

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département : Biologie moléculaire et  
cellulaire



كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم: البيولوجيا الجزيئية والخلوية

### *Mémoire de fin d'études*

En vue de l'obtention du diplôme : Master Académique

**Filière :** Sciences Biologiques

**Option :** Toxicologie Fondamentale et Appliquée

**Thème**

**Rôle des méthodes *in Silico*, *in Vitro* et *in Omic* dans  
l'évaluation de la pharmacovigilance des médicaments**

#### Membres de Jury

**Président :** Dr. Zouaghi.M.F.

**Examineur :** Dr. Khen.

**Encadrant :** Dr. Boulassel Amina.



#### Présenté par

- M<sup>lle</sup>. CHERID Fella

- M<sup>lle</sup>. CHERAITIA Nessilia

Année Universitaire 2021-2022

Numéro d'ordre (bibliothèque) : .....

# *Remerciement*

*Avant tout nous remercions "Allah" Tout Puissant  
Qui nous a donné le courage, la volonté et la force pour accomplir ce  
travail. Merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.  
Une tendre pensée pour nos familles pour leur apport permanent  
tout au long de ce parcours.*

*Nous tenons à remercier notre encadreur docteur Boulassel  
Amína pour nous avoir acceptés d'encadrer notre travail,  
pour sa rigueur scientifique, son aide, sa gentillesse et ses  
encouragements qui ont constitué un apport considérable pour terminer  
ce travail.*

*Nous tenons à exprimer notre gratitude, notre profond respect et notre  
remerciement aux membres de jury Dr Zouaghí d'avoir accepté de  
présider le jury et de jugé notre travail et Dr Khen d'avoir accepté  
d'examiner notre travail.*

*Enfin, Nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous  
apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire  
ainsi qu'à la réussite de cette formidable année.*

*Merci à tous et à toutes.*

## *Dédicace :*

*Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie, je dédie  
mon travail :*

*À mes très chers **PARENTS**, mes raisons de vivre et mes symboles de  
joie, un signe d'amour, de reconnaissance et de gratitude pour tous les  
soutiens et les sacrifices dont ils ont fait preuve à mon égard.*

*À mes très chers **ONCLES FATEH** et **FARHET** qui ont toujours été  
présents pour moi et qui m'ont toujours soutenu et encouragée.*

*À mes très chères **SŒURS SARRA**, et ma puce **IKRAM** qui m'ont  
toujours soutenu.*

*À mes chers **FRÈRES SABRE, MABROUK** et **ABDERRAHMANE** qui  
m'ont encouragé pour leurs précieux conseils durant, tout mon cycle  
universitaire.*

*À ma jolie collègue **NESSILIA** qui m'a soutenu et aidé dans ce travail.*

*À mes amies : **SARA, NIHAL, CHAIMA** et **NESRINE** qui j'ai toujours  
trouvé le soutien et le réconfort.*

*À toute la promotion toxicologie fondamentale et appliquée 2022.*

***Fella***



# Dédicace:

Je dédie ce travail à :

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur*

*Ma vie et mon bonheur **maman** que j'adore et qu'elle m'a toujours accordé en témoignage de ma reconnaissance envers sa confiance ses sacrifices et sa tendresse*

*A L'homme de ma vie, mon exemple éternel, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, à toi mon **père***

*A toi ma tante ma deuxième maman ceci est ma profonde gratitude pour ton éternel amour que ce rapport soit le meilleur cadeau que je puisse t'offrir*

*A mon soutien moral et source de joie et de bonheur mes sœurs **NAHLA** et **KAMILIA** et mes petites frères **ISLAM** et **ANIS***

*A mes grands-mères que dieu elles gardent dans son vaste paradis*

*A mes chères cousines **AZZA, HALLA** et **RIMA***

*Qu'elles m'ont rendu leur petite sœur gâté malgré mon âge je n'arrive pas de trouver les mots qui prouvent décrire tous ce qu'elle a fait pour moi de tout mon cœur je vous aime*

*A ma chère amie avant d'être binôme ma chère **fella***

*A Toute ma famille, mes proches et a ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité*

*A mes amis: **NABILA, HANIA, AMINA, CHOUBAILA...***

*Au nom de l'amitié qui nous réunit*

*Et au nom de nos souvenirs inoubliables*

*Tous ceux qui me sont chers*

**NESSILIA**



# Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

**Introduction..... 1**

## *I. partie I : Généralités sur la pharmacovigilance*

I-1 Historique..... 3

I-2 Définition..... 4

I-3 L'objectif de la pharmacovigilance..... 5

I-4 Le champ d'application de la pharmacovigilance..... 5

I-5 Méthodes d'études de la pharmacovigilance..... 5

I-5-1 La notification spontanée..... 6

I-5-2 Les études épidémiologiques..... 6

a) Les études de cohorte..... 6

b) Les études rétrospectives comparatives ou "case-control studies..... 6

I-6 Les limites de sécurité de la pharmacovigilance..... 6

✓ Liés à la notification spontanée..... 6

✓ Liés aux publications..... 6

✓ Lié à La terminologie des effets indésirables..... 7

I-7 l'organisation de la pharmacovigilance..... 7

I-7-1 Au niveau européen.....	7
I-7-2 Au niveau national (en Algérie).....	8
1-Partenaires.....	8
❖ Au niveau local.....	8
❖ Au niveau du territoire National.....	8
2- Gestion des notifications.....	9
a. Notification.....	9
b. Organisation d'une pré-enquête avec la participation.....	9
I-10 Les enquêtes de pharmacovigilance.....	9

***PARTIE II : La place des méthodes in silico, in vitro et in omic dans  
l'évaluation de la sécurité des médicaments***

II-1-Définition de méthode <i>In silico</i> .....	11
II-2- Les applications des méthodes <i>in silico</i> .....	11
II-3-Criblage virtuel « <i>in silico</i> ».....	12
II-3-1- Criblage virtuel basée sur les ligands.....	13
a) Recherche de similarité.....	13
b) Modèles pharmacophoriques « Ligand-Based ».....	13
c) Relation structure activité quantitative « Ligand based ».....	14
• Principe.....	14
II-3-2- Criblage virtuel basé sur la structure « structure- based ».....	15
a) Modèle pharmacophorique « structure based ».....	15

✓ Approche basée sur le récepteur.....	16
✓ Approche basée sur le complexe ligand-récepteur.....	17
b) Conception de novo « de <i>novo</i> desing ».....	17
c) Relation quantitative structure-activité dépendant du récepteur (RD-QSAR).....	17
d) Docking.....	17
➤ Les méthodes de docking.....	18
• Docking avec ligand rigide.....	18
• Docking avec ligand flexible.....	18
II-4 Définition de la méthode <i>in omic</i> .....	19
II-4 -1 Les types de méthode <i>in omic</i> .....	20
a) Transcriptomique (Toxicogénomiqu).....	20
b) La protéomique.....	20
c) La génomique.....	20
d) La métabolomique.....	21
II-5- La définition méthode <i>in vitro</i> .....	22
II-5-1- Les Avantages et les limites des méthodes <i>in vitro</i> .....	22
a) Les Avantages.....	22
b) Les Limites.....	22
II-5-2- Tests de toxicité cellulaire <i>in vitro</i> .....	22

### ***III. Partie III : Différentes pathologie et leurs traitements par les méthodes in silico in vitro et in omic***

III-1- Modèles d'évaluation de la toxicité des médicaments avec la méthode <i>in silico</i> .....	24
III-1- 1-La maladie cardiovasculaire.....	24
III-1-2-Méthodes <i>in silico</i> dans la cardiologie.....	24
III-1- 3-Flux d'évaluation pour l'action d'un médicament en <i>in silico</i> .....	24
III-2 Le traitement du glaucome : de la connaissance de base à l'utilisation des méthodes <i>in silico</i> .....	26
III-2-1 La physiopathologie du glaucome.....	26
III-2-2 Etudes de modélisation moléculaire sur CYP.....	26
III-3 Applications de La méthode <i>in omic</i> (type protéomique).....	27
III-3-1- Cas de COVID-19 .....	27
a) Découverte des cibles thérapeutiques.....	27
b) Recherche de biomarqueurs.....	28
III-3-2- Cas Surveillance de la progression du cancer.....	29
III-4- La fécondation <i>in vitro</i> .....	30
III-4-1- l'infertilité .....	30
III-4 -2- La maturation <i>in vitro</i> .....	30
III-4-3- Les 6 étapes de la fécondation.....	30
Conclusion.....	32
Références	



## **Liste d'abréviation :**

- **ADME** : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion
- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- **AMP** : l'Assistance médicale à la procréation
- **ANPP** : Agence national des produits pharmaceutiques
- **ATU** : Autorisation temporaire d'utilisation
- **AZGP1** : Zinc-alpha-2-glycoprotein
- **BMP-15** : Bone Morphogenetic Protein 15
- **CMUH** : Le comité des médicaments à usage humain
- **CNPM** : Centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance
- **CNT** : Centre national de toxicologie
- **Covide 19** : Coronavirus infectious disease 19
- **CRABP2**: Cellular Retinoic Acid Binding Protein 2
- **CRP** : Protéine C-réactive
- **CTR** : Collaborateurs techniques régionaux
- **CYP** : cytochrome
- **EI** : L'entreprise individuelle
- **ELISA**: Enzyme-Linked Immuno Assay (dosage immuno-enzymatique)
- **EMA** : Agence médecine Européen
- **FDA**: Food and drug administration
- **GDF-9** : Growth differentiation factor-9
- **GWA**: Genome wide-association
- **GVP** : Good pharmacovigilance practices
- **HAS** : Haute autorité de santé
- **HERG**: Human ether-à-gogo related gene
- **IPA** : Institut pasteur d'Algérie
- **IDH2** : L'isocitrate déshydrogénase 2
- **IPS** : souches pluripotentes induites
- **IUPAC**: International union of pure applied chemistry
- **LCP1** : Protéine cytosolique lymphocytaire 1
- **LMR** : Limites maximales de résidus
- **LNCPP** : Laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques
- **MSPRH** : Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière

- **OCDE** : Organisation de développement économique
- **OMS** : Organisation mondiale de la santé
- **PASS** : Parcours d'accès spécifique santé
- **PBRER**: Periodic benefit risk evaluation report
- **PCH** : Pharmacie centrale des hôpitaux
- **PGR** : Le plan de gestion des risques
- **PLC** : Contrôleur logique programmable
- **PRAC** : Comité d'évaluation du risque en pharmacovigilance
- **QSAR** : La Relation quantitative structure activité
- **RD-QSAR** : Relation quantitative structure-activité dépendant du récepteur
- **RMN** : Résonance magnétique nucléaire
- **RTU** : Recommandation temporaire d'utilisation
- **SARS-CoV-2** : Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
- **Tag SNP**: Single nucleotide polymorphism
- **ZP3** : Zone pellucide 3
- **ZP2**: Zone pellucide 2

## *Liste des Figures*

<b>Figure 01</b> : Axe principal d'un système de santé centré sur la sécurité du patient.....	04
<b>Figure 02</b> : Partenaires du Centre nationale de pharmacovigilance et matériovigilance...	09
<b>Figure 03</b> : Application des méthodes <i>in silico</i> tout le long de la recherche et développement d'un médicament.....	12
<b>Figure 04</b> : Criblage virtuel <i>in silico</i> .....	13
<b>Figure 05</b> : Les différents types de QSAR.....	15
<b>Figure 06</b> : Schématisation des différentes étapes jalonnant la construction d'un modèle de pharmacophore basé sur la structure du récepteur.....	16
<b>Figure 07</b> : Classification des méthodes de criblage virtuel « ligand-based » et « structure based » .....	19
<b>Figure 08</b> : Schéma représente la cascade omique et des différents aspects étudiés dans chaque domaine de recherche.....	21
<b>Figure 09</b> : Illustration schématique du cœur virtuel en tant que plateforme d'évaluation de la sécurité des médicaments.....	25
<b>Figure 10</b> : L'œil et le développement du glaucome chronique à angle ouvert. Les flèches grises représentent la pression intra oculaire. Entouré en jaune, l'angle de drainage .....	26
<b>Figure 11</b> : Vue d'ensemble du processus d'analyse protéomique du plasma des patients atteint de COVID-19.....	29
<b>Figure 12</b> : Les 6 étapes de la fécondation .....	31

# *Introduction*

## Introduction

---

La pharmacovigilance est née dans les années 70 après le scandale du Thalidomide. C'est un sujet d'actualité qui prend de plus en plus de l'importance suite aux polémiques liées aux médicaments et qui ont fait l'évènement ces dernières années.

Le médicament n'est pas un produit anodin, à la fois remède et poison, .il a certes permis de réduire la morbi-mortalité de plusieurs maladies voire d'en éradiquer certaines, mais il peut également être à l'origine de préjudices sanitaires, économiques et sociaux par l'induction d'effets indésirables, de gravité variable, attendus ou inattendus, définitifs ou transitoires (**Kamgo, 2011**).

Si communément, on considère l'effet indésirable comme celui directement lié au médicament, aujourd'hui on inclut tous les effets résultant, entre autres, d'abus d'utilisation, de dépendance, d'erreurs médicamenteuses, d'automédication voire de l'usage de médicaments hors du circuit réglementaire .le médicament, avant d'obtenir son autorisation de mise sur le marché (AMM), est soumis durant plusieurs années à des essais notamment sur l'animal (précliniques) et sur l'homme (cliniques), ces études pré AMM ne permettent pas de connaître définitivement et totalement les effets indésirables des nouveaux médicaments car elles sont limitées en temps, et en nombre de cas recevant le traitement. On ne peut donc distinguer ni les effets tardifs, ni les effets rares d'où la nécessité d'une surveillance post AMM de ces produits destinés à être consommés par des millions de personnes, celle-ci implique la pharmacovigilance (**Chabas, 2010**).

La sécurité d'utilisation des médicaments est une composante essentielle pour la sécurité des patients. L'échelle mondiale, elle dépend de la puissance des systèmes nationaux qui contrôlent la mise au point et la qualité des médicaments, notifient leurs effets nocifs et fournissent des informations exactes pour les utiliser sans danger. La circulation des informations à l'échelle mondiale sur les effets indésirables renforce la sécurité des médicaments dans les pays et peut se traduire par des décisions politiques prises en temps voulu pour préserver la sécurité des patients lorsqu'un problème surgit. Ce jour, plus d'une centaine de pays participent au programme d'organisation mondial de santé (l'OMS), et échangent des informations sur les effets indésirables des médicaments (**GNP, 2010**).

Pour assurer la sécurité du patient lors des études cliniques ou de la mise sur le marché d'un médicament, la toxicologie a bénéficié ces dernières années de l'essor des nouvelles connaissances qu'elles soient scientifiques, techniques ou bio-informatiques. Celles-ci ont permis la mise au point de modèles expérimentaux *in silico*, *in vitro* et *in omic* qui, sans remplacer l'évaluation effectuée en grande partie sur l'animal de laboratoire, permettent d'éliminer très en amont des molécules à toxicité rédhibitoire contribuant ainsi à la diminution du nombre d'animaux utilisés. De plus, ces modèles particulièrement adaptés aux études mécanistiques permettent d'améliorer la pertinence

## **Introduction**

---

des résultats obtenus et donc de mieux prévoir et dépister les effets indésirables qui pourraient être observés chez l'homme. Des progrès restent encore à faire, notamment au niveau de la validation. Cependant, l'effort consenti par les industriels, les laboratoires académiques et les instances réglementaires devraient, dans les années à venir, améliorer de façon significative l'évaluation de la sécurité non clinique de médicaments par l'intégration de ces méthodes (**Claude et al. 2009**).

L'objectif de notre travail est :

- De décrire le système de pharmacovigilance et la situation vis-à-vis de la gestion de risques ou d'alertes dûs à l'utilisation des médicaments
- Connaitre La place et le rôle des méthodes *in silico*, *in vitro*, *in omic* dans l'évaluation de la sécurité des médicaments.

Dans ce travail nous avons abordé dans la première partie le concept de la pharmacovigilance et dans quel domaine elle est appliquée, ainsi comment est organiser la pharmacovigilance en Algérie, la deuxième partie s'articule autour des méthodes *in silico in vitro* et *in omic* dans l'évaluation de la sécurité des médicaments. Et enfin dans la troisième partie nous avons mis en évidence plusieurs maladies et leurs traitement en utilisant les méthodes décritent précédemment.

*Partie I :*  
*Généralités sur la*  
*pharmacovigilance*

**I-1 Historique :**

L'histoire de la pharmacovigilance, contrairement à celle de la médecine, est récente, l'explosion du nombre de médicaments, les progrès de la pharmacologie et la médiatisation donnée à quelques « grandes affaires » ont entraîné une prise de conscience des professionnels de santé, des décideurs et du grand public et ont conduit à la mise en place de structures de surveillance des effets indésirables de médicaments (**Moulin et al., 1998**).

La première illustration d'un problème de sécurité ayant amené à une réflexion coordonnée et rationnelle de pharmacovigilance est apportée par le chloroforme : en 1846, le dentiste William Morton employa l'éther pour la première anesthésie publique de l'histoire, l'année suivante, l'obstétricien James Y Simpson découvrit les propriétés anesthésiques du chloroforme, ce dernier fut mis en vedette quelques années plus tard quand la reine Victoria fut anesthésiée avec ce produit lors de son accouchement en 1853 ; cependant, dès les premières années qui suivirent son utilisation, l'attention fut attirée par des accidents mortels entrants le plus souvent dans le cadre de syncopes dits chloroformés. Dans les années 1890, près de 40 ans après les premières descriptions de décès liés au chloroforme, ce produit fut abandonné pour revenir à l'usage de l'éther (**Caron et al., 2016**).

En 1937, plus de 100 personnes décédèrent après l'ingestion d'un solvant à base de sulfanilamide commercialisé aux Etats-Unis, le scandale amena au vote de la loi « Federal

Food, Drug and Cosmetic Act ». en 1938, par la suite, avant toute commercialisation, les compagnies pharmaceutiques furent obligées de réaliser des tests de sécurité sur des animaux.

En 1956, la thalidomide fut commercialisée comme antitussif puis antiémétique après des tests sur les rongeurs, des cas de phocomélie et d'agénésie de membres furent décrits chez des nouveau-nés et plus de 10000 malformations furent enregistrées à partir de 1961, principalement en Europe, en Australie et au Canada. En 1962, la loi « Federal Food, Drug and Cosmetic Act » fut amendée par la loi Kefauver. Harris : les fabricants de médicaments devaient maintenant prouver l'efficacité et la sécurité avant commercialisation, notamment chez la femme enceinte (**[Http://pharmacovigilance-mpdc.fr](http://pharmacovigilance-mpdc.fr)**).

Dès janvier 1963, l'OMS enjoignait ses Etats-membres à faire remonter des informations sur des médicaments ayant provoqués des réactions fâcheuses, et en 1965, elle lance un projet expérimental d'un centre mondial qui fut installé en 1968 à Washington DC, puis transféré en 1970 à Genève et enfin installé dans la ville d'Uppsala en Suède (**Abdelli et al., 2007**).

En 1973, le scandale de diéthylstilbestrol (Distilbène®) apporta un nouveau regard sur le risque médicamenteux au cours de la grossesse, il illustre une toxicité médicamenteuse inconnue



: une toxicité héréditaire, il a été responsable de la survenue anormalement fréquente de cancers du tractus génital chez les jeunes filles des patientes traitées (Moulin et al., 1998).

Les conséquences médicales dues à l'administration de Distilbène ont contribué à renforcer les conditions d'obtention de l'AMM et les précautions d'emploi recommandées chez la femme enceinte. La médiatisation des « affaires » contribue aussi, pour une part, à renforcer l'évaluation des médicaments, notamment après leur mise sur le marché (Abdelli et al., 2007).

1972 : définition de pharmacovigilance par l'OMS : « toute activité tendant à obtenir des indications systémiques sur les liens de causalité probables entre médicaments et réactions adverses dans une population » ([Http://pharmacovigilance-npdc.fr/](http://pharmacovigilance-npdc.fr/)).

### I-2 Définition

La pharmacovigilance est l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments disponibles sur le marché. Elle a donc deux pôles d'activité : d'une part, les produits en cours de développement (essais cliniques) et, d'autre part, les médicaments commercialisés (Vial, 2016).

Selon l'OMS : la pharmacovigilance est la science ou activité relative à la déclaration, l'évaluation, la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments (Albengers, 2001).

C'est un outil de surveillance des effets indésirables imputable à un médicament cette définition s'est par la suite élargie à des conditions « hors champs de l'autorisation de mise sur le marché « AMM » d'apparition des effets indésirables » (Joseph et al., 2008).



**Figure 01 :** Axe principal d'un système de santé centré sur la sécurité du patient (<https://www.elwatan.com/edition/contributions>).

### I-3 L'objectif de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance s'intéresse à la détection, l'évaluation et la prévention des effets indésirables des médicaments. Les principaux objectifs de la pharmacovigilance sont :

- ❖ La détection précoce des nouveaux effets et interactions indésirables.
- ❖ La détection des augmentations dans la fréquence des effets indésirables graves.
- ❖ L'identification des facteurs de risque et des mécanismes pouvant expliquer les effets indésirables.
- ❖ L'évaluation du rapport bénéfices/risques et la diffusion de l'information nécessaire à l'amélioration de la prescription et de la réglementation du médicament.
- ❖ La découverte de nouvelles indications par la recherche d'effets bénéfiques inconnus **(Trunet, 1986)**.

La Pharmacovigilance s'est dotée d'objectifs complémentaires toujours en liaison avec les spécificités du médicament recherche d'absence d'efficacité (éventuellement corrélée avec l'apparition de phénomènes de résistance), surveillance des résistances, recherche d'un éventuel impact environnemental d'origine physique ou chimique des médicaments et/ou de leur métabolite, non-respect des LMR). Ces objectifs conduisent les parties prenantes du système de pharmacovigilance à s'interroger sur les méthodologies à mettre en place en concertation et avec l'aide de la profession médicale **(Joseph et al., 2008)**.

### I-4 Le champ d'application de la pharmacovigilance

- Spécialités pharmaceutiques.
- Médicaments dérivés du sang.
- Médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation(ATU) ou recommandation temporaire d'utilisation (RTU).
- Les plantes médicinales.
- Préparations magistrales hospitalières ou officinales.
- Contraceptifs
- Les vaccins.
- Insecticide et acaricide destinés à être appliqués sur l'homme.
- Certains produits diététiques **(Vial, 2016)**.

### I-5 Méthodes d'études de la pharmacovigilance

Plusieurs méthodes de surveillance des effets indésirables sont utilisées en pharmacovigilance, ils sont :

**I-5-1 La notification spontanée** elle est la plus employée et demeure l'outil de base de la pharmacovigilance, permettant de déclencher des procédures d'alertes et de prendre des mesures de santé publique. Elle se base sur le recueil et la centralisation des EI signalés par les professionnels de santé (Sommet et al., 2007).

**I-5-2 Les études épidémiologiques** dont deux grands types

- a) **Les études de cohorte** Elles consistent à suivre des groupes de sujets exposés et non exposés au produit concerné. Le recrutement des sujets se fait donc en fonction de l'exposition et indépendamment de la maladie
- ✓ Lorsqu'ils sont tous sains de la maladie au début de l'étude, il s'agit d'une étude prospective.
  - ✓ S'il existe des sujets malades dans les groupes comparés, l'étude est alors rétrospective (Mueller et al., 2009).

b) **Les études rétrospectives comparatives ou "case-control studies"**

Ces études sont conduites sur des sujets présentant un phénomène particulier et un groupe de témoins aussi semblables que possible ne présentant pas ce phénomène. On étudie alors l'exposition préalable au médicament comparativement dans les 2 groupes (Epstein, 2008).

**I-6 Les limites de sécurité de la pharmacovigilance**

Un certain nombre de limites existent :

✓ **Liés à la notification spontanée**

La notification spontanée ne permet pas d'apprécier la fréquence réelle des effets indésirables, mais permet plutôt d'apprécier un 'profil de tolérance'. Plusieurs problèmes sont notés :

- Il y a une sous-estimation des phénomènes.
- Le dénominateur (nombre de malades traités) est difficilement évaluable.
- Les effets indésirables après des traitements au long cours sont rarement détectés.
- Les effets bénéfiques sont exceptionnellement mis en évidence.
- Il n'y a pas de groupe contrôle.
- L'imputabilité est parfois difficile à établir (Trunet, 1986).

✓ **Liés aux publications**

Lors des études observationnelles ou seulement la notification d'effets indésirables, la publication manque d'un certain nombre d'informations indispensables pour permettre une analyse scientifique. De même, le contenu des informations existantes dans les publications,

concernant le sexe, l'âge du malade, le médicament éventuellement en cause, la dose journalière, la durée du traitement, l'effet indésirable restent très pauvres pour permettre une stratification des données (Trunet, 1986).

✓ **Lié à La terminologie des effets indésirables**

La plupart des organismes de pharmacovigilance, qu'ils soient industriels, universitaires ou réglementaires, utilisent une terminologie pour désigner les effets indésirables basée essentiellement sur la terminologie OMS, mais de temps en temps, nous assistons à un ajout de certains termes qui paraissent utiles. Cette addition successive de termes entraîne la perte progressive de la compatibilité du système avec la terminologie originale, et donc la perte de données sur les effets indésirables (Trunet, 1986).

## **I-7 l'organisation de la pharmacovigilance**

### **I-7-1 Au niveau européen**

A l'échelle européenne les acteurs de la pharmacovigilance sont définis par la Commission Européenne à Bruxelles l'EMA à Londres et les autorités sanitaires des Etats Membres. L'EMA a permis d'organiser et de structurer un système de pharmacovigilance au niveau communautaire avec Organisation de pharmacovigilance (<http://www.biomedicale.univ.fr>).

Un réseau de systèmes nationaux pour le recueil et la validation décentralisés au niveau de chaque état membre

- Le Comité d'Evaluation du Risque en Pharmacovigilance (PRAC) qui fournit l'évaluation scientifique et les recommandations au CMUH. Les missions du PRAC concernent la gestion des risques liés à l'utilisation des médicaments à usage humain dans un contexte thérapeutique : PGR, mesures de minimisation du risque pré-et post AMM, rapports actualisés de pharmacovigilance (PBRER), liste des médicaments sous surveillance, détection et analyse des signaux, recommandation sur la communication en matière de risque, arbitrage européen et l'évaluation des études de sécurité post-autorisation (PASS) ainsi que l'audit des systèmes de pharmacovigilance (<http://ansm.sante.fr/>).
- Eudravigilance, appartenant à l'EMA, constitue la base de données européenne de pharmacovigilance qui permet le partage des EI collectés via la notification directe des cas par les laboratoires pharmaceutiques et les autorités compétentes. Cette base de données commune optimise le traitement et la transmission électronique des observations individuelles. La Commission Européenne prend les décisions concernant les AMM et la sécurité d'emploi des médicaments enregistrés selon la procédure centralisée, à partir des

avis des comités de l'EMA. Elle est également responsable de la publication des textes réglementaires européens (règlements et directives) ([http://ec.europa.eu/index\\_fr.htm](http://ec.europa.eu/index_fr.htm)).

### **I-7-2 Au niveau national (en Algérie)**

#### **1-Partenaires**

Le Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance (CNPM) travaille en collaboration avec différents partenaires situés :

##### **❖ Au niveau local**

- ✚ Les professionnels de la santé.
- ✚ Le Laboratoire National de contrôle des produits pharmaceutiques (LNCPP).
- ✚ La Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH).
- ✚ Le Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH).
- ✚ L'Agence National des Produits Pharmaceutiques (ANPP).
- ✚ L'Institut Pasteur d'Algérie (IPA).
- ✚ Le Centre National de Toxicologie (CNT).
- ✚ L'Industrie Pharmaceutique.

##### **❖ Au niveau du territoire National**

- ✚ Les Collaborateurs Techniques Régionaux (CTR) des 48 wilayas du pays (formés par le CNPM).
- ✚ Les professionnels de santé : médecins, pharmaciens, infirmiers, chirurgien dentistes, sages-femmes, etc (<http://www.cnpm.org.dz/images/guide-pharmaco.pdf>).

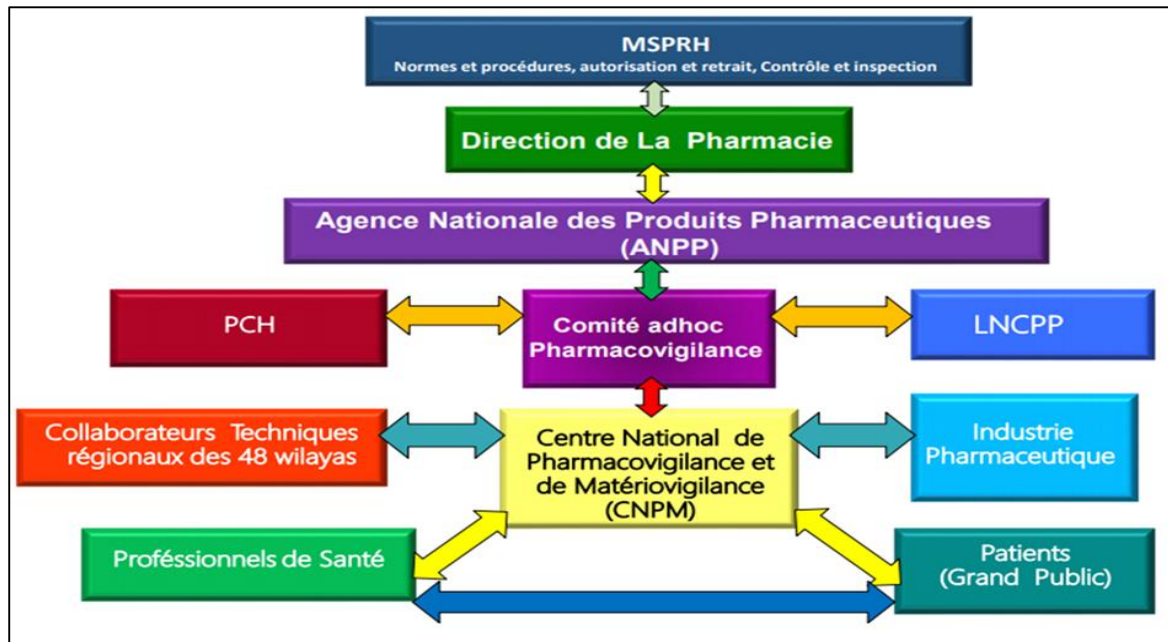


Figure 02 : Partenaires du CNPM (<http://www.cnpm.org.dz/images/guide-pharmaco.pdf>).

## 2- Gestion des notifications

La gestion des notifications se fait comme suit :

- a) **Notification** : la déclaration est donnée par un notificateur (cités plus haut) concernant un problème posé par un médicament, un vaccin, etc.
- b) **Organisation d'une pré-enquête avec la participation**
  - + D'enquêteurs du CNPM au niveau hospitalier, publique ou privé.
  - + De collaborateurs techniques régionaux (CTR).
  - + De praticiens extra hospitaliers publics ou privés (<http://www.cnpm.org.dz/images/guide-pharmaco.pdf>).

### I-10 Les enquêtes de pharmacovigilance

Une enquête de pharmacovigilance peut être conduite par un, voire deux ou trois centres associés. Elle consiste, selon les cas, à regrouper toutes les observations de pharmacovigilance relevées pendant une période déterminée, à propos d'un médicament ou d'une famille de médicaments, en ce qui concerne ses effets indésirables dans leur ensemble ou un type d'effet indésirable en particulier (Géniaux, 2017).

## **PARTIE II :**

*La place des méthodes in silico, in vitro et in omic dans l'évaluation de la sécurité des médicaments*

## **PARTIE II : La place des méthodes *in silico*, *in vitro* et *in omic* dans l'évaluation de la sécurité des médicaments**

---

### **II-1-Définition de méthode *In silico***

La technologie *in silico* appliquée au domaine pharmaceutique a vu le jour au début des années 1960 avec le développement des études de relation structure/activité (**Cavero et al., 2009**).

*In silico* c'est un modèles biomathématiques utilisant des bases de données issues d'expérimentation *in vivo* ou *in vitro*, permettant d'analyser, grâce à des logiciels informatiques (**Gallezot, 2002**).

Cette méthode, également appelées les SAR ou (Q)SAR pour (Quantitative) Structure-Activity Relationship ou « systèmes experts », font appel à des outils informatiques, d'où leur nom « *in silico* ». Les SAR représentent une relation entre la structure d'un composé ou d'une classe de composés et un effet biologique (**Claude et al., 2009**).

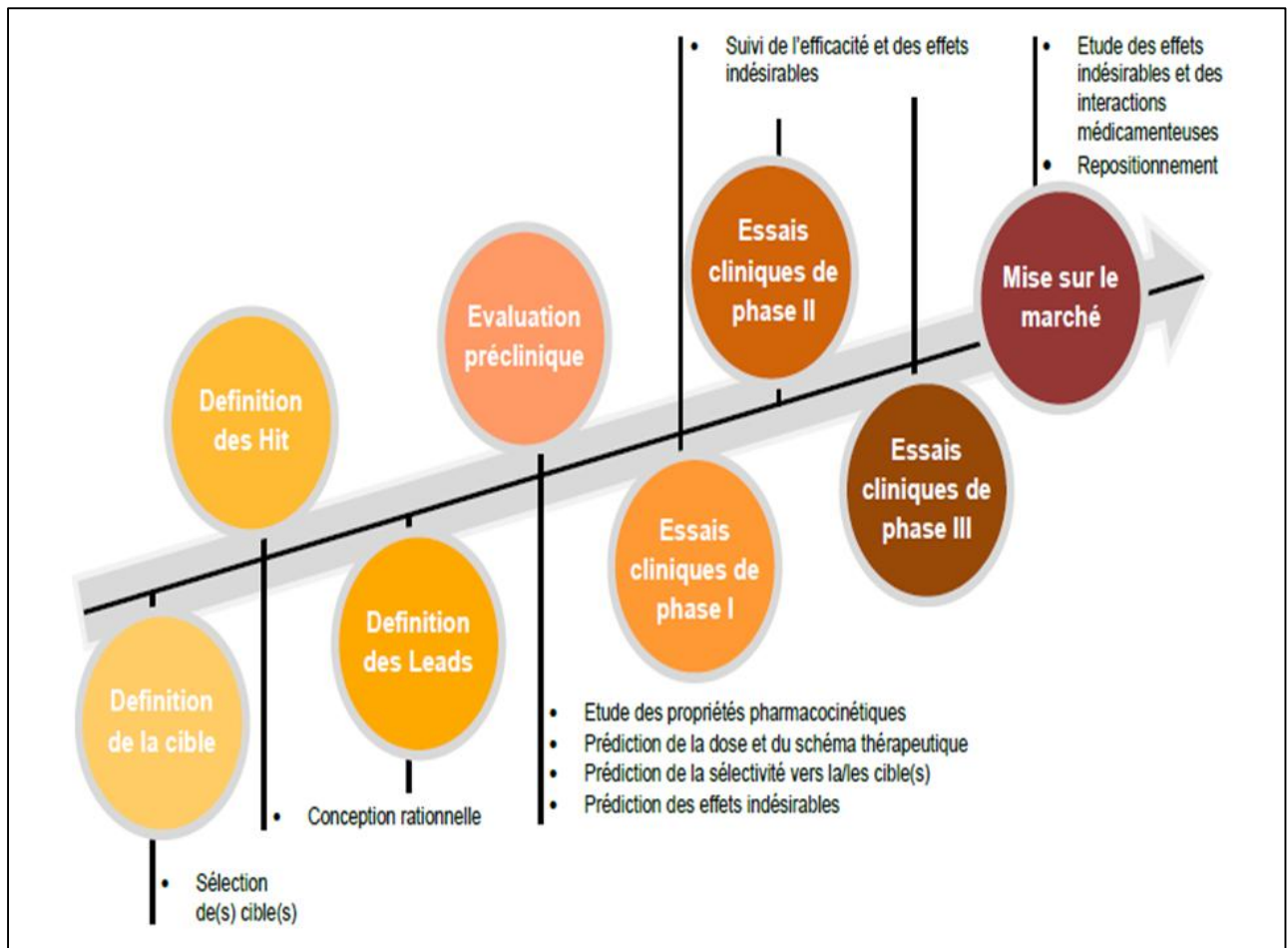
L'application des méthodes *in silico* dans la recherche pharmaceutique et la conception de médicaments est de plus en plus importante, voire actuellement indispensable. Les méthodes *in silico* de modélisation moléculaire, telles que la mécanique moléculaire, la chimie quantique et la dynamique moléculaire (**Pachoulide, 2021**).

### **II-2- Les applications des méthodes *in silico***

Une des applications majeures des méthodes *in silico* est celle de l'étude des propriétés pharmacocinétiques d'un médicament (étapes ADME : absorption, distribution, métabolisme, excrétion). Elles sont utilisées dans la phase d'évaluation préclinique, mais aussi une fois que le médicament est sur le marché, afin d'étudier ses potentiels effets indésirables et les possibles interactions médicamenteuses (**Pachoulide, 2021**).



## PARTIE II : La place des méthodes *in silico*, *in vitro* et *in omic* dans l'évaluation de la sécurité des médicaments



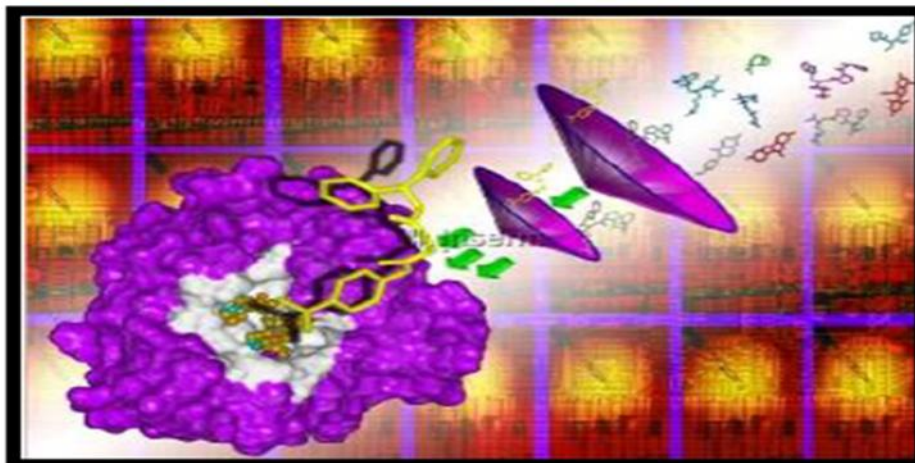
**Figure 03** : Application des méthodes *in silico* tout le long de la recherche et développement d'un médicament (Pachoulide, 2021).

### II-3-Criblage virtuel « *in silico* »

Le criblage virtuel regroupe diverses méthodes informatiques visant à sélectionner, parmi les molécules d'une ou plusieurs chimiothèques (Rognan, *al.*, 2014).

Ce qui lui permet de prendre une importance croissante dans les processus de conception de médicament largement appuyé par les progrès en informatique et en bio-informatique (Leach et *al.*, 2006).

Les méthodes de criblage sont séparées en deux grandes familles : « ligand-based » et « structure-based », en fonction du type de données sur lesquelles elles reposent. Lorsqu'une structure 3D de la protéine ciblée est disponible, les méthodes « structure-based » permettent d'évaluer le potentiel d'interaction entre les composés criblés et le site d'interaction sélectionné sur la structure (Butkiewicz et *al.*, 2013).



**Figure 04 :** criblage virtuel *in silico* (Safa et al., 2021).

### **II-3-1- Criblage virtuel basée sur les ligands**

Lorsqu'au moins un ligand de la cible étudiée est connu, un criblage virtuel basé sur les ligands ou « ligand-based » peut être mis en œuvre. Le principe de base commun à toutes les méthodes basées sur les ligands est que des molécules similaires vont avoir tendance à présenter des profils d'activité similaires (Johnson et al., 1995).

Il sera ainsi possible d'utiliser ces ligands comme une première base de « hits » afin d'identifier d'autre composée similaires, présentant des caractéristique d'activité commune. L'hypothèse que les molécules similaires vont avoir tendance à présenter des profils d'activités très proches à similaires est le principe de base de toutes les méthode « ligand-based » ces méthodes présentent l'avantage d'être protocole de découverte de médicament viable ; même l'absence de structure expérimentale tridimensionnelle (3D) du récepteur ciblé (Gao et al., 2010).

#### **a) Recherche de similarité**

La recherche de similarité est la méthode à employer lorsque très peu de ligands ont été rapportés pour la cible biologique choisie. En effet, une recherche de similarité peut être menée dès lors qu'un ligand actif est connu. Cette méthode repose donc sur l'utilisation de descripteurs et de métriques de similarité permettant de comparer des molécules à cribler à un ou plusieurs ligands de référence pour prédire leur profil d'activité (Koeppen et al., 2011).

#### **b) Modèles pharmacophoriques « Ligand-Based »**

Le concept de pharmacophore a été introduit en 1999 par Ehrlich, qui a défini le pharmacophore comme des groupes ou des fonctions chimiques sont responsables de l'effet biologique d'une molécule. La définition officielle donnée par l'IUPAC (International Union of Pure Applied Chemistry) indique que le pharmacophore possède l'ensemble des propriétés

## **PARTIE II : La place des méthodes *in silico*, *in vitro* et *in omic* dans l'évaluation de la sécurité des médicaments**

---

stériques et électronique d'une molécule nécessaire pour assurer l'établissement d'interactions supramoléculaires optimales avec une cible biologique spécifique pour engendrer ou bloquer une réponse biologique (**Wermuth et al., 1998**).

Les propriétés physico-chimiques utiles à la définition de pharmacophores sont principalement définies selon trois niveaux d'abstraction : atomique (atomes lourds), topologique (cycle phényl, groupe alcool, etc.) et fonctionnel (généralement : donneur ou accepteur de liaisons hydrogènes, caractère hydrophobe, aromatique et charges) (**Empereur-Mot, 2017**).

### **c) Relation structure activité quantitative « Ligand based »**

La relation quantitative structure activité (QSAR) est le processus par lequel la structure chimique est corrélée quantitativement avec un processus bien défini, tel que l'activité biologique ou la réactivité chimique (**Hicham et al., 2018**).

Les méthodes QSAR « ligand-based » ont pour objectif d'établir des relations entre les propriétés physico-chimiques de ligands de référence avec leurs propriétés biologiques (activité expérimentale, toxicité, solubilité, etc.) grâce à l'usage de modèles statistiques. Les relations structure-activité établies par ces modèles permettront notamment de prédire les propriétés biologiques d'autres molécules « hits » ou « leads » obtenus lors de phases de criblage ou d'optimisation des candidats médicaments (**Damale et al., 2014**).

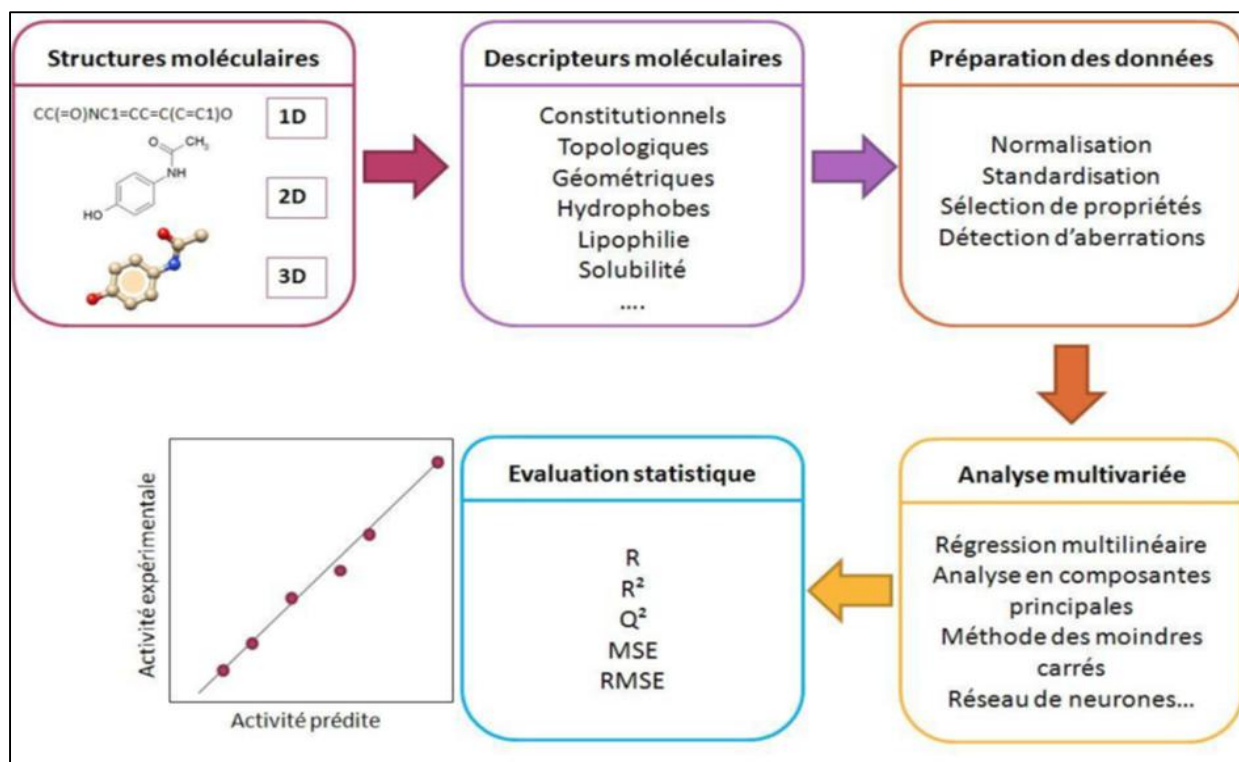
#### **✚ Principe**

Le développement d'un modèle commence par la collecte de données expérimentales fiable et en nombre important ensuite il est nécessaire de générer un nombre de descripteurs, caractérisant les structures moléculaires, utilisées dans le développement du modèle QSAR (**Zhao et al., 2007**).

Une fois le modèle construit, l'influence des composés du jeu d'entraînement sur le modèle (robustesse du modèle) est estimée par des méthodes de validation interne (**Tropsha et al., 2003**).

Le schéma ci-dessous montre les étapes générale mises en œuvre dans la modalisation QSAR des règles précises ont également été mises en place récemment par l'OCDE (Organisation de Développement Economique) pour la validation des modèles QSAR (**Oecd et al., 2007**).

## PARTIE II : La place des méthodes *in silico*, *in vitro* et *in omic* dans l'évaluation de la sécurité des médicaments



**Figure 05** : Les différents types de QSAR (Damale et al., 2014).

### II-3-2- Criblage virtuel basé sur la structure « structure- based »

Conception de médicaments basée sur la structure utilise les interactions perçues au sein des complexes récepteurs-ligand pour générer des modèles de liaison et les utiliser dans la découverte et l'optimisation de nouveaux ligands bioactifs. Le criblage virtuel « structure based » est considéré comme un équivalent *in silico* d'un test expérimental étudiant la liaison ligand-cible biomoléculaire. Cependant, il repose essentiellement sur la disponibilité de la structure 3D de la cible thérapeutique qui est obtenue par des méthodes expérimentales telles que la cristallographie par rayons X et la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) dans des bases de données (tel que la Protéine Data Bank). Par contre, pour toutes les structures non déterminées expérimentalement, des méthodes de prédiction de la structure 3D par homologie de séquence peuvent être mises en œuvre. Basée sur la structure expérimentale d'une protéine proche (Safa et al., 2021).

#### a) Modèle pharmacophorique « structure based »

Les pharmacophores 3D décrivent l'arrangement spatial des propriétés chimiques nécessaires pour l'activité biologique à partir d'un ensemble de ligands actifs de référence (Hessler et al., 2010).

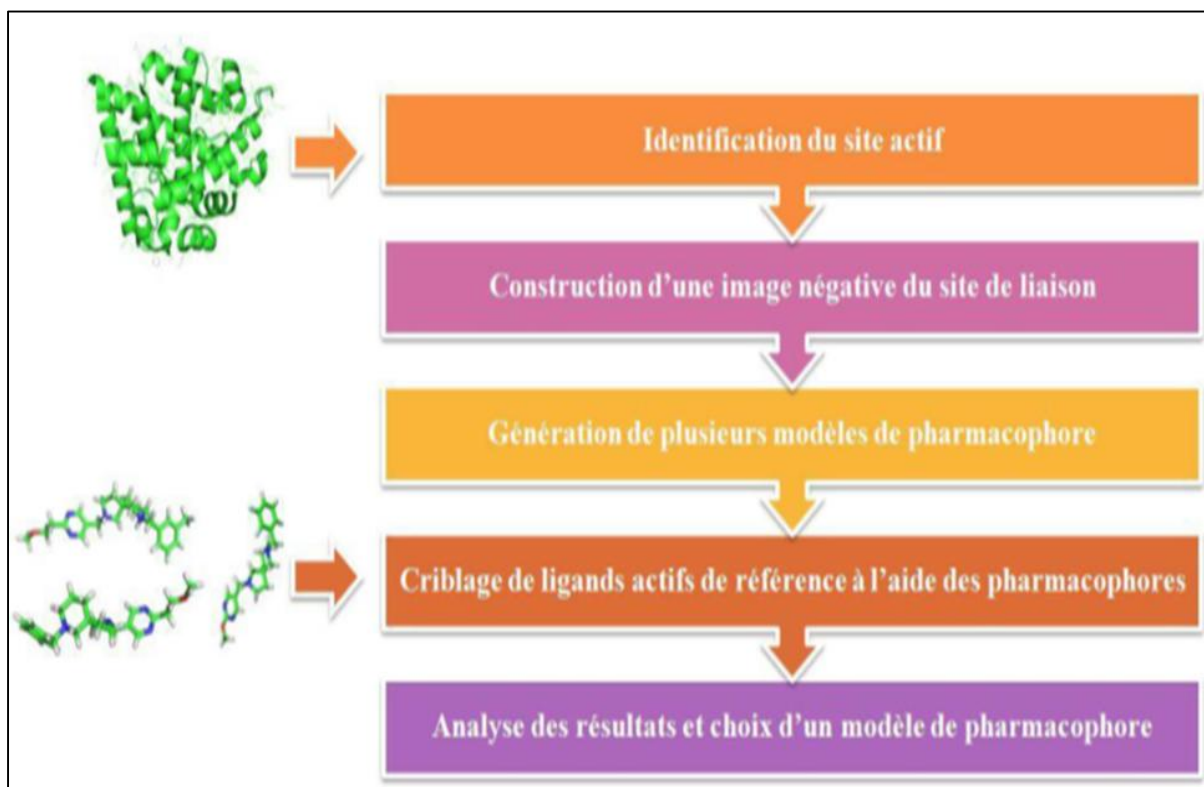
## PARTIE II : La place des méthodes *in silico*, *in vitro* et *in omic* dans l'évaluation de la sécurité des médicaments

Deux types d'approches pour construire un modèle pharmacophorique basé sur la structure du récepteur peuvent être distinguées : les approches basées sur le récepteur et celles basées sur le complexe récepteur-ligand « complex-based approach) (**Dror et al., 2004**).

### ✓ Approche basée sur le récepteur

L'approche basée sur le récepteur nécessite comme point de départ la structure 3D du site de liaison de la cible d'intérêt pour décrire ses propriétés et leur relations spatiales, cette structure 3D ne contient pas un ligand co-cristallisé dans le site de liaison. Pour générer un modèle pharmacophorique, la démarche est les suivantes : (**Dror et al., 2004**)

- Les points pharmacophoriques de même type et spatialement proches peuvent être regroupés et représentés par un point unique, ou les points pharmacophoriques d'intérêt peuvent être sélectionnés manuellement. Lorsque des ligands de la cible sont connus, ils peuvent également être utilisés pour guider la sélection des points pharmacophoriques.
- Les pharmacophores générés, comportant chacun un plus petit nombre de points pharmacophoriques, ces modèles sont ensuite testés sur un ensemble de composés actifs de référence et l'évaluation de leurs performances permet de choisir le modèle de pharmacophore à utiliser pour cribler la chimiothèque d'intérêt (**Thangavelu et al., 2014**).



**Figure 06** : Schématisation des différentes étapes jalonnant la construction d'un modèle de pharmacophore basé sur la structure du récepteur (**Lagarde, 2014**).

### **✓ Approche basée sur le complexe ligand-récepteur**

L'analyse de la structure 3D d'un complexe ligand-récepteur permet d'obtenir des informations directes et cruciales sur les interactions s'établissant entre les deux (**Koes et al., 2012**).

Certains logiciels, permettent d'obtenir à partir d'un seul complexe des modèles de pharmacophore pouvant ensuite être utilisés pour cribler la base de données ZINC. Cependant, pour s'assurer de la robustesse et de la fiabilité des pharmacophores générés, il est souvent indispensable de regrouper les informations obtenues à partir de différents complexes. Pour cela, un alignement des différentes structures 3D des complexes est nécessaire (**Wolber et al., 2005**).

### **b) Conception de novo « de novo desing »**

Les méthodes dites de construction *de novo* reposent sur la connaissance du site actif de la cible étudiée pour construire, de manière incrémentielle ou combinatoire, des composés qui lui seront spécifiquement adaptés. Le développement des méthodes *de novo* a donc été focalisé sur l'assemblage de fragments, permettant d'explorer l'espace chimique théorique de manière rationnelle sans recourir à une recherche exhaustive trop exigeante en temps de calcul (**Schneider et al., 2005**).

La structure du site de liaison est utilisée comme point de départ de la recherche de nouveaux actifs. Cependant, lorsque celle-ci n'est pas disponible, des méthodes basées sur la structure du ligand peuvent aussi être employées (**Lagarde, 2014**).

### **c) Relation quantitative structure-activité dépendant du récepteur (RD-QSAR)**

Les interactions médicament-récepteur revêtent une importance fondamentale pour déterminer les propriétés du médicament représentées par son efficacité ou son activité. Les méthodes RD-QSAR sont utilisées pour rassembler les énergies de liaison et d'interaction, en tant que descripteurs, de l'interaction entre le ligand et le récepteur. L'utilisation de QSAR dépendante du récepteur (résonance magnétique nucléaire RD) s'ajoute au modèle QSAR par l'inclusion des interactions ligand-récepteur (**Polanski, 2009**).

### **d) Docking**

Le docking est une technique informatique qui permet de prédire les interactions probables entre des ligands (substrat, activateur ou inhibiteur) et les acides aminés composant la structure d'une protéine. Il se déroule en deux étapes distinctes : dans un premier temps une étape de positionnement du ligand dans le site choisi de la protéine, puis dans un second temps, une étape

## **PARTIE II : La place des méthodes *in silico*, *in vitro* et *in omic* dans l'évaluation de la sécurité des médicaments**

---

d'évaluation des interactions énergétiques potentielles entre le ligand et la protéine. Les méthodes utilisées pour ces deux étapes diffèrent en fonction du programme de docking utilisé (Martz, 2014).

Les logiciels de docking combinent l'utilisation d'un algorithme de recherche conformationnelle qui permettant de générer des modes de liaisons putative du ligand dans le récepteur (Barril et al., 2006).

Le docking est globalement utilisé pour générer des modèles permettant de prédire le mode d'interaction entre deux molécules à partir de leurs coordonnées atomiques (Chevrollier, 2019).

### ➤ **Les méthodes de docking :**

L'utilisation des méthodes de docking dans le processus de conception de médicaments débuté il y a plus de 30 ans (Kuntz et al., 1982).

Leur objectif est de prévoir la capacité ou non d'une molécule à se lier au site actif d'une protéine en se basant pour cela sur la prédiction de la conformation et de l'orientation de la molécule lors de sa liaison au récepteur (Kitchen, 2004).

#### ✚ **Docking avec ligand rigide**

Pendant longtemps, le mécanisme de liaison d'un ligand à son récepteur a été envisagé comme un processus statique dans lequel le ligand constituait une clé de forme complémentaire à celle de la serrure qu'il était capable « d'ouvrir », le récepteur « clé-serrure » (Fischer, 1894).

Considérait donc le ligand et le site de liaison comme deux entités rigides. C'est ce qu'on appelle le docking avec ligand rigide. Dans cette approche, le positionnement des ligands dans le site de liaison se fait par translation et rotation. C'est notamment le cas du logiciel FRED (McGann, 2011).

L'intérêt des méthodes de docking ligand rigide réside dans leur rapidité et elles peuvent donc être employées lors des criblages virtuels comme un premier filtre permettant de ne pas retenir des molécules aberrantes (trop grandes, mauvaise complémentarité avec le site de liaison, ...) (Miteva, 2005).

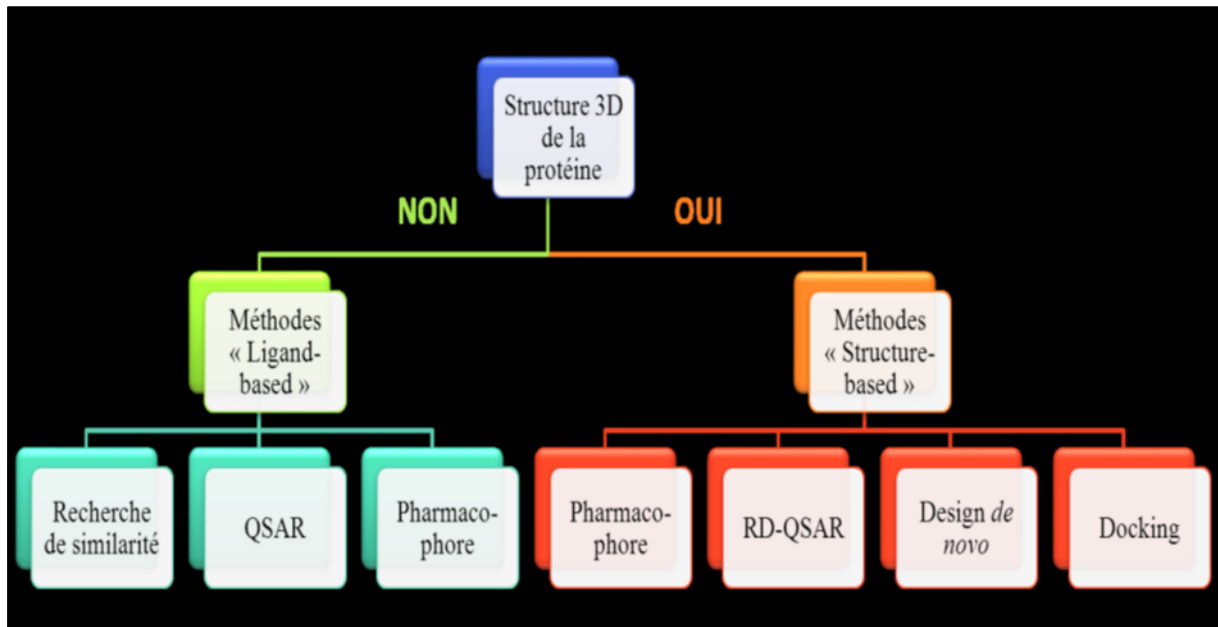
#### ✚ **Docking avec ligand flexible**

La liaison du ligand à un site de liaison se fait en réalité dans la majorité des cas par un processus de sélection de conformation qui se termine par une étape d'adaptation du ligand et du récepteur l'un à l'autre (Vogt et al., 2013).



## PARTIE II : La place des méthodes *in silico*, *in vitro* et *in omic* dans l'évaluation de la sécurité des médicaments

La flexibilité du ligand, permettant d'explorer les conformations adoptées par celui-ci lors de la fixation au site de liaison dans le but de déterminer les bonnes poses du ligand qui correspondent à une énergie libre de liaison basse. Les liaisons dites flexible sont toutes celles dont la rotation autour de l'axe est chimiquement valide et provoque le déplacement d'une « branche », c'est-à-dire d'un groupe d'atomes (Mohan et al., 2005).



**Figure 07** : Classification des méthodes de criblage virtuel « ligand-based » et « structure based » (Lagarde, 2014).

### II-4- Définition de la méthode *in omic*

La terminologie « *omic* » s'utilise pour des analyses à différents niveaux cellulaires (Claude et al., 2009).

Sous ce terme sont regroupées des méthodes permettant d'analyser, sans a priori, l'ensemble des variations d'un système biologique. Ces technologies permettent l'étude des polymorphismes génétiques (génomique), l'expression des ARN messagers (transcriptomique), des protéines (protéomique), ou des métabolites produits (métabolomique) (Harrill et al., 2008).

Une grande partie de la recherche omique en obstétrique et gynécologie s'est concentrée sur l'utilisation de technologie pour développer des tests de dépistage des cancers gynécologiques et des complications obstétriques (Horgan et al., 2011).



## **PARTIE II : La place des méthodes *in silico*, *in vitro* et *in omic* dans l'évaluation de la sécurité des médicaments**

---

### **II-4-1- Les types de méthode *in omic***

#### **a) Transcriptomique (Toxicogénomique)**

Le terme « transcriptomique » serait plus juste, puisque ce sont les ARNm qui sont mesurés, souvent par des puces à ADN ou par RT-PCR. C'est la technologie « omic » prépondérante en toxicologie, associée aux outils traditionnels, tels que l'histologie ou la biologie clinique (**Claude et al., 2009**).

Il est important de noter que le transcriptome décrit l'activité d'un type cellulaire donné. Chez l'homme, sur environ 200 000 ARNm transcrits, seuls 10 000 à 20 000 sont exprimés dans une cellule spécialisée (**Ramstein, 2012**).

#### **b) La protéomique**

La protéomique est l'étude et la caractérisation de l'ensemble des protéines présentes dans une cellule, un organe ou un organisme à un instant donné. La protéomique vise à fournir des informations sur la phosphorylation des protéines, le trafic des protéines, la localisation des protéines et l'interaction entre les protéines. Les principales utilisations de la protéomique sont : (1) le profilage du protéome, (2) l'analyse comparative de l'expression de deux ou plusieurs échantillons, (3) l'identification des modifications post-traductionnelles, et (4) l'étude des interactions protéine (**Gorge et al., 2004**).

#### **c) La génomique**

Les études génétiques permettent d'identifier des variantes qui peuvent être des biomarqueurs eux-mêmes ou de mettre en avant des biomarqueurs circulants à explorer. Toutefois, à l'heure actuelle, ce sont les études de test par association sur le génome entier [GWA] en utilisant des tagSNPs qui deviennent les outils permettant d'identifier les gènes de susceptibilité pour une maladie (**Cambien et al., 2007**).

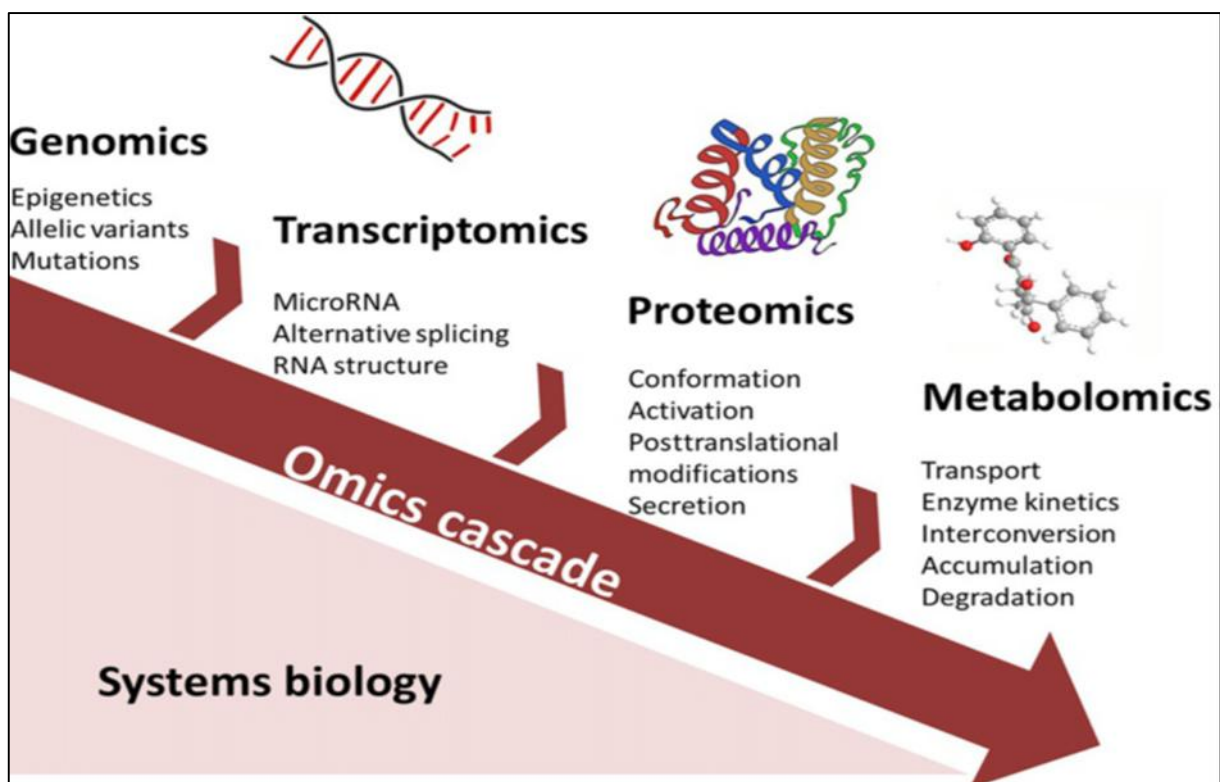
Cette technologie nécessite la collaboration entre de grands groupes pour obtenir de grandes cohortes de patients à analyser. Récemment, l'analyse de la variabilité du génome entier de milliers de patients victimes d'un infarctus, et de sujets sains, en prenant en compte simultanément l'ensemble des polymorphismes d'un gène ou d'un ensemble de gènes par une méthodologie statistique complexe nécessitant l'utilisation de milliers d'ordinateurs connectés par Internet a été publiée. Elle a permis de mettre en évidence que la combinaison de polymorphismes situés dans 3 gènes adjacents au chromosome 6 est associée à une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde, alors que, considérés séparément, ces polymorphismes n'avaient pu être réellement associés à la maladie (**Tregouet et al., 2009**).

## **PARTIE II : La place des méthodes *in silico*, *in vitro* et *in omic* dans l'évaluation de la sécurité des médicaments**

### **d) La métabolomique**

Les techniques d'analyse du métabolome sont complémentaires de l'analyse protéomique. Elles permettent l'analyse de substances biochimiques telles que les lipides, les sucres, les nucléotides et les acides aminés d'une taille inférieure à 3000 Da. Comme pour le protéome, les métabolites vont refléter le statut d'une cellule ou d'un organe à un instant donné, et donc donner une image intégrée de l'état physiopathologique de l'échantillon analysé. Des publications récentes ont estimé le métabolome humain à 3 000 molécules, montrant l'intérêt de l'analyse métabolomique, qui semble plus simple que l'analyse protéomique, bien qu'elle nécessite l'utilisation de matériel performant tel que la spectrométrie de masse en phase gazeuse (**Gerszten et al., 2008**).

Une étude récente de l'analyse métabolomique comparative du sérum de patients atteints d'insuffisance cardiaque et de patients contrôles a mis en évidence plusieurs nouveaux marqueurs métaboliques de l'insuffisance cardiaque tels que la pseudouridine et le 2-oxoglutarate (**Dunn et al., 2007**).



**Figure 08** : Schéma représente la cascade omique et des différents aspects étudiés dans chaque domaine de recherche (**Bedia, 2018**).

## **PARTIE II : La place des méthodes *in silico*, *in vitro* et *in omic* dans l'évaluation de la sécurité des médicaments**

---

### **II-5- Définition de la méthode *in vitro***

Le terme *in vitro* s'oppose au terme *in vivo*, ces méthodes pouvant être complémentaires ou alternatives à l'expérimentation animale. Les méthodes *in vitro* sont plus en plus utilisées non seulement lors des étapes de screening, mais aussi au cours du développement du médicament. Leur facilité de mise en œuvre, leur isolement de tout contexte physiologique qui permet d'étudier un mécanisme d'action toxique, et surtout la possibilité d'utiliser des cellules humaines qui permettent de s'affranchir des différences interespèces, en font un outil incontournable. Ce dernier point est particulièrement vrai pour les cellules hépatiques. En effet, si les différences de réponse interespèces sont limitées pour une cardiotoxicité ou une hématotoxicité, elles sont fréquentes pour une hépatotoxicité. Près du tiers des molécules qui se révèlent hépatotoxiques dans les essais cliniques ne provoquent aucune lésion hépatique chez l'animal (**Olson et al., 2000**).

#### **II-5-1- Les Avantages et les limites des méthodes *in vitro***

##### **a) Les Avantages**

- ✓ Multiplier les essais.
- ✓ Suivre avec précision un phénomène dans le temps.
- ✓ Expliquer un mécanisme d'action.
- ✓ Prédire la proportion de faux négatifs et de faux positifs.
- ✓ Limiter le nombre d'animaux d'expérience : avantage éthique.
- ✓ Les essais sur des cellules humaines permettent d'éviter la différence d'espèce (**Frank, 1992**).

##### **b) Les Limites**

- ✓ Les cellules en culture ne rendent pas compte de la complexité de l'organisation du vivant dans sa globalité.
- ✓ Elles ne reflètent donc pas la réalité physiologique.
- ✓ Elles ne permettent pas d'établir des corrélations précises entre dose et toxicité (**Frank, 1992**).

#### **II-5-2- Tests de toxicité cellulaire *in vitro***

Les développements récents des méthodes de culture de cellules ainsi que les progrès accomplis dans le domaine des cellules souches permettent actuellement de disposer de modèles cellulaires *in vitro* représentatifs de nombreux tissus dans lesquels de nombreuses fonctions

## **PARTIE II : La place des méthodes *in silico*, *in vitro* et *in omic* dans l'évaluation de la sécurité des médicaments**

---

différenciées sont maintenues pendant plusieurs jours ou même parfois semaines (**Guillouzo, 1998**) (**Davila et al., 1998**).

Les modèles humains peuvent être établis à partir de cellules isolées de fragments de tissus obtenus à partir de biopsies ou de résections chirurgicales. Une autre approche beaucoup plus récente est l'utilisation de cellules de lignées différenciées d'origine humaine obtenues par la technologie des cellules souches pluripotentes induites (IPS) (**Anson et al., 2011**).

Certaines technologies récentes permettent l'analyse simultanée de nombreux paramètres cellulaires morphologiques ou biochimiques en utilisant des marqueurs d'imagerie cellulaire (techniques de « high content screening ») (**Xu et al., 2008**).

En pratique, il est rare que ces tests soient réalisés en routine de façon systématique au cours du développement d'une nouvelle molécule. En effet, ils sont difficiles à mettre en œuvre, leur reproductibilité n'est souvent pas optimale et surtout, en l'absence de données chez l'animal, leur valeur prédictive est insuffisante pour prendre la décision d'arrêter le développement de la molécule. En revanche, lorsqu'une nouvelle molécule est arrêtée en raison d'une toxicité d'organe mise en évidence par des études sur l'animal ou au cours des essais cliniques, ces tests peuvent permettre de sélectionner une nouvelle molécule dans une autre série chimique. Un point essentiel pour que cette stratégie puisse être mise en œuvre est la nécessité de valider le modèle cellulaire par la molécule toxique, en montrant qu'il est possible de reproduire *in vitro* la toxicité observée *in vivo* à des concentrations pertinentes par rapport aux données *in vivo* (**Davila et al., 1998**).

## *PARTIE III :*

*Différentes pathologies et leur  
traitement par les méthodes in  
silico in vitro et in omic*

## **PARTIE III :**

### **Différentes pathologies et leur traitement par les méthodes *in silico in vitro* et *in omic***

---

#### **III-1- Modèles d'évaluation de la toxicité des médicaments avec la méthode *in silico* :**

##### **III-1- 1-La maladie cardiovasculaire**

Selon l'HAS, les maladies cardio-vasculaires correspondent à différentes pathologies chroniques ou événements ayant en commun une physiopathologie liée à l'athérosclérose

Il s'agit des :

- Maladies coronariennes (angor d'effort, angor instable, infarctus du myocarde, mort subite).
- Accidents vasculaires cérébraux (hémorragiques ou ischémiques, transitoires ou constitués).
- Pathologies vasculaires périphériques (artériopathie oblitérante des membres inférieurs, anévrisme aortique, insuffisance rénale par néphroangiosclérose) (Mansouri, 2012).

##### **III-1-2-Méthodes *in silico* dans la cardiologie**

Aujourd'hui, plusieurs modèles précliniques standards *in vitro*, *ex vivo* et *in vivo* permettent d'évaluer le profil de sécurité cardiovasculaire des molécules en développement, mais une attention particulière est accordée aux futurs modèles que sont les cardiomyocytes dérivés de cellules souches humaines et les modélisations *in silico* (Nourry, 2017).

Les méthodes *in silico* jouent un rôle d'orientation pour l'évaluation de produits pour lesquels aucune donnée n'est disponible (Claude, 2009).

Le développement de ces modèles bio-informatiques ne cesse de croître, notamment dans le domaine cardiaque, plus particulièrement avec les dynamiques électriques et mécaniques. En effet, cette technologie pourrait devenir un outil de screening dans l'évaluation de la sécurité cardiaque des candidats médicaments. Un modèle de « cœur virtuel » a ainsi été développé et fait aujourd'hui l'objet d'études pour le soumettre à diverses conditions physiologiques, pathologiques ou pharmaceutiques. L'usage de ce cœur virtuel permet d'étudier l'activité électrique cardiaque au niveau cellulaire, tissulaire et au niveau de l'organe entier (Nourry, 2017).

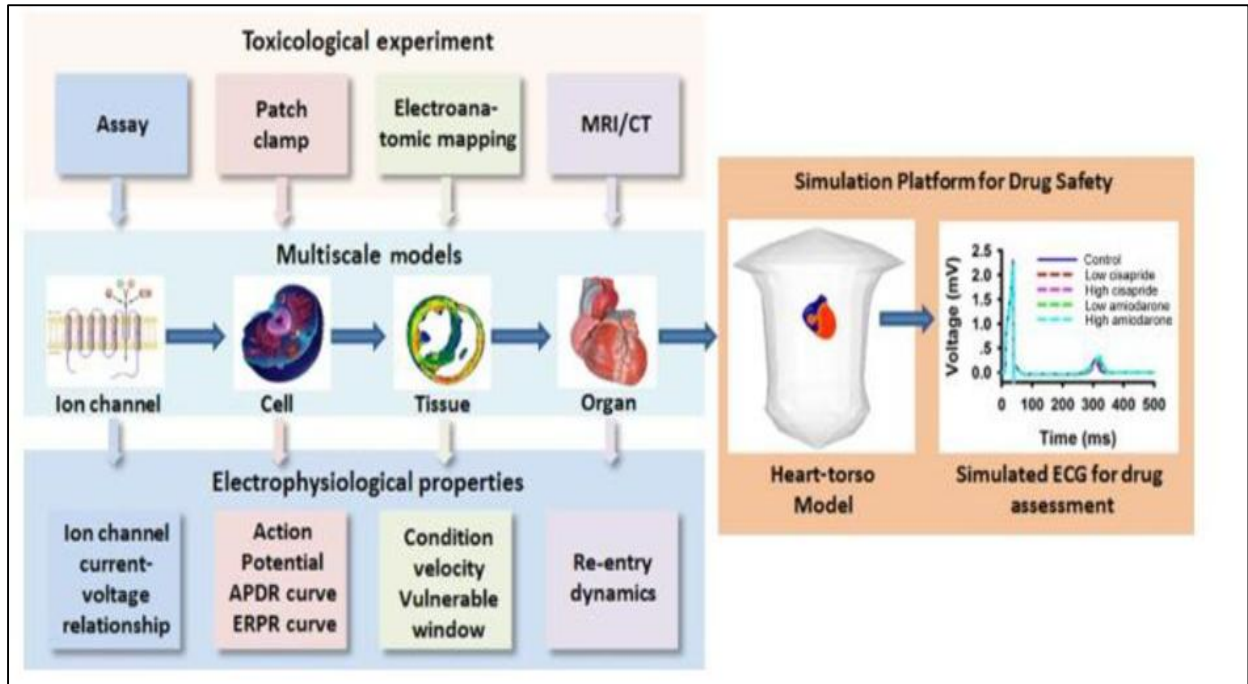
##### **III-1- 3-Flux d'évaluation pour l'action d'un médicament en *in silico***

L'activité électrique du cœur résulte des actions coordonnées des systèmes cardiaques opérant sur de nombreux sites physiologiques, y compris subcellulaire, canal ionique, cellulaire, niveaux des tissus et des organes. Par conséquent, une évaluation complète de la sécurité des

### PARTIE III :

#### Différentes pathologies et leur traitement par les méthodes *in silico in vitro* et *in omic*

médicaments doit être menée à tous ces niveaux. Cela représente un défi majeur, voire impossible, pour le dépistage préclinique conventionnel de l'innocuité des médicaments. Cependant, cela peut être réalisé par des modèles informatiques du cœur. À cet égard, nous proposons un flux d'évaluation pour évaluer les actions d'un médicament au niveau cellulaire et tissulaire en utilisant modèles informatiques du cœur (Yuan et al., 2015).



**Figure 09** : Illustration schématisée du cœur virtuel en tant que plateforme d'évaluation de la sécurité des médicaments (Yuan et al., 2015).

Dans cette optique, des progrès ont été réalisés dans la modélisation mathématique des interactions entre une molécule et les différents canaux ioniques cardiaques. Les résultats obtenus ont ainsi permis de montrer que le profil inhibiteur multicanal (Human Ether-à-gogo Related Gene et calcique) de l'amiodarone est impliqué dans la sécurité cardiaque de ce produit, par rapport au cisapride qui lui est un inhibiteur pur du canal HERG et qui se révèle pro-arythmique. Malgré son caractère prometteur, des progrès restent à faire avant l'implémentation de ce cœur virtuel dans l'évaluation en routine du risque cardiaque des candidats médicaments. Davantage d'études doivent être réalisées afin d'intégrer un jeu complet de données expérimentales nécessaires à la validation de ce modèle d'interaction entre une molécule et les canaux ioniques cardiaques.

Par ailleurs, les différents types cellulaires cardiaques doivent être incorporés dans ce modèle afin de simuler l'action d'une molécule sur l'intégralité du cœur, et pas seulement sur une seule région telle que le ventricule. Enfin, il est nécessaire d'intégrer les paramètres du système nerveux autonome dont des modifications peuvent jouer un rôle dans les arythmies (Yuan et al., 2015).

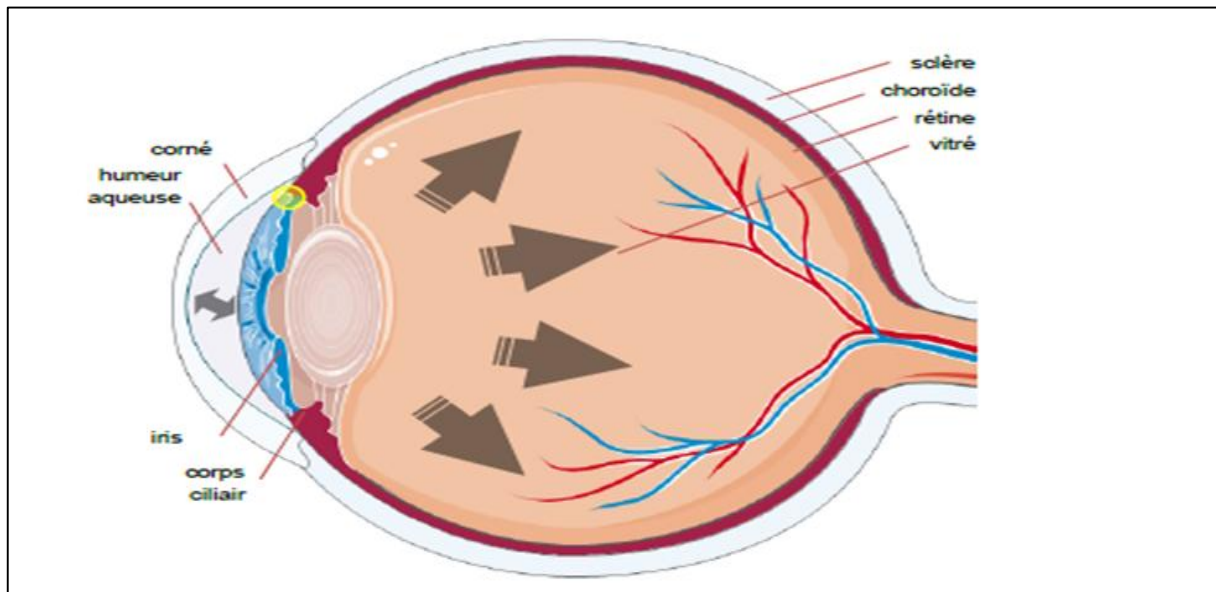
## PARTIE III :

### Différentes pathologies et leur traitement par les méthodes *in silico in vitro* et *in omic*

## III-2 Le traitement du glaucome : de la connaissance de base à l'utilisation des méthodes *in silico*

### III-2-1 La physiopathologie du glaucome

Le glaucome est une neuropathie optique. Il existe deux types majeurs : le glaucome primaire à angle-ouvert et le glaucome à angle-fermé la différence entre les deux se trouve à l'ouverture de l'angle de drainage. (<https://www.aao.org/eye-health/diseases/what-is-glaucoma>).



**Figure 10 :** L'œil et le développement du glaucome chronique à angle ouvert. Les flèches grises représentent la pression intra oculaire. Entouré en jaune, l'angle de drainage (**Pachoulide, 2021**).

La recherche, l'industrie et la pratique pharmaceutiques se dirigent vers une prise en charge personnalisée des patients et de leur pathologie. L'industrie pharmaceutique se focalise sur le développement de médicaments ciblés vers des populations spécifiques et non plus vers un développement dédié à une pathologie donnée. L'objectif de ces évolutions stratégiques est d'améliorer l'efficacité du traitement et de diminuer les effets indésirables (**Pachoulide, 2021**).

Un  $\beta$ -bloquant non sélectif, est un médicament de choix pour le traitement de glaucome. Pourtant ce médicament a été très tôt associé à des effets indésirables systémiques : cardiovasculaires (bradycardie, décompensation d'une insuffisance cardiaque) et respiratoires (bronchospasme, dyspnée aiguë) (**Vinti et al., 1989**).

### III-2-2 Etudes de modélisation moléculaire sur CYP

La première étape pour étudier l'interaction d'une protéine avec un ligand est d'étudier la structure de cette protéine dans son environnement. Dépendant de son placement, intracellulaire,



## **PARTIE III :**

### **Différentes pathologies et leur traitement par les méthodes *in silico in vitro* et *in omic***

---

transmembranaire, libre, *etc.*, une protéine va interagir avec des substrats hydrophiles, hydrophobes ou amphiphiles. De même, l'emplacement du site actif au sein de la protéine est un facteur très important qui détermine quels substrats vont pouvoir interagir avec celui-ci dépendant de leurs propriétés physicochimiques (Šrejber *et al.*, 2018).

Les méthodes *in silico* peuvent être utilisées pour l'étude des propriétés pharmacocinétiques (dont le métabolisme) des xénobiotiques. Ces méthodes peuvent être appliquées tout le long du processus de recherche et développement, mais aussi une fois que le médicament est mis sur le marché. Cependant, même s'ils forment l'une des classes les plus utilisées pour le traitement du glaucome, le métabolisme des  $\beta$ -bloquants de l'œil reste très faiblement étudié. Il serait pourtant très intéressant d'étudier comment ces  $\beta$ -bloquants interagissent avec le CYP2D6 et avec les variants de CYP2D6 (Pachoulide, 2021).

### **III-3 Applications de La méthode *in omic* (type protéomique)**

#### **III-3-1- Cas de COVID-19**

La pandémie COVID-19 a pris son origine à Wuhan, dans la province de Hubei en Chine, en décembre 2019. Depuis lors, la maladie s'est répandue dans plus de 210 pays et territoires. Il s'agit d'une maladie virale due au virus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2). Les patients présentent des symptômes de type grippal avec une toux sèche, un mal de gorge, une forte fièvre et des problèmes respiratoires.

La maladie due au SARSCoV-2 a été baptisée COVID-19. Plus de 10 millions de personnes ont été infectées, avec plus d'un million de fatalités dans le monde. Les États-Unis d'Amérique sont le pays le plus touché, avec le plus grand nombre de patients, soit environ 0,7 million. Malgré de grands efforts, il n'existe aucun traitement confirmé pour cette maladie, mais heureusement, les vaccins seraient bientôt mis sur le marché. Cependant, la prévention et la gestion sont les meilleures options.

La détermination de thérapies efficaces est entravée par une connaissance limitée des détails moléculaires de l'infection, mais certaines études en protéomique pourraient donner des résultats pertinents (Bagachoul, 2021).

#### **a) Découverte des cibles thérapeutiques**

David E. Gordon et ses 124 autres collègues ont publié un article de recherche dans une tentative de déterminer le profil interactomique des protéines de SARS-CoV-2 dont certaines interactions pourraient être exploitées pour le développement de nouveaux principes actifs et pour le repositionnement de médicaments existants (Gordon *et al.*, 2020).

### **PARTIE III :**

#### **Différentes pathologies et leur traitement par les méthodes *in silico in vitro* et *in omic***

---

Comme résultat, ces chercheurs ont pu identifier les protéines humaines qui sont physiquement associées à chacune des 26 protéines du SARS-CoV-2 en utilisant la spectrométrie de masse avec purification par affinité, identifiant 332 interactions protéine protéine entre le SRAS-CoV-2 et les protéines humaines, liées à de multiples processus biologiques, notamment le transport de protéines, la traduction, la transcription et la régulation de l'ubiquitination. Parmi celles-ci, 66 protéines humaines ciblées par 69 composés médicamenteux, dont 29 composés sont déjà approuvés par le corps réglementaire américain, 12 sont en essais cliniques et 28 sont des composés précliniques (**Bagachoul, 2021**).

#### **b) Recherche de biomarqueurs**

Dans une étude publiée dans *Cell Systems*, par des chercheurs de l'institut Francis Crick et Charité – Universitätsmedizin Berlin, 27 biomarqueurs potentiels qui sont présents à différents niveaux chez les patients atteints de COVID-19 – selon la gravité de leurs symptômes – ont été déterminés, par l'analyse de prélèvements de plasma grâce à une technique raffinée de spectrométrie de masse de très haut débit (**Messner et al., 2020**).

Les biomarqueurs découverts étaient validés par le recrutement d'un groupe témoin, composé de 15 volontaires sains et de 17 autres patients souffrant de COVID-19. Ces marqueurs pourraient aider les médecins à prédire l'évolution de la maladie d'un patient pour aider à prendre des décisions sur la meilleure façon de gérer la maladie pour chaque patient, et fournir aux scientifiques du domaine pharmaceutique de nouvelles cibles potentielles pour le développement de nouveaux médicaments (**Bagachoul, 2021**).

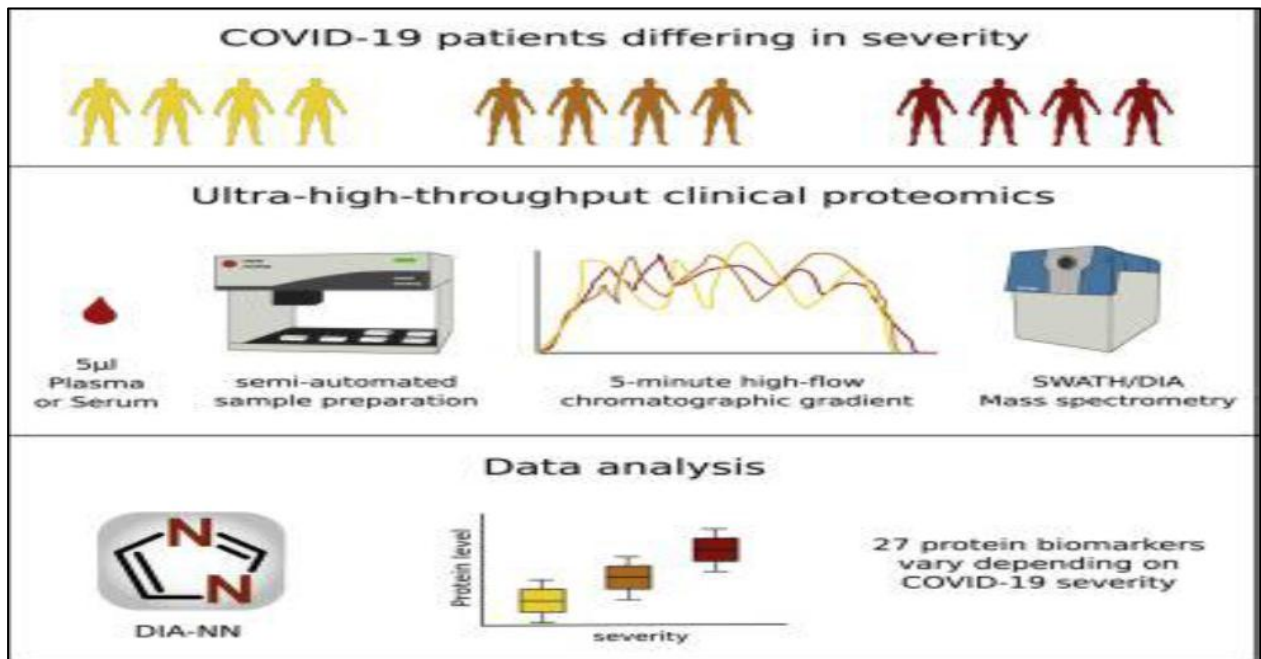
Une autre étude récemment publiée dans la même revue a réalisé un profilage des échantillons de plasma de patients atteints du COVID-19 et a révélé que les altérations des protéines plasmatiques de l'hôte sont liées au développement clinique de COVID-19. Cette étude a permis d'identifier 11 protéines hôtes et un ensemble de combinaisons de biomarqueurs qui peuvent servir de biomarqueurs en utilisant le pipeline « POC-19 » basé sur l'apprentissage automatique (machine learning).

En plus de ça, ce travail a également révélé de nombreuses altérations de l'abondance de protéines plasmatiques de l'hôte qui pourraient contribuer à la pathogénèse de COVID-19. Par exemple, les niveaux plasmatiques d'ORM1, ORM2, S100A9, CRP, AZGP1, CFI, SERPINA3/ACT et LCP1/LPL (dont la plupart sont des protéines de phase aiguë), étaient significativement élevés dans des cas plus sévères de COVID-19. La validation sérologique de ces

## PARTIE III :

### Différentes pathologies et leur traitement par les méthodes *in silico in vitro* et *in omic*

biomarqueurs mis en évidence était faite par ELISA, et les résultats se sont avérés consistants (Shu, T *et al.*, 2020).



**Figure 11 :** Vue d'ensemble du processus d'analyse protéomique du plasma des patients atteint de COVID-19 (Messner *et al.*, 2020).

#### III-3-2- Cas Surveillance de la progression du cancer

Un autre avantage potentiel de la recherche en protéomique relève de la capacité prédictive de biomarqueurs. L'approche protéomique dans l'étude du cancer du sein a également progressé et a donné des résultats prometteurs avec des applications diagnostiques et thérapeutiques.

Un exemple d'approches combinées *in vitro* et *in vivo* impliquant une analyse approfondie de lignées cellulaires de cancer du sein cultivées a été obtenu à partir de tumeurs à des stades définis du cancer du sein et validé à l'aide de tissus de cancer du sein humain. Cette approche a démontré que les signatures protéomiques spécifiques des stades de la tumeur extraite de l'étude *in vitro* ont été validées sur des micropuces tissulaires.

Les cellules transformées ont montré des signatures protéomiques caractérisant la perte d'architecture tissulaire et les changements métaboliques cellulaires. En outre, l'analyse protéomique a également identifié des niveaux élevés d>IDH2 et de CRABP2 et de faibles niveaux de SEC14L2 comme étant des marqueurs de pronostic pour la survie globale du cancer du sein (Geiger *et al.*, 2012).

## **PARTIE III :**

### **Différentes pathologies et leur traitement par les méthodes *in silico in vitro* et *in omic***

---

#### **III-4 La fécondation *in vitro***

##### **III-4-1 l'infertilité**

L'infertilité est l'un des troubles affectant l'appareil reproducteur. Elle touche une large gamme de couples mariés dans la société et reste actuellement traitée d'une manière traditionnelle dans quelques régions de l'Algérie. L'infertilité est définie comme étant une incapacité de grossesse chez un couple, après deux années de rapports sexuels non protégés (**Telefo et al., 2012**).

On estime qu'un tiers des cas d'infertilité vient de l'homme, un tiers de la femme, et un tiers dû à un manque de compatibilité entre les deux partenaires (**Nkounkou et al., 2005**).

##### **III-4 -2 La maturation *in vitro***

Le prélèvement d'un ovocyte immature et la possibilité de lui faire parcourir *in vitro* l'ensemble des étapes de sa maturation nucléaire et cytoplasmique serait une innovation très importante dans le domaine de l'AMP. Les patientes ne seraient plus exposées aux traitements de stimulation et subiraient simplement une ponction folliculaire. Les ovocytes immatures ainsi collectés seraient cultivés *in vitro*. Cette technique pourrait également être appliquée aux tissus ovariens d'où l'on pourrait extraire les follicules. Des expériences sont actuellement en cours chez l'animal sur la culture de follicules primordiaux entiers (**Cortvrindt et al., 1998**).

Dans l'espèce humaine, plusieurs groupes travaillant sur la maturation *in vitro* ont pu obtenir des ovocytes matures et des embryons, mais les taux de succès restent très faibles (**Mermillod et al., 1999**).

Si les étapes de la maturation nucléaire semblent s'effectuer sans difficulté, c'est la maturation cytoplasmique qui est altérée et les connaissances sur les critères de qualité du cytoplasme sont pour l'instant pratiquement inexistantes (**Russell, 1999**).

##### **III-4-3 Les 6 étapes de la fécondation**

La fécondation d'un ovocyte par un spermatozoïde se déroule en 6 étapes

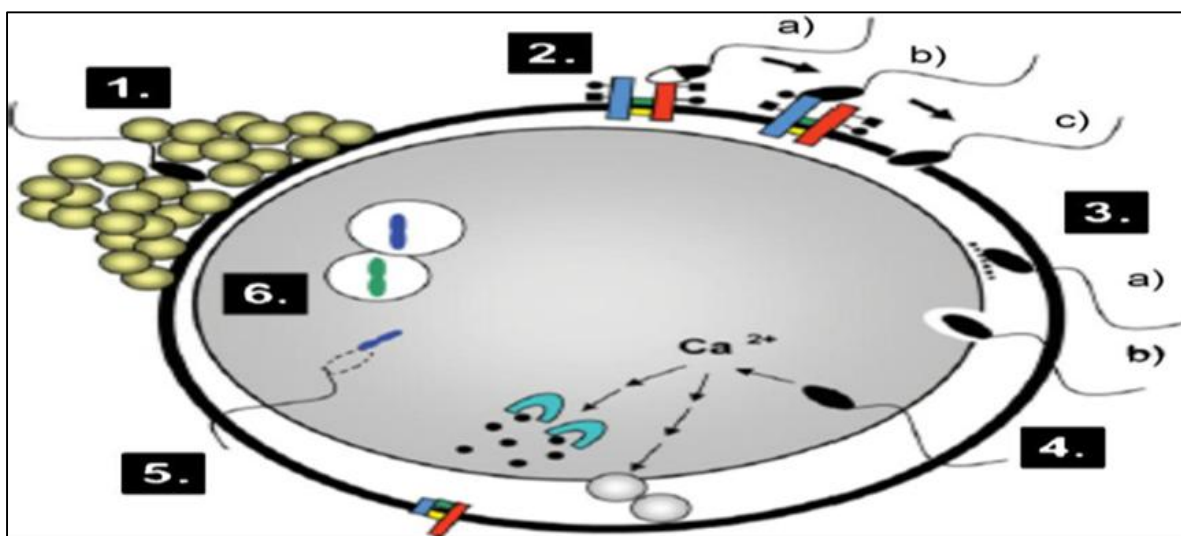
- 1.** Le spermatozoïde pénètre le cumulus ovocytaire, dont l'expansion est permise grâce à la Sécrétion ovocytaire de molécules telles que GDF-9 et BMP-15.
- 2.** La reconnaissance du spermatozoïde par la zone pellucide met en jeu 4 glycoprotéines ovocytaires (ZP1-4), avec fixation du spermatozoïde à ZP3, puis ZP2, puis déclenchement de la réaction acrosomique.
- 3.** Les membranes plasmiques spermatiques et ovocytaires fusionnent impliquant notamment le récepteur de la membrane plasmique ovocytaire CD9.

### **PARTIE III :**

#### **Différentes pathologies et leur traitement par les méthodes *in silico in vitro* et *in omic***

---

4. La libération intra-ovocytaire de facteurs spermatiques, dont la PLC zêta, déclenche le processus d'activation ovocytaire, par une cascade d'oscillations calciques, concomitante de la réaction corticale ovocytaire entraînant un blocage de la polyspermie.
5. Un ensemble de processus incluant l'intervention de la phosphokinase C et des gamma-tubulines ovocytaires, permettant la formation des fuseaux méiotiques, aboutit à la modification du noyau ovocytaire.
6. Enfin, c'est la formation de deux pronucléi avant la syngamie, mettant en jeu les protéines nucléaires ovocytaires telles que la lamine B (Durand et al., 2013).



**Figure 12 :** Les 6 étapes de la fécondation (Durand et al., 2013).

# *CONCLUSION*

## Conclusion

---

La pharmacovigilance est plus qu'une activité de surveillance. Elle s'inscrit dans un processus plus large de prévention et d'évaluation du risque médicamenteux dans la pratique quotidienne des professionnels de santé. Elle s'intègre dans les démarches de qualité et de gestion des risques.

La pharmacovigilance reste une responsabilité partagée entre tous les acteurs du système de santé dans une ambiance de confiance, de confidentialité de concentration et de synergie

Les modèles expérimentaux en toxicologie ont évolué avec le développement de nouvelles techniques en biologie cellulaire, moléculaire et de bio-informatique. Il n'existe pas de modèle unique pour répondre à toutes les questions biomédicales, mais le déploiement des méthodes *in silico*, *in vitro* et *in omic* ainsi que leur validation et leur reconnaissance au niveau réglementaire permet à la fois d'améliorer la détection précoce des effets indésirables et d'avoir recours à l'animal de laboratoire plus en aval dans le développement de nouveaux médicaments, Ceci représente un progrès considérable en termes de pertinence des données obtenues tout en diminuant le nombre d'animaux de laboratoire utilisés.

La base des méthodes *in silico* utilisées dans la recherche pharmaceutique.

Les méthodes *in vitro* sont de plus en plus utilisées au cours du développement du médicament, leur facilité de mise en œuvre, leur isolement de tout contexte physiologique qui permet d'étudier un mécanisme d'action toxique, et surtout la possibilité d'utiliser des cellules humaines.

Les méthodes *in omic* a permis d'envisager une meilleure prédiction de la toxicité des nouvelles molécules. Ces technologies sont fondées sur le fait qu'un événement physiologique, pharmacologique ou toxicologique va modifier la composition protéique et leur activité.

Ces méthodes peuvent aussi être appliquées tout long du processus de recherche et du développement des médicaments.

Le système de pharmacovigilance en Algérie reste jusqu'à présent non pertinent, notre pays doit donc le renforcer par une meilleure sensibilisation des professionnels de la santé à travers les cursus de formation, les thèmes des rencontres scientifiques, les revues et les médias et une application stricte de la réglementation de l'information médicale.

## *Références*



## *Références webographies*

**ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé**

**Accueil oct 2014 from:** <http://ansm.sante.fr/>.

**Commission Européenne Accueil [Oct 2014 from:** [http://ec.europa.eu/index\\_fr.htm](http://ec.europa.eu/index_fr.htm)].

**Dr. Eftekhari [Oct 2014 from:** <http://www.biomedicale.univ.fr>].

**Histoire de la pharmacovigilance (en ligne). 2014 (consulté le 12 décembre 2016).**

**Disponible sur :** <http://pharmacovigilance-npdc.fr/category/histoire-de-la-pharmacovigilance/>.

**La-pharmacovigilance-axe-principal-dun-systeme-de-sante-centre-sur-la-securite-du-patient-2e-partie-20-12-2020.** <https://www.elwatan.com/edition/contributions/>.

**Guide Algérien de Pharmacovigilance 2019.** <http://www.cnpm.org.dz/images/guide-pharmaco.pdf>.

**What Is Glaucoma? [Internet].** American Academy of Ophthalmology. 2019 [cité 15 janv 2020].

**Disponible à :** <https://www.aao.org/eye-health/diseases/what-is-glaucoma>.

## *Références Bibliographiques*

### *A*

**Abdelli, T., & Attouche, C. (2017).** Contribution à l'évaluation de la pharmacovigilance en Algérie.

**Albengers, E. (2001).** Pharmacovigilance I structure et activité du système français. *Revue Française des laboratoires*, 2001(2001) ,39-44.

**Anson, B. D., Kolaja, K. L., & Kamp, T. J. (2011).** Opportunities for use of human iPS cells in predictive toxicology. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 89(5), 754-758.

### *B*

**Bagachoul, Y. (2021).** La Proteomique : Généralités méthode et applications (Doctoral dissertation).

**Barril, X., & Soliva, R. (2006).** Molecular modelling. *Molecular BioSystems*, 2(12), 660-681.

**Bedia, C. (2018).** Experimental approaches *in omic* sciences. In *Comprehensive Analytical Chemistry* (Vol. 82, pp. 13-36). Elsevier.

**Butkiewicz, M., Lowe, E. W., Mueller, R., Mendenhall, J. L., Teixeira, P. L., Weaver, C. D., & Meiler, J. (2013).** Benchmarking ligand-based virtual High-Throughput Screening with the PubChem database. *Molecules*, 18(1), 735-756.

### *C*

**Cambien, F., & Tiret, L. (2007).** Genetics of cardiovascular diseases: from single mutations to the whole genome. *Circulation*, 116(15), 1714-1724.

**Caron, J., Rochoy, M., Gaboriau, L., & Gautier, S. (2016).** Histoire de la pharmacovigilance. *Thérapies*, 71(2), 123-128.

**Cavero, I. (2009).** Exploratory safety pharmacology: a new safety paradigm to de-risk drug candidates prior to selection for regulatory science investigations. *Expert opinion on drug safety*, 8(6), 627-647.

**Chabas, S. (2010).** Enquête sur la déclaration des effets indésirables médicamenteux chez les médecins généralistes maitres de stage en Rhône Alpes (mémoire). Lyon : université Claude Bernard Lyon.

**Chevrollier, N. (2019).** Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay (ComUE)).

**Claude, N., Goldfain-Blanc, F., & Guillouzo, A. (2009).** La place des méthodes *in silico*, *in vitro*, *in omic* dans l'évaluation de la sécurité des médicaments. *Médecine/sciences*, 25(1), 105-110.

**Cortvrindt, R. G., Hu, Y., Liu, J., & Smitz, J. E. (1998).** Timed analysis of the nuclear maturation of oocytes in early preantral mouse follicle culture supplemented with recombinant gonadotropin. *Fertility and sterility*, 70(6), 1114-1125.



**Damale, M., N Harke, S., A Kalam Khan, F., B Shinde, D., & N Sangshetti, J. (2014).** Recent advances in multidimensional QSAR (4D-6D): a critical review. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 14(1), 35-55.

**Davila, J. C., Rodriguez, R. J., Melchert, R. B., & Acosta Jr, D. (1998).** Predictive value of *in vitro* model systems in toxicology. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 38(1), 63-96.

**Dror, O., Shulman-Peleg, A., Nussinov, R., & Wolfson, H. J. (2004).** Predicting molecular interactions *in silico*: I. A guide to pharmacophore identification and its applications to drug design. *Current medicinal chemistry*, 11(1), 71-90.

**Dunn, W. B., Broadhurst, D. I., Deepak, S. M., Buch, M. H., McDowell, G., Spasic, I., ... & Neyses, L. (2007).** Serum metabolomics reveals many novel metabolic markers of heart failure, including pseudouridine and 2-oxoglutarate. *Metabolomics*, 3(4), 413-426.

**Durand, M., & Sifer, C. (2013).** Complete fertilization failure following conventional IVF or ICSI: is it predictable? How to manage ? *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité*, 41(12), 727-734.



**Empereur-Mot, C. (2017).** Développement d'outils statistiques d'évaluation de méthodes de criblage virtuel : courbes de prédictivité & Screening Explorer (Doctoral dissertation, Conservatoire national des arts et métiers-CNAM).

**Epstein, M. (2008).** Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 17(2), 200-208.

## F

**Frank, C. L. (1992).** Toxicologie : données générales, procédures d'évaluation, organes cibles, évaluation du risque. Masson.

**Fischer, E. (1894).** Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme. Ber. Dtsch. Chem. Ges, (27), 2985-2993.

## G

**Gallezot, G. (2002).** La recherche *in silico*.

**Gao, Q., Yang, L., & Zhu, Y. (2010).** Pharmacophore based drug design approach as a practical process in drug discovery. Current computer-aided drug design, 6(1), 37-49.

**Geiger, T., Madden, S. F., Gallagher, W. M., Cox, J., & Mann, M. (2012).** Proteomic portrait of human breast cancer progression identifies novel prognostic markers. Cancer research, 72(9), 2428-2439.

**Géniaux, H., & Laroche, M. L. (2017).** La pharmacovigilance, fonctionnement et missions. Actualités Pharmaceutiques, 56(571), 20-23.

**Gerszten, R. E., & Wang, T. J. (2008).** The search for new cardiovascular biomarkers. Nature, 451(7181), 949-952.

**Gordon, D. E., Jang, G. M., Bouhaddou, M., Xu, J., Obernier, K., White, K. M., ... & Krogan, N. J. (2020).** A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. Nature, 583(7816), 459-468.

**Gorg, A., Weiss, W., & Dunn, M. J. (2004).** Current two-dimensional electrophoresis technology for proteomics. Proteomics, 4(12), 3665-3685.

Guide Nationale de la Pharmacovigilance, décembre. (2010).

**Guillouzo, A. (1998).** Liver cell models in *vitro* toxicology. Environmental health perspectives, 106(suppl. 2), 511-532.

## H

**Harrill, A. H., & Rusyn, I. (2008).** Systems biology and functional genomics approaches for the identification of cellular responses to drug toxicity. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 4(11), 1379-1389.

**Hessler, G., & Baringhaus, K. H. (2010).** The scaffold hopping potential of pharmacophores. *Drug Discovery Today: Technologies*, 7(4), e263-e269.

**Hicham, B., & Ayoub, K. (2018).** Relation Structure Activité : Etude Qualitative et Quantitative et Développement de Recherche sur les Coumarines. Université Abou Bekr Belkaïd Tlemcen.

**Horgan, R. P., & Kenny, L. C. (2011).** ‘Omic’ technologies: genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics. *The Obstetrician & Gynaecologist*, 13(3), 189-195.

## J

**Johnson, M. A., Maggiora, G. M., Lajiness, M. S., Moon, J. B., Petke, J. D., & Rohrer, D. C. (1995).** Rational use of chemical and sequence databases. *Advanced computer-assisted techniques in drug discovery*, 89-110.

**Joseph-Enriquez, B. (2008).** La pharmacovigilance vétérinaire : objectifs, missions, mise en œuvre et résultats. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, 161(1), 35-40.

## K

**Kamgo Jeubou, M. (2011).** Contribution à la mise en place d'un système de pharmacovigilance au CHU du Point G.

**Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004).** Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature reviews Drug discovery*, 3(11), 935-949.

**Koes, D. R., & Camacho, C. J. (2012).** ZINCPharmer: pharmacophore search of the ZINC database. *Nucleic acids research*, 40(W1), W409-W414.

**Koeppen, H., Kriegl, J., Lessel, U., et al. (2011).** Ligand-Based Virtual Screening, in *Virtual Screening Principles, Challenges and Practical Guidelines*, C. Sotriffer, Editor, 536.

**Kuntz, I. D., Blaney, J. M., Oatley, S. J., Langridge, R., & Ferrin, T. E. (1982).** A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. *Journal of molecular biology*, 161(2), 269-288.

## L

**Lagarde, N. (2014).** Méthodes de criblage virtuel *in silico* : importance de l'évaluation et application à la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'interleukine 6 (Doctoral dissertation, Paris, CNAM).

**Leach, A. R., Shoichet, B. K., & Peishoff, C. E. (2006).** Prediction of protein– ligand interactions. Docking and scoring: successes and gaps. *Journal of medicinal chemistry*, 49(20), 5851-5855.

## M

**Mansouri, L. (2012).** Connaissances et perceptions de la notion de facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients en médecine générale (Doctoral dissertation, Thèse d'état de Docteur en Médecine de l'Université Paris Didero).

**Martz, F. (2014).** Développement d'une nouvelle méthode de docking basée sur les mécanismes enzymatiques et guidée par des groupes prosthétiques (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI).

**Mermillod, P., & Marchal, R. (1999).** Oocyte of domestic mammals: a model for the study of *in vitro* maturation. *Contraception, Fertility, Sexualite* (1992), 27(6), 440-448.

**Messner, C. B., Demichev, V., Wendisch, D., Michalick, L., White, M., Freiwald, A., ... & Ralser, M. (2020).** Ultra-high-throughput clinical proteomics reveals classifiers of COVID-19 infection. *Cell systems*, 11(1), 11-24.

**McGann, M. (2011).** FRED pose prediction and virtual screening accuracy. *Journal of chemical information and modeling*, 51(3), 578-596.

**Mohan, V., Gibbs, A. C., Cummings, M. D., Jaeger, E. P., & DesJarlais, R. L. (2005).** Docking: successes and challenges. *Current pharmaceutical design*, 11(3), 323-333.

**Moulin, M., Coquerel, A., (1998).** *Pharmacologie Connaissance et pratique*. 2e éd. Paris : MASSON Editions, 109-132.

**Miteva, M. A., Lee, W. H., Montes, M. O., & Villoutreix, B. O. (2005).** Fast structure-based virtual ligand screening combining FRED, DOCK, and Surflex. *Journal of medicinal chemistry*, 48(19), 6012-6022.

**Muller-Bolla, M., Bourgeois, D., & Sixou, M. (2009).** *L'épidémiologie clinique : dans la pratique quotidienne du chirurgien-dentiste*. Wolters Kluwer France.

## N

**Nkounkou-Loumpangou, C., Binimbi-Massengo, A., Nzonzi, J., Ouamba, J. M., Abena, A. A., & Diatewa, M. (2005).** Inventaire des plantes médicinales utilisées dans le traitement de l'infertilité féminine à Brazzaville. *Phytothérapie*, 3(6), 252-259.

**Nourry, S. (2017).** La cardiotoxicité des candidats médicaments : méthodes d'évaluation préclinique en pharmacologie de sécurité (Doctoral dissertation).

## O

**In, O. E. C. D. (2007).** Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure--Activity Relationship [(Q) SAR] Models, Series on Testing and Assessment. Paris, 69, 154.

**Olson, H., Betton, G., Robinson, D., Thomas, K., Monro, A., Kolaja, G., ... & Heller, A. (2000).** Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 32(1), 56-67.

## P

**Pachoulide, C. (2021).** Les méthodes *in silico* dans la recherche pharmaceutique : exemple d'application pour l'étude pharmacocinétique post-autorisation de mise sur le marché des  $\beta$ -bloquants utilisés pour le traitement du glaucome (Doctoral dissertation).

**Polnski, J (2009).** receptor dependent multidimensional QSAR for modeling drug-receptor. *Current medicinal chemistry*.

## R

**Ramstein, G. (2012).** Application de techniques de fouille de données en Bio-informatique (Doctoral dissertation, Université de Nantes).

**Rognan, D., & Bonnet, P. (2014).** Les chimiothèques et le criblage virtuel. *Médecine /sciences*, 30(12), 1152-1160.

**Russell, J. B. (1999).** Immature oocyte retrieval with *in-vitro* oocyte maturation. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 11(3), 289-296.

## S

**Safa, H. O. U. A. M. D. I., & Rayane, K. E. B. B. A. B. I. (2021).** Prédiction de nouveaux agents Antiangiogéniques à l'aide d'un criblage virtuel basé sur la structure de la cible (Doctoral dissertation, university center of abdalhafid boussouf-MILA).

**Schneider, G. (2005).** Chemoinformatics. Concepts, Methods, and Tools for Drug Discovery. Herausgegeben von Jürgen Bajorath .

**Shu, T., Ning, W., Wu, D., Xu, J., Han, Q., Huang, M., ... & Zhou, X. (2020).** Plasma proteomics identify biomarkers and pathogenesis of COVID-19. *Immunity*, 53(5), 1108-1122.

**Sommet, A., Bagheri, H., & Montastruc, J. L. (2007).** De la pharmacovigilance à la gestion des risques. *La Lettre du pharmacologue*, 21(1-2), 26-31.

**Šrejber, M., Navrátilová, V., Paloncýová, M., Bazgier, V., Berka, K., Anzenbacher, P., & Otyepka, M. (2018).** Membrane-attached mammalian cytochromes P450: An overview of the membrane's effects on structure, drug binding, and interactions with redox partners. *Journal of inorganic biochemistry*, 183, 117-136.

## T

**Telefo, P. B., Lemfack, M. C., Bayala, B., Lienou, L. L., Goka, C. S., Yemele, M. D., ... & Moundipa, F. P. (2012).** Enquête ethnopharmacologique des plantes utilisées dans le traitement de l'infertilité féminine dans les localités de Fossong-Wentcheng et Foto, Cameroun. *Phytotherapie*, 10(1), 25-34.

**Thangavelu, K., Chong, Q. Y., Low, B. C., & Sivaraman, J. (2014).** Structural basis for the active site inhibition mechanism of human kidney-type glutaminase (KGA). *Scientific reports*, 4(1), 1-7.

**Tregouet, D. A., König, I. R., Erdmann, J., Munteanu, A., Braund, P. S., Hall, A. S., ... & Samani, N. J. (2009).** Genome-wide haplotype association study identifies the SLC22A3-LPAL2-LPA gene cluster as a risk locus for coronary artery disease. *Nature genetics*, 41(3), 283-285.

**Tropsha, A., Gramatica, P., & Gombar, V. K. (2003).** The importance of being earnest: validation is the absolute essential for successful application and interpretation of QSPR models. *QSAR & Combinatorial Science*, 22(1), 69-77.



**Trunet, P. (1986).** Pharmacovigilance industrielle Notification spontanée : recueil, enquête. La Revue de Médecine Interne, 7, 35-40.

## V

**Vogt, A. D., & Di Cera, E. (2013).** Conformational selection is a dominant mechanism of ligand binding. Biochemistry, 52(34), 5723-5729.

**Vial, T. (2016).** Pharmacovigilance française : missions, organisation et perspectives. Therapies, 71(2), 135-142.

**Vinti, H., Chichmanian, R. M., Fournier, J. P., Pesce, A., Taillan, B., Fuzibet, J. G., ... & Dujardin, P. (1989).** Accidents systémiques des beta-bloquants en collyres : à propos de six observations. La Revue de médecine interne, 10(1), 41-44.

## W

**Wermuth, C. G., Ganellin, C. R., Lindberg, P., & Mitscher, L. A. (1998).** Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998). Pure and Applied Chemistry, 70(5), 1129-1143.

**Wolber, G., & Langer, T. (2005).** LigandScout: 3-D pharmacophores derived from protein-bound ligands and their use as virtual screening filters. Journal of chemical information and modeling, 45(1), 160-169.

## X

**Xu, J. J., Henstock, P. V., Dunn, M. C., Smith, A. R., Chabot, J. R., & de Graaf, D. (2008).** Cellular imaging predictions of clinical drug-induced liver injury. Toxicological sciences, 105(1), 97-105.

## Y

**Yang, L., & Agarwal, P. (2011).** Systematic drug repositioning based on clinical side-effects. PloS one, 6(12), e28025.

**Zhao, M., Li, Z., Peng, L., Tang, Y. R., Wang, C., Zhang, Z., & Peng, S. (2007).** Novel 1-oxy-2-substitutedphenyl-4, 4, 5, 5-tetramethylimidazolines: synthesis, selectively analgesic action, and QSAR analysis. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(8), 2815-2826.



Présenté par :

Cherid Fella

Cheraitia Nessilia

Encadrante :

Dr. Boulassel.A

### Thème

Rôle des méthodes *in Silico*, *in Vitro* et *in Omic* dans l'évaluation de la pharmacovigilance des médicaments

### Résumé :

La pharmacovigilance est la science de la pharmacologie liée à la prévention des effets indésirables d'un produit pharmaceutique et vise à améliorer les soins et la sécurité des patients et à faire progresser la santé publique et la sécurité communautaire en ce qui concerne l'utilisation de traitements médicamenteux. Pour assurer la sécurité des patients lors d'études cliniques ou la commercialisation de médicament, la toxicologie a bénéficié ces dernières années du développement de nouvelles connaissances, qu'elles soient scientifiques, techniques ou bio- informatiques, grâce au développement de modèles empiriques *in silico*, *in vitro* et *in omic*. Ces modèles contribuent grandement à prédire et détecter les effets secondaires des médicaments observables sur le corps humain.

Aujourd'hui, ces trois méthodes contribuent à évaluer la sécurité des médicaments pour les organes du corps tels que le cœur et les yeux, et elles peuvent également être un traitement dans certaines maladies telles que le traitement de l'infertilité par la fécondation *in vitro*.

**Mots clés:** pharmacovigilance, médicaments, *in silico*, *in vitro*, *in omic*, AMM.

### Abstract:

Pharmacovigilance is the science of pharmacology related to the prevention of adverse drug reactions and aims to improve patient care and safety and to advance public health and community safety with respect to the use of drug therapies. To ensure patient safety in clinical trials or as a thrill, toxicology has benefited in recent years from the development of new knowledge, whether scientific, technical or bioinformatics, through the development of empirical models *in silico*, *in vitro* and *in omic*. These models contribute greatly to the prediction and detection of observable drug side effects in the human body.

Today, these three methods help to assess the safety of drugs for body organs such as the heart and eyes, and they can also be a treatment in certain diseases such as the treatment of infertility through *in vitro* fertilization.

**Key words:** pharmacovigilance, medications, *in silico*, *in vitro*, *in omic*, marketing authorization.

### ملخص

التيقظ الدوائي هو علم الصيدلة المتعلق بالوقاية من الآثار الضارة لمنتجات صيدلاني ويهدف إلى تحسين رعاية المرضى وسلامتهم وتعزيز الصحة العامة وسلامة المجتمع فيما يتعلق باستخدام العلاجات الدوائية ، لضمان سلامة المرضى أثناء الدراسات السريرية .، استفاد علم السموم في السنوات الأخيرة من تطوير المعرفة الجديدة، سواء كانت علمية أو تقنية أو معلوماتية حيوية، وذلك بفضل تطوير النماذج التجريبية في السيليكو في المختبر وفي الاميك التي تساهم بشكل كبير في التنبؤ واكتشاف الآثار الجانبية للأدوية التي يمكن ملاحظتها على جسم الانسان.

اليوم تساهم هذه الطرق الثلاثة في تقييم سلامة الادوية لأعضاء الجسم كالقلب والعين كما يمكن ان تكون علاج في بعض الامراض مثل علاج العقم عن طريق الاخصاب في المختبر.

**الكلمات المفتاحية:** اليقظة الدوائية، الادوية، في السيليكو، في المختبر، في الاميك، ترخيص التسويق.