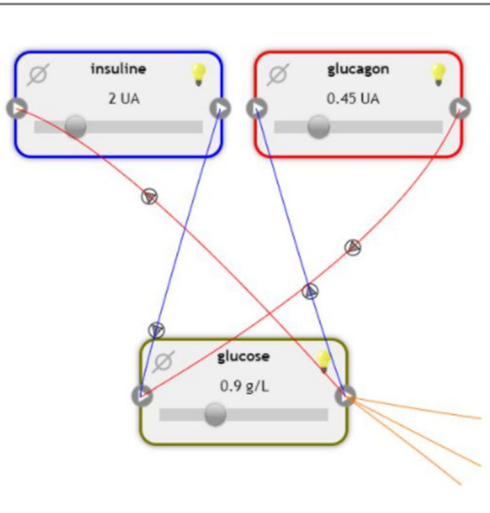
## DOCUMENT 25 – Vidéo

### Edu'modèles, un logiciel pour modéliser les relations enzyme-substrat au niveau du site actif

La modélisation de la cinétique enzymatique détaillée précédemment est accessible pour un niveau Terminale, cependant les calculs complexes pour quantifier l'action d'un médicament mettent en jeu des notions mathématiques plus complexes. Les algorithmiques et le codage prennent une place de plus en plus importante au sein des matières scientifiques, particulièrement pour leur apport en SVT, et l'utilisation d'un logiciel vous permettra d'appréhender la dynamique de ces mécanismes complexes, et créer vos propres modèles pour voir les équations et relations qui se trouvent dans ces "boîtes noires" qui le constituent. Accès au site en ressources.

### Édu'modèles

*Sur quel type de modèle souhaitez-vous travailler ?*

	
<u>Modèle algorithmique (multi-agents)</u>  Niveau novice - Niveau expert	<u>Modèle analytique (variables et relations)</u>
<u>Quelques exemples de modèles algorithmiques</u>	<u>Quelques exemples de modèles analytiques</u> <i>(accessibles dans le menu une fois le module lancé)</i>

Grâce au tutoriel vidéo, vous allez maintenant créer votre propre modèle de catalyse enzymatique, ici avec un exemple simple comme la métabolisation du maltose, mais le principe s'appliquerait également pour l'étude de la métabolisation d'un médicament :







# Etude de documents 5



**Comment les progrès de la génétique, des biotechnologies et de la bio-informatique permettent une évolution vers une médecine de précision et personnalisée ?** Tonalité 50% Math - 50% SVT



## DOCUMENT 26– Vidéo

### Le séquençage du génome humain (4mn)

Lire le texte inscrit sur nos chromosomes, notre génome, un rêve de scientifique qui se réalise en 2003. Et moins de 15 ans plus tard : un examen disponible pour soigner et prévenir des maladies. Un progrès fulgurant qui incite aussi à une certaine vigilance.

Film d'animation. Texte : Marion Mathieu (Tous chercheurs) et François Faurisson (Inserm). Illustration et réalisation : Géraldine Fohr. Production : Inserm.



## DOCUMENT 27 – Article web

### Les biotechnologies, clés de l'innovation thérapeutique dans le domaine de la santé

Selon la définition proposée par l'OCDE : « les biotechnologies sont l'application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à ses composantes, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services ».

Tout d'abord, les biotechnologies ont permis de produire des médicaments que les méthodes industrielles classiques (extraction à partir d'organismes vivants, souvent des animaux, problèmes de purification, risque de contamination notamment virale) ne permettaient pas ou plus d'obtenir. C'est le cas par exemple de l'hormone de croissance ou des interférons, dont la production est devenue possible grâce au clonage par génie génétique et à la synthèse de protéines à usage thérapeutique, ou encore des anticorps monoclonaux, spécifiquement générés pour bloquer l'action de certains agents ou récepteurs. Par ailleurs, la disponibilité de protéines pures, en grande quantité, a permis le développement de très nombreux kits de diagnostic, alliant simplicité d'utilisation, sensibilité et spécificité, et a transformé l'approche de très nombreuses affections.

Tout d'abord, les biotechnologies ont permis de produire des médicaments que les méthodes industrielles classiques (extraction à partir d'organismes vivants, souvent des animaux, problèmes de purification, risque de contamination notamment virale) ne permettaient pas ou plus d'obtenir. C'est le cas par exemple de l'hormone de croissance ou des interférons, dont la production est devenue possible grâce au clonage par génie génétique et à la synthèse de protéines à usage thérapeutique, ou encore des anticorps monoclonaux, spécifiquement générés pour bloquer l'action de certains agents ou récepteurs. Par ailleurs, la disponibilité de protéines pures, en grande quantité, a permis le développement de très nombreux kits de diagnostic, alliant simplicité d'utilisation, sensibilité et spécificité, et a transformé l'approche de très nombreuses affections.

Ensuite, avec le séquençage du génome de nombreux organismes vivants et notamment celui de l'homme, l'identification de nouveaux gènes, l'étude de leurs polymorphismes facilitée par l'utilisation de biopuces de plus en plus performantes, la découverte de nouveaux mécanismes moléculaires ont facilité la recherche de médicaments entièrement nouveaux. Ainsi, par exemple, la connaissance des gènes de virus et la compréhension des mécanismes de leur multiplication ont-elles permis de créer de nouveaux antiviraux basés sur les fonctions virales. Ces recherches, ainsi que la capacité de produire des biomédicaments, ont profondément modifié le traitement de nombreuses pathologies, ainsi qu'en témoignent la liste des biomédicaments recombinants commercialisés en France à la date de mars 2008, et celle de la répartition des différentes spécialités médicales ciblées par ces traitements.

Elles ont permis des avancées thérapeutiques majeures, comme les antirétroviraux, les anticancéreux, ou de nombreux facteurs de croissance ou hormonaux. Aujourd'hui, dans l'approche pharmaceutique classique, rares sont les médicaments obtenus par la chimie dont le parcours ne nécessite pas, à un stade ou à un autre, le recours aux biotechnologies, comme le clonage d'une cible, la fourniture de composés précurseurs ou des tests sur un modèle animal transgénique. Une grande part de l'arsenal thérapeutique actuel n'existe que grâce aux biotechnologies, dont la croissance annuelle (supérieure à 10 %) et le nombre de molécules disponibles ou en cours d'AMM sont chaque année plus élevés. Ainsi, entre 2004 et 2007, 27 médicaments obtenus par génie génétique et 7 dits biosimilaires ont été enregistrés en France, à comparer aux 94 médicaments dits chimiques, mais pour lesquels la biologie moléculaire a été utilisée au cours au moins d'une des phases du développement.

Didier Hoch et Pierre Tambourin, Med Sci (Paris) 2009



## DOCUMENT 28 – Article web

### Comprendre les grandes étapes du développement d'un médicament

Parmi les étapes clés du développement d'un médicament, la phase préclinique permet d'évaluer une molécule sur des cellules en culture (in vitro) et chez l'animal (in vivo). La phase clinique permet ensuite de passer chez l'homme, pour tester la molécule chez des personnes saines puis évaluer sa sécurité et son intérêt chez des malades. L'évaluation clinique repose sur trois phases :

- **La phase I** est menée sur une vingtaine de volontaires, sains ou malades en fonction de la molécule évaluée. Il s'agit de la tester pour la première fois chez l'homme afin d'observer son évolution dans l'organisme en fonction du temps (cinétique) et d'évaluer sa toxicité. Pour cela les volontaires sont en général hébergés pendant quelques jours dans un centre spécialisé afin de subir une batterie d'examen permettant de vérifier de très nombreux paramètres cardiaques, respiratoires, sanguins...
- **La phase II** se déroule chez des volontaires malades. L'objectif est de déterminer la dose minimale efficace du médicament et ses éventuels effets indésirables. Une première étape permet de déterminer la dose minimale efficace pour laquelle les effets indésirables sont inobservables ou minimes. Une seconde phase consiste à administrer cette dose à 100 à 300 malades, si possible pour rechercher un bénéfice thérapeutique.
- **La phase III** est la phase finale avant la mise sur le marché. Elle permet d'évaluer l'efficacité du médicament sur une cohorte de patients plus importante : de quelques centaines en cas de cancer, à des milliers pour des maladies très fréquentes comme l'hypertension. Les volontaires sont le plus souvent répartis en deux groupes afin de comparer l'efficacité du candidat médicament à un traitement de référence (s'il en existe un) ou à un placebo. Cette phase dure souvent plusieurs années, le temps de recruter les patients et de suivre l'évolution de leur état de santé.



**1 - Recherche fondamentale**  
Découverte d'une molécule d'intérêt thérapeutique

**2 - Évaluation préclinique**  
Les premiers pas du développement d'un médicament

Études conduites *in vivo* sur des modèles animaux, *in vitro* sur des modèles cellulaires et *in silico* sur des modèles informatiques

**3 - Évaluation clinique**  
Évaluer la sécurité et l'efficacité du médicament chez l'Homme

Un essai clinique ne peut débiter qu'après un avis favorable d'un comité consultatif de protection des personnes (CPP) et l'autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament des produits de santé (ANSM)

**Les étapes 2 et 3 (3.1, 3.2, 3.3) durent de 10 à 12 ans**

**3.1 - Évaluer la toxicité du médicament**

Étude conduite sur une vingtaine de volontaires sains

**3.2 - Trouver la bonne dose et évaluer les effets indésirables**

Étude conduite sur 100 à 300 patients volontaires

**3.3 - Évaluer l'efficacité du médicament et la comparer à celle des traitements existants (ou à celle d'un placebo)**

Étude conduite sur plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients volontaires (selon la pathologie)

**Les étapes 4 et 5 durent de 1 à 3 ans**

**4 - Autorisation de mise sur le marché (AMM) :**  
obtenir le feu vert pour la commercialisation du médicament

L'agence du médicament examine l'ensemble des données relatives à la sécurité et à l'efficacité du médicament

**5 - Prix du médicament et taux de remboursement**

Le dossier d'AMM est examiné par la Commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS) qui donne son avis sur le niveau de service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par rapport aux traitements déjà sur le marché. Ces deux critères permettent de fixer le prix du médicament et son niveau de remboursement par l'assurance maladie.

**6 - Pharmacovigilance : pas de relâche après la mise sur le marché**

Au bout de 10 à 15 ans de développement, le médicament est disponible. L'évaluation du médicament se poursuit après sa commercialisation, grâce à des études conduites par des chercheurs et aux retours de médecins et de patients.



## DOCUMENT 29 – Article web

### Le ciblage des essais cliniques

Aujourd'hui, 30 % environ des nouvelles molécules n'atteignent pas la phase III des essais cliniques à cause d'effets secondaires indésirables.

La découverte de ces effets à une phase avancée des essais cliniques génère un énorme gâchis de temps et d'argent.

Le recours à la pharmacogénomique permettra de sélectionner pour les essais des personnes présentant la plus grande variété de réponses à un médicament et de réduire ainsi la taille de l'échantillon représentatif. On évitera ainsi les mauvaises surprises dues à des effets secondaires n'apparaissant que tardivement, au fur et à mesure que le nombre de patients impliqués dans les essais augmente. L'estimation précoce de l'efficacité et de l'innocuité d'un médicament est un élément important de réduction de la durée et des coûts de la recherche pharmaceutique.

On pourra en même temps évaluer le taux d'incidence de ces effets secondaires. En raison des variations génétiques individuelles, il est possible que le médicament n'ait des effets indésirables que pour un très faible pourcentage d'individus et soit entièrement efficace et sans danger pour le reste de la population.

*Rapport du Sénat,*

*GÉNOMIQUE ET INFORMATIQUE : l'impact sur les thérapies et sur l'industrie pharmaceutique*



## DOCUMENT 30 – Article web

### Données, algorithmes et médecine personnalisée

Innovations moléculaires, essais cliniques, distribution de médicaments, prescription médicale ou encore chirurgie sont autant de domaines du soin transformés par le machine learning... Grâce à la puissance des algorithmes, le machine learning révolutionne en effet la prise en soin et laisse entrevoir le développement d'une santé toujours plus personnalisée.

Les chercheurs, eux-mêmes, l'assurent : sans le big data et l'intelligence artificielle – IA – , jamais ils n'auraient associé certaines molécules entre elles, et donc jamais ils n'auraient trouvé des médicaments aujourd'hui sur le marché. Preuve que le machine learning a littéralement investi le terrain des découvertes moléculaires. Celui des essais cliniques aussi où le machine learning et le traitement automatisé des informations issues de rapports médicaux, d'articles, de brevets, d'études, constituent un outil efficace pour identifier des profils sous-représentés. Le domaine de la prescription médicale n'est pas en reste avec le recours aux algorithmes pour révéler l'incompatibilité de deux médicaments prescrits par un médecin, la dangerosité d'une molécule en cas de pathologie chez un patient, ou le dépassement d'une posologie. A y regarder donc de plus près, l'intelligence artificielle en général et le machine learning en particulier constituent désormais un précieux atout dans le développement de la médecine, non plus de demain, mais bel et bien d'aujourd'hui.

#### **Recentrer la médecine sur le diagnostic...**

A en croire les informaticiens et autres ingénieurs, la technologie « Machine learning » n'est pas nouvelle. Elle a pourtant pris ces dernières années une toute autre ampleur avec l'émergence de l'intelligence artificielle et l'explosion des données. Derrière l'expression « machine learning », il faut comprendre une méthode d'analyse des données qui automatise la création de modèles analytiques et favorise les données prédictives. Une méthode d'exploitation des données effective dès la phase de diagnostic. Phase assurément essentielle pour l'orientation du patient et son suivi. De quoi permettre aux professionnels de santé de gagner du temps et d'optimiser le bon diagnostic, en générant le cas échéant des diagnostics différentiels et en suggérant des examens complémentaires.

« Avec le machine learning, nous allons essayer de développer des outils pour connecter les données et ainsi mieux accompagner les soignants et les services de soins. Il s'agit de transformer les informations en connaissances pour influencer les méthodologies des médecins. Il ne faut pas voir le machine learning comme une machine en tant que telle mais plutôt comme un procédé conduit par l'homme grâce à l'intelligence artificielle », explique Xosé Fernández, directeur des datas au sein de l'Institut Curie, pionnier dans l'informatisation des données cliniques. Il n'est donc pas exagéré d'affirmer que le machine learning est en train de profondément modifier la médecine, de la radiologie diagnostique à l'ophtalmologie en passant par l'anatomopathologie. Preuve en est avec désormais le diagnostic automatisé de tumeurs cérébrales ou cutanées et la détection de la rétinopathie diabétique. Et pour ceux qui douteraient encore de la performance de la technologie machine learning, il a été démontré dans certains cas qu'elle était plus rapide, plus précise et plus fiable que l'humain. « On parle de médecin augmenté. L'humain reste au cœur du processus et surtout il en garde le contrôle », rassure Xosé Fernández. D'ailleurs, les promoteurs du machine learning affichent tous la même et unique ambition, à savoir recentrer la médecine sur le diagnostic, le traitement et le pronostic sur l'individu, en tant que personne. En d'autres termes : apporter une médecine personnalisée et efficace, non pas pour l'ensemble d'une population, mais pour chaque individu qui la compose ! Paradoxe ultime, il semblerait ainsi que le recours au machine learning (à l'innovation) aide l'homme à s'intéresser davantage...à l'homme.

Vers la démocratisation de la prise en charge personnalisée

En même temps que la personnalisation du soin grâce à l'étude des données cliniques personnelles, c'est aussi la réactivité dans la réponse apportée qui fait toute la singularité du machine learning. Exemple avec la mise en place d'assistants virtuels pour accompagner les patients tout au long de leurs parcours de soins. Disponibles en permanence, ils sont capables de répondre instantanément aux questions des patients et d'apporter des conseils personnalisés. Ces assistants peuvent notamment enregistrer les interactions pour les conserver afin de permettre au patient de les transmettre à son médecin. Un médecin qui devrait voir ses missions se recentrer sur l'exercice médical et donc le temps consacré à chaque personne augmenter. C'est aussi cela la personnalisation de la médecine grâce au machine learning. En effet, la technologie est de plus en plus utilisée pour automatiser via l'intelligence artificielle les tâches administratives afin de simplifier le parcours du patient à l'hôpital, d'optimiser les coûts, d'améliorer sa prise en charge, et de recentrer les professionnels de santé sur leurs tâches médicales. De là à déclarer l'outil comme un élément de la démocratisation de la prise en charge personnalisée, il n'y a assurément qu'un pas... Ajoutons que le machine learning (apprentissage supervisé) favorise le choix du bon diagnostic par le médecin à partir d'un ensemble limité de possibilités, et en fonction des informations génétiques disponibles sur le patient.

[www.innovasso.fr](http://www.innovasso.fr)

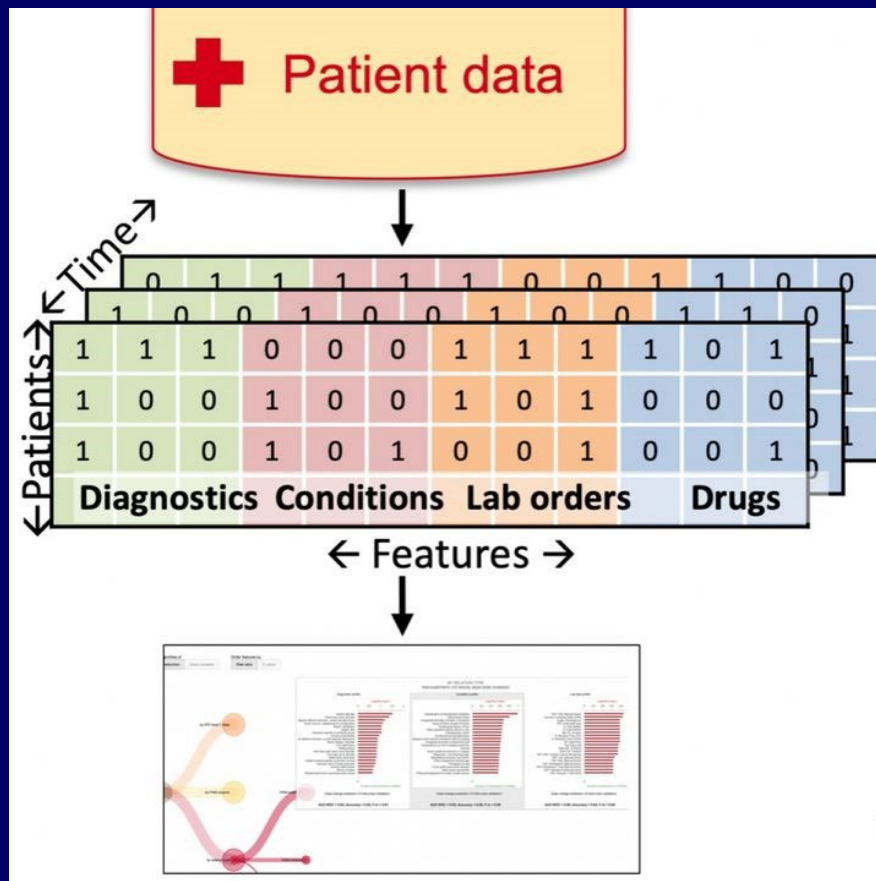


## DOCUMENT 31 – Article

### Des algorithmes pour ajuster les doses de médicament

**L'intelligence artificielle s'allie à votre pilulier pour vous assurer le traitement le mieux dosé.** Adrien Coulet, maître de conférences à l'Université de Lorraine et chercheur au sein d'une équipe commune à Inria et au Loria, en collaboration avec des chercheurs de l'Université Stanford, a créé un algorithme à partir de données médicales permettant de prédire le besoin de prescrire une dose réduite de médicament chez un patient plutôt qu'une dose standard. Un article sur leurs travaux de recherche a été publié dans « Nature – Scientific Reports ».





Réduire les doses de médicaments pour le bien-être du patient

Historiquement, les laboratoires pharmaceutiques s'intéressent aux médicaments à large spectre pour soigner l'ensemble de la population et s'attardent peu sur les sous-groupes de patients qui pourraient réagir différemment à certains médicaments et nécessiter un dosage plus spécifique. En effet, les médecins savent que les caractéristiques génétiques des patients influent sur l'effet que peuvent avoir certains médicaments, et que certains cas exigent un dosage précis afin que le rapport bénéfice / toxicité soit plus approprié. On parle alors de médecine de précision.

Adrien Coulet et ses collaborateurs se sont particulièrement intéressés aux médicaments qui interagissent avec la famille des enzymes P450.

Ces dernières jouent un rôle important dans l'élimination des médicaments, et comme leurs activités varient beaucoup en fonction de la génétique des patients, ils causent de réponses très variables d'un patient à l'autre. En plus de la génétique, la réponse à ces médicaments est également soumise à des facteurs tels que l'environnement, le régime alimentaire, ou la prise d'autres médicaments.

Traditionnellement, les médecins prescrivent les bonnes doses de ces médicaments en suivant des protocoles cliniques : il débute un traitement avec une dose de départ, précisée par le protocole, puis évalue chaque jour l'effet du médicament chez le patient afin d'ajuster la dose en fonction d'un éventuel effet indésirable.

Le nouvel algorithme développé pourrait aider à prévoir et à prévenir les effets indésirables en réduisant le temps nécessaire pour définir la dose optimale. Ceci est d'autant plus intéressant que les effets indésirables seraient responsables d'environ 280 000 hospitalisations chaque année aux Etats-Unis. L'algorithme de nos chercheurs fonctionne particulièrement bien avec des médicaments utilisés en cancérologie, avec les immunodépresseurs utilisés après une greffe par exemple, ou encore avec les anticoagulants pour lesquels le temps pour atteindre la dose optimale peut-être long, tant la variabilité de réactions des patients est grande.

## LES QUESTIONS

17. Dans quelle mesure le développement du séquençage et des biotechnologies en général ont favorisé le développement des médicaments ?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

18. Résumez en un schéma bilan les différentes phases d'un essai clinique.

19. Quel impact de la pharmacogénétique sur les essais cliniques ?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---





## VOTRE LISTE DE MOTS-CLÉS

**Mutations** : modifications rares, accidentelles ou provoquées, de l'information génétique dans le génome.  
**(Modèle de) Hardy-Weinberg** : théorie de génétique des populations, qui postule qu'au sein d'une population, il y a équilibre des fréquences allélique et génotypique d'une génération à l'autre.  
**Maladie** : altération des fonctions ou de la santé d'un organisme vivant.  
**Médicament** : substance ou composition possédant des propriétés curatives.  
**Pharmacogénétique** : discipline qui étudie l'effet des gènes et de leurs variants sur la réponse aux médicaments.  
**Enzyme** : molécule organique qui agit comme un catalyseur dans les réactions biologiques.  
**Modélisation** : présentation d'un phénomène complexe sous forme de modèle formel mathématique.  
**Bio-informatique** : champ de recherche interdisciplinaire ayant pour but de résoudre avec une approche mathématique et informatique un problème scientifique posé par la biologie.

**Toxicité** : mesure de la capacité d'une substance à provoquer des effets néfastes et mauvais pour la santé  
**Bien-être** : ensemble de facteurs considérés de façon séparée ou conjointe : la santé, la réussite sociale ou économique, le plaisir, la réalisation de soi, l'harmonie avec soi-même et avec les autres



### LE PODCAST

Il est temps de continuer notre podcast ! Lors d'un dernier enregistrement, expliquez en quelques phrases pourquoi prévoir la réponse aux médicaments est en enjeu majeur de santé publique, en soulignant l'importance des outils mathématiques et informatiques pour ce champ d'étude.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

RETROUVEZ LA CORRECTION DU PODCAST EN RESSOURCES





Vous pouvez maintenant  
faire et envoyer le **devoir n°1**



## PARTIE 2

# LIEN ENTRE LA QUESTION TRAITÉE ET LE PROJET D'ÉTUDES : CONSTRUCTION DE VOTRE DOCUMENT SUPPORT

Cette deuxième partie du manuel a un double objectif. Vous avez choisi un sujet de Grand Oral à tonalité scientifique et médicale, vous êtes donc curieux de nature et souhaitez impacter sur le monde de demain : alors les métiers en lien avec la génétique sont sûrement faits pour vous ! Ils mettent tous en jeu des travaux collaboratifs et interdisciplinaires menés par des professionnels aux profils variés comme les chercheurs, les médecins, les ingénieurs en biotechnologies et les bio-informaticiens.

Nous vous présenterons des exemples de carrières, les projets d'études associés ainsi que les compétences et qualités requises pour accéder à ces métiers. Cet exercice de réflexion sur votre futur vous permettra en parallèle de comprendre et construire pas à pas le document support à destination de votre jury et que vous devrez produire durant les 20min de préparation de votre oral. Il va donc sans dire que vous devrez arriver le jour de l'épreuve avec en tête non seulement le fond mais également la forme de votre document, et qu'il faudra alors simplement le coucher sur papier dans le temps imparti. Vous pouvez voir ce support comme un outil pour structurer votre exposé ainsi qu'orienter les questions de vos examinateurs.

Commençons tout d'abord par nous immerger grâce à ce dossier documentaire dans l'avenir de la santé :

[www.innovationsante.quebec/capsules/adn](http://www.innovationsante.quebec/capsules/adn)

Revenons maintenant au document support de votre oral. **Voici ci-dessous une proposition de format pour structurer votre présentation.** Ce document pensé par notre équipe se veut à la fois complet, synthétique et dynamique, ceci pour vous permettre d'aborder en toute confiance votre exposé et également permettre au jury d'apprécier au mieux votre travail !