



## AVIS DE SOUTENANCE DE THESE

Le Doyen de la Faculté des Sciences Dhar El Mahraz –Fès – annonce que

Mr **MOUHRACH Ismail**  
Soutiendra : le **Vendredi 29/03/2024 à 10H00**  
Lieu : **FSDM – Centre Visioconférence**

Une thèse intitulée :

### **Biomarqueurs de prédisposition génétique et de réponse au clopidogrel dans le syndrome coronarien aigu**

En vue d'obtenir le **Doctorat**

FD : **Molécules Bioactives Santé et Biotechnologie**  
Spécialité : **Génétique et biologie moléculaire**

Devant le jury composé comme suit :

Nom et prénom	Etablissement	Grade	Qualité
Pr OULDIM Karim	Faculté de Médecine et de Pharmacie, Fès	PES	Président
Pr BENNIS Sanae	Faculté de Médecine et de Pharmacie, Fès	PES	Rapporteur & Examineur
Pr CHAFAI ELALAOUI Siham	Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat	Pr. Agrégé	Rapporteur & Examineur
Pr TAJIR Mariam	Faculté de Médecine et de Pharmacie, Oujda	Pr. Agrégé	Rapporteur & Examineur
Pr AKOUDAD Hafid	Faculté de Médecine et de Pharmacie, Fès	PES	Examineur
Pr BOUIA Abdelhak	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Examineur
Pr LOUASTE Bouchra	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PH	Examineur
Pr WEISSHAAR Maria	Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Allemagne	PES	Invitée
Pr BOUGUENOUCHE Laila	Faculté de Médecine et de Pharmacie, Fès	Pr. Agrégé	Co-directeur de thèse
Pr BEKKARI Hicham	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Directeur de thèse



## Résumé

La maladie coronarienne et l'infarctus du myocarde sont des maladies complexes dont l'héritabilité non mendélienne résulte de l'interaction intrinsèque de plusieurs gènes. La génétique de la maladie coronarienne a été bien étudiée au niveau de la signification à l'échelle du génome, et plusieurs loci génomiques de susceptibilité à la maladie coronarienne ont été collectivement identifiés par de récentes études d'association à l'échelle du génome. Les tests génétiques offrent la possibilité de pratiquer une médecine de précision en identifiant des sous-groupes de patients présentant un risque accru de maladie coronarienne, ce qui pourrait orienter vers des approches thérapeutiques ou préventives plus ciblées.

Le calcul du score de risque génétique pour les MCV représente ainsi une dimension complémentaire dans l'évaluation du risque global, prenant en compte les variations génétiques contribuant au risque individuel, en plus des facteurs de risque traditionnels. En parallèle à la prévention précoce des maladies cardiaques, la surveillance de la réponse thérapeutique revêt une importance cruciale. Dans cette optique, la pharmacogénomique des antiplaquettaires a révélé une variabilité substantielle de la réponse au clopidogrel chez les patients coronariens.

L'objectif global de notre recherche est double : examiner la relation entre les variations génétiques et la prédisposition au syndrome coronarien aigu (SCA), ainsi que d'analyser la variabilité de la réponse au clopidogrel au sein de la population marocaine.

Dans la première partie, une étude cas-témoins basée sur le séquençage nouvelle génération a été menée pour identifier des polymorphismes génétiques liés au SCA chez la population marocaine. Dans la seconde partie, nous avons évalué l'effet modulateur potentiel des variants alléliques des gènes CYP450 (CYP2C9, CYP2D6, CYP2B6, CYP3A4, CYP3A5 et CYP2C19), ainsi que de polymorphisme ABCB1 (c.3435C>T), sur la réponse au clopidogrel chez les patients atteints de SCA, en utilisant la technique de génotypage macroarray CYP+ GenoChip. La réactivité plaquettaire a été mesurée à l'aide du test VerifyNow P2Y12 afin d'évaluer la réponse au médicament.

La présente étude a mis en évidence deux variations génétiques (rs1800470 du gène TGFB1 et rs699947 du gène VEGFA) liées aux SCA dans la population étudiée, suggérant leur utilité dans le calcul d'un score génétique combiné aux facteurs de risque classiques pour une évaluation plus complète du risque cardiovasculaire. Cette approche offre une base solide pour améliorer les programmes de prévention personnalisés en se basant sur les profils génomiques, thrombotiques et cardiovasculaires individuels.

L'étude pharmacogénétique du clopidogrel a démontré que les porteurs du variant ABCB1 3435T présentaient une tendance à ne pas répondre au traitement. Ainsi, ce variant pourrait potentiellement être envisagé comme un facteur prédictif de la réponse au clopidogrel, permettant de distinguer les répondeurs des individus susceptibles de résister au traitement.

**Mots clés** : maladies cardiovasculaires, syndrome coronarien aigu, polymorphismes génétiques, marqueurs génétiques, facteur de risque, clopidogrel.

**Keywords**: cardiovascular diseases; acute coronary syndrome; Genetic polymorphisms; genetic markers; risk factors; clopidogrel.