الجـــمـــهوريـــــة الجزائريـــة الديمقـــــراطيـــة الشـــعـــبية

**République Algérienne Démocratique et Populaire**

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SÉTIF 1**

***FACULTÉ DE MÉDECINE***

***DÉPARTEMENT DE PHARMACIE***

**Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du**

**diplôme de docteur en pharmacie**

Thème

# Effets secondaires indésirables des médicaments : Analyse des facteurs chimiques et biologiques

**Soutenu publiquement le : 29 juin 2025**

**Présenté et soutenu par** :

- Adrar Asma
- Morsi Imene
- Nedjai Rima

**Encadrante** : D[r]. ALLEL Lynda

**Jury d'évaluation :**

| | | |
|---|---|---|
| **Président du jury** : | P[r]. ZOUAI Foued | Professeur en Génie des Procédés |
| **Examinateurs** : | P[r]. MOKHNANE Ahmed Mostefa | MCB en Chimie Thérapeutique |
| **Examinateurs** : | D[r]. REDOUANE Hibat Errahmane | Maitre-assistante en Toxicologie |

**Année Universitaire 2024/2025**

# RESUME

Les effets indésirables médicamenteux (EIM) constituent aujourd'hui un défi majeur en santé publique, tant par leur fréquence que par leur gravité et leur caractère parfois imprévisible. Comprendre les mécanismes sous-jacents à leur survenue est essentiel pour mieux les prévenir et les gérer.

Ce travail explore les multiples facteurs impliqués dans l'apparition des EIM, en distinguant les facteurs liés aux propriétés chimiques du médicament à savoir l'affinité, la sélectivité, la structure chimique, la formation de métabolites réactifs des facteurs biologiques propres au patient, tels que l'âge, le sexe, le microbiote, l'état physiologique ou encore les variations génétiques.

Dans cette quête de sécurité pharmacologique, les outils bio-informatiques jouent un rôle de plus en plus central. Les approches in silico, notamment les modèles QSAR, la modélisation des pharmacophores et le docking moléculaire, permettent d'anticiper les propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques des molécules en développement.

Enfin, plusieurs stratégies émergent pour réduire l'incidence des EIM : l'individualisation des traitements, la modulation du microbiote et l'intégration de la pharmacogénomique, qui ouvre la voie à des thérapies adaptées aux profils génétiques des patients. Ces approches convergent vers un modèle de traitement plus personnalisé, où la sécurité et l'efficacité des médicaments reposent sur une vision globale et multidisciplinaire.

**Mots-clés** : Effets indésirables, propriétés chimiques, facteurs biologiques, approche in silico, pharmacogénomique.

# SUMMARY

Adverse drug reactions (ADRs) represent a major public health challenge today, due to their frequency, severity, and sometimes unpredictable nature. Understanding the underlying mechanisms of their occurrence is essential for better prevention and management.

This study explores the various factors involved in ADRs, distinguishing those related to the intrinsic properties of the drug—such as affinity, selectivity, chemical structure, and the formation of reactive metabolites—from patient-specific factors, including age, sex, microbiota, physiological state, and genetic variations.

In the pursuit of pharmacological safety, bioinformatics tools are playing an increasingly central role. *In silico* approaches, particularly QSAR models, pharmacophore modeling, and molecular docking, enable the prediction of pharmacokinetic and toxicological properties of developing molecules. These technologies make it possible to identify risks early and optimize drug candidate design from the preclinical stages.

Finally, several strategies are emerging to reduce the incidence of ADRs: personalized treatments, microbiota modulation, and the integration of pharmacogenomics, which paves the way for therapies tailored to patients' genetic profiles. These approaches converge toward a more personalized medicine model, where drug safety and efficacy rely on a global and multidisciplinary vision.



**Keywords:** Adverse effects, chemical factors, biological factors, structure-toxicity relationship, toxicophores, *silico* prediction, bioinformatics, pharmacogenomics.

## الملخص:

تُعدُّ الآثارُ الجانبيةُ للأدوية (الآثار غير المرغوبة) تحديًا كبيرًا في مجال الصحة العامة اليوم، وذلك بسبب تكرار حدوثها وخطورتها، وأيضًا بسبب طابعها غير المتوقع في بعض الأحيان. ويُعدُّ فهمُ الآليات التي تكمن وراء حدوثها أمرًا أساسيًا من أجل الوقاية منها بشكل أفضل وتحسين سبل التعامل معها.

يستعرض هذا العمل مختلف العوامل المتدخّلة في ظهور هذه الآثار، مميزًا بين العوامل المرتبطة بالخصائص الكيميائية للدواء مثل الألفة، والانتقائية، والبنية الكيميائية، وتشكّل المُستقلبات التفاعلية، والعوامل البيولوجية الخاصة بالمريض مثل السن، والجنس، والميكروبيوتا، والحالة الفسيولوجية، والتغيرات الجينية.

وفي هذا المسعى نحو أمان دوائي أكبر، تلعب الأدوات المعلوماتية الحيوية دورًا متزايدًا في الأهمية. إذ تتيح النماذج الحاسوبية — (in silico) مثل نماذج العلاقات الكمية بين البنية والنشاط(QSAR) ، ونمذجة الفارماكوفور، والالتحام الجزيئي — (moleculardocking) إمكانية التنبؤ بالخصائص الحركية الدوائية والسمّية للجزيئات قيد التطوير.

وأخيرًا، تظهر عدة استراتيجيات تهدف إلى تقليل حدوث الآثار الجانبية، من بينها: تفريد العلاجات، تعديل الميكروبيوتا، ودمج علم الجينوم الدوائي(pharmacogenomics) ، الذي يمهد الطريق لعلاجات متوافقة مع البصمة الجينية لكل مريض. وتتقاطع هذه المقاربات نحو نموذج علاجي أكثر تخصيصًا، ترتكز فيه سلامة وفعالية الأدوية على رؤية شاملة ومتعددة التخصصات.



**الكلمات المفتاحية:**آثار جانبية، خصائص كيميائية، عوامل بيولوجية، مقاربة حاسوبية، علم الجينوم الدوائي.