



Année Universitaire : 2015-2016

**Master Sciences et Techniques : CMBA
Chimie des Molécules Bio Actives**



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES
Pour l'Obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

**Les Effets Indésirables Endocriniens des Médicaments et
la Relation Structure-Activité**

Présenté par:

TOUTI Sakina

Encadré par:

- Pr. Y.KHABBAL
- Pr. Y.KANDRI RODI

Soutenu Le 15 Juin 2016 devant le jury composé de:

- **Pr. A.BOUKIR**
- **Pr. A.BENTAMA**
- **Pr. Y.KHABBAL**
- **Pr. Y.KANDRI RODI**

Remerciements

Avant tout, je remercie mon puissant dieu de m'avoir donné la force d'accomplir mes études.

J'ai le plaisir d'adresser mes vifs remerciements à :

Monsieur *Youssef KHABBAL* professeur et pharmacologue à la Faculté de Médecine-Fès, pour m'avoir accompagné pendant l'élaboration de ce travail.

J'ai eu l'honneur d'être encadré par lui, je suis et je serai toujours à l'écoute de ses conseils stimulants.

Docteur *Fadoua ABDELLAOUI MAAN*, j'ai essayé de tirer des leçons et profiter de ses expériences surtout dans le domaine de la pharmacovigilance.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon professeur Youssef KANDRI RODI. Je le remercie de m'avoir encadré, orienté, aidé et conseillé.

J'adresse mes sincères remerciements à mes professeurs et membres de jury:

Mr. Abdesselam BENTAMA et Mr. Abdellatif BOUKIR de leurs présences afin d'évaluer ce modeste travail.

Dédicace

Avec tout mon amour éternel et avec l'intensité de mes émotions, Je dédie ce travail à mon père, également à ma mère qui ont cru en moi, et ils n'ont jamais cessé de me soutenir.

Je n'oublierai jamais leurs sacrifices, leurs prières permanentes, ainsi que l'amour qu'ils m'ont offert depuis toujours.

Je leur remercie pour leur soutien moral et financier, ce qui m'a permis d'effectuer ce stage et d'élaborer ce modeste travail.

Je dédie aussi ce travail à toutes mes sœurs, mes frères, ainsi que mes amis qui représentent pour moi une source d'inspiration et de marche en avant.

Table de Matières:

Introduction Générale	1
Identification du problème	2
Démarche de recherche et objectif	2
Partie 1 : Présentation du lieu de stage	3
1. Fiche Technique du Centre Hospitalier Hassan II CHUFès	3
2. Fiche Historique de l'Unité de Pharmacovigilance.....	4
Partie 2 : Généralités sur les médicaments, propriétés chimiques, pharmacologiques et notions de pharmacovigilance	6
1. Médicament ?.....	7
2. La composition d'un médicament.....	7
a. Substance active ou principe actif:.....	7
b. Excipients.....	7
3. Appellations.....	5
4. Les propriétés pharmacologiques d'un médicament.....	8
Pharmacocinétique:.....	8
Pharmacodynamie :.....	8
5. Voies d'administration:.....	8
6. Notion de biodisponibilité.....	8
7. Notion de demi-vie d'un médicament.....	8
8. Propriétés physico-chimiques.....	8
a. La nature du principe actif.....	9
L'état de pureté.....	9
Le poids moléculaire.....	9
d. Liposolubilité.....	9
9. Liaison Molécule-Cible M-C.....	9
10. Principaux cibles médicamenteuses.....	9
11. Principales fonctions chimiques dans les molécules biologiquement actives.....	9
Fonction Hydroxy.....	9
Fonction Amino.....	10
Cycle aromatique.....	10
d. Double liaison C=C.....	10

e. Doubleliaison C=O.....	10
12. Effets indésirables.....	10
13. Effets indésirables endocriniens et système endocrinien.....	10
14. Classification des EIM.....	10
15. Balance Bénéfices/Risques.....	11
17. Pourquoi la PV?	11
18. Méthodes de PV.....	12
a. Lanotification spontanée :.....	12 b.
Lapharmaco-épidémiologie:.....	12 c.
Imputabilité :.....	12
19. Lanotification de PV peut conduire à.....	12
20. Qui doit/peut déclarer ?.....	12
21. Recherche d'imputabilité.....	12
a. Imputabilité intrinsèque:.....	12 b.
Imputabilité extrinsèque :.....	12

Partie 3 : Classification ATC des médicaments incriminés de la survenue des effets indésirables endocriniens.....

1. Gynécomastie	15
2. Hyperglycémie.....	22
3. Hypoglycémie.....	25
4. Hyperthyroïdie	27
5. Hypothyroïdie.....	28
6. Galactorrhée.....	30
7. Hirsutisme.....	32
8. Syndrome de Cushing.....	32
9. Aménorrhée.....	33
10. Insuffisance Surrénale (ISR):.....	34
11. Mélanodermie.....	36

Partie 4 : Recherche de la Relation Structure Chimique-Activité (RSA).....

1-Etude de RSA des Médicaments donnant la Gynécomastie:.....	38
Préambule	38
a. Classification chimique:.....	38
b. Structure de base commune entre la spironolactone et la testostérone énanthate.....	39

c. Etude de Relation RSA:	40.
Structure de base commune entre la Lamivudine et la Stavudine:	40
Etude de Relation RSA:	40
2-Etude de RSA des Médicaments donnant l'Hyperglycémie:	41
Classification chimique:	41
Structure de base commune entre l'Everolimus et le Tacrolimus:	41
Etude de Relation RSA:	42.
Structure de base commune entre Cortancyl et Oradexan:	42
3-Etude de RSA des Médicaments donnant l'Hypoglycémie:	42
a. Classification chimique:	42
4-Etude de RSA des Médicaments donnant l'Hyperthyroïdie:	43
Classification chimique:	43
5-Etude de RSA des Médicaments donnant l'Hypothyroïdie:	43
Classification chimique:	43
6-Etude de RSA des Médicaments donnant la Galactorrhée:	44
Classification chimique:	44
Structure de base commune entre l'Everolimus et le Tacrolimus:	44
Etude de Relation RSA:	44
7-Etude de RSA des Médicaments donnant l'Hirsutisme:	45
8-Etude de RSA des Médicaments donnant le Syndrome de Cushing :	45
Classification Chimique:	45
Structure de base commune entre la Prednisone et la dexaméthasone:	46
9-Etude de RSA des Médicaments donnant l'Aménorrhée:	46
Classification Chimique:	46
10-Etude de RSA des Médicaments donnant l'Insuffisance Surrénale:	46
Classification Chimique:	46
Structure de base commune entre Cortancyl, Aircort et Medrol:	47
Etude de Relation RSA:	47
Discussion:	48
Conclusion:	50
Bibliographie:	51

Introduction Générale

Il est bien connu qu'il n'existe pas de médicaments sans effets indésirables.

Les médicaments en tant que substances étrangères pour l'organisme, ils exercent des effets pharmacologiques, ils en résultent des effets thérapeutiques et aussi des effets indésirables non souhaités pouvant être des symptômes plus ou moins gênants ou des nouvelles maladies ainsi ils peuvent être de gravité graduelle allant de modérée, sévère jusqu'à grave [1].

Au sein du Centre Hospitalier Hassan II à Fès, une unité de pharmacovigilance a vu la lumière en 2007, elle est chargée du recueil des déclarations d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits de santé, la gestion et la prévention des risques [2].

En 2011, 520 notifications spontanées d'effets indésirables ont été répertoriés et 46 % des cas étaient graves[2] et autour du monde, les effets indésirables des médicaments sont la cause principale de décès : 10 000 décès par an en France, et 98 000 aux États-Unis [3].

Afin de bien gérer les effets indésirables médicamenteux et les éviter, des critères d'évaluation de ces effets sont mis en place, il y a la notification spontanée, les essais cliniques, Imputabilité [4], ainsi que l'étude de la relation qui peut exister entre la structure chimique d'une molécule bioactive d'un médicament et son activité pharmacologique (RSA), contribue énormément dans l'optimisation et le développement des médicaments [5].

Notre étude est menée dans le laboratoire de pharmacologie et exactement dans l'unité de pharmacovigilance, aborde un thème pharmaco-chimique sur les effets indésirables médicamenteux touchant le système endocrinien et qui ont été répertoriés au sein du Centre Hospitalier Hassan II de 2006 à 2015.

On a fait l'inventaire des médicaments imputés ou jugés d'être responsable de causer ces effets indésirables, puis on les a classés par classe chimique, thérapeutique et anatomique.

Ensuite, on a essayé de faire des corrélations entre les structures chimiques des médicaments et les propriétés biologiques.

Une fois la relation entre la structure chimique et l'activité biologique est établie, le chemin d'autres études est illuminé. Ceci a pour but le développement, la conception de nouveaux médicaments ainsi que dans l'évaluation des risques en toxicologie, la prévention et la gestion des effets indésirables.

Notre mémoire sera subdivisé en quatre parties :

La première partie contient des fiches historiques, descriptives du lieu de stage.

La deuxième partie traite tout ce qui concerne les médicaments : leurs compositions, leurs propriétés physico-chimiques et pharmacologiques, les effets indésirables, l'imputabilité ainsi que les notions de pharmacovigilance.

Dans la troisième partie nous mettrons l'accent pour chaque effet indésirable médicamenteux répertorié : la liste des médicaments incriminés, leurs classifications ATC : Anatomique, Thérapeutique, et Chimique ainsi que le nombre de patients répertoriés.

La quatrième partie concerne l'étude de la relation entre la structure chimique des substances actives imputées de donner un tel ou tel effet indésirable endocrinien et l'activité pharmacologique puis la discussion des résultats déduits.

Identification du problème

Le dénombrement des effets indésirables endocriniens des médicaments qui ont été répertoriés au sein du Centre Hospitalier Hassan II, a fourni cinquante huit cas de pathologies endocriniennes médicamenteuses et voici les différents EIM trouvés : Gynécomastie-Galactorrhée-Aménorrhée-Hirsutisme-Mélanodermie-Hyperglycémie-Hypoglycémie-Hyperthyroïdie-Hypothyroïdie-Syndrome de Cushing-Insuffisance rénale.

Démarche de recherche et objectif

Notre étude menée est de type descriptif et analytique, portant sur les dossiers des patients ayant développés une pathologie endocrinienne iatrogène. Et concerne les cas enregistrés et notifiés dans le centre de Pharmacovigilance de 2006 à 2015.

L'objectif souligné pour ce mémoire est l'étude de la relation qui peut exister entre les propriétés pharmacologiques et la structure chimique pour un ensemble de médicaments et les patients concernés par cette étude ont consulté ou ont été hospitalisés au sein de CHU Fès.

Pour y arriver à notre objectif, on a fait l'inventaire des substances actives incriminées de la survenue des effets indésirables répertoriés, les classer par classification ATC, puis analyser la structure chimique du principe actif et l'activité pharmacologique responsable de l'effet thérapeutique et aussi de l'effet indésirable résultant.

L'établissement de la relation RSA pour une série de médicaments est une étape très importante et initiative dans le développement des médicaments, la prévention et la gestion des effets indésirables médicamenteux.

Partie 1 :
Présentation du lieu de stage

1. Fiche Technique du Centre Hospitalier Hassan II CHU Fès : Le

centre hospitalier universitaire Hassan II est un établissement public, il a pour missions principales : les soins médicaux et la participation à la l'enseignement clinique universitaire et post-universitaire médical et pharmaceutique.

Parmi les objectifs soulignés par ce centre hospitalier, le développement des activités d'un système pharmacovigilance active et efficace [6]. : Tableau 1

Date de création	Août 2001
Date de mise en service	Août 2002
Statut du CHU	Etablissement public doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière.
Lieu d'implantation	La Wilaya de Fès.
Les missions	-Dispenser les soins médicaux ; -Effectuer des travaux de recherche médicale, dans le strict respect de l'intégrité physique et morale et de la dignité des malades ; -Participer à l'enseignement clinique universitaire et postuniversitaire médical et pharmaceutique et à la formation du personnel para-médical ; -Concourir à la réalisation des objectifs fixés en matière de santé publique par l'Etat.
Structures	Hôpital des Spécialités; Hôpital Mère et Enfant; Hôpital d'Oncologie et de Médecine Nucléaire; Hôpital OMAR DRISSI; Hôpital IBN AL HASSAN.

2. Fiche Historique d'Unité de Pharmacovigilance:

Notre stage de fin d'études a été réalisé au service de Pharmacologie, celui-ci comporte une unité de pharmacovigilance.

La création de cette unité au sein de CHU a pour objet le recueil des déclarations d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits de santé [mentionnés à l'article L.5121-1 du Code de la Santé Publique], l'intervention, la gestion des risques et aussi la prévention [2].

Voici les différentes étapes chronologiques l'activité de pharmacovigilance [2]:

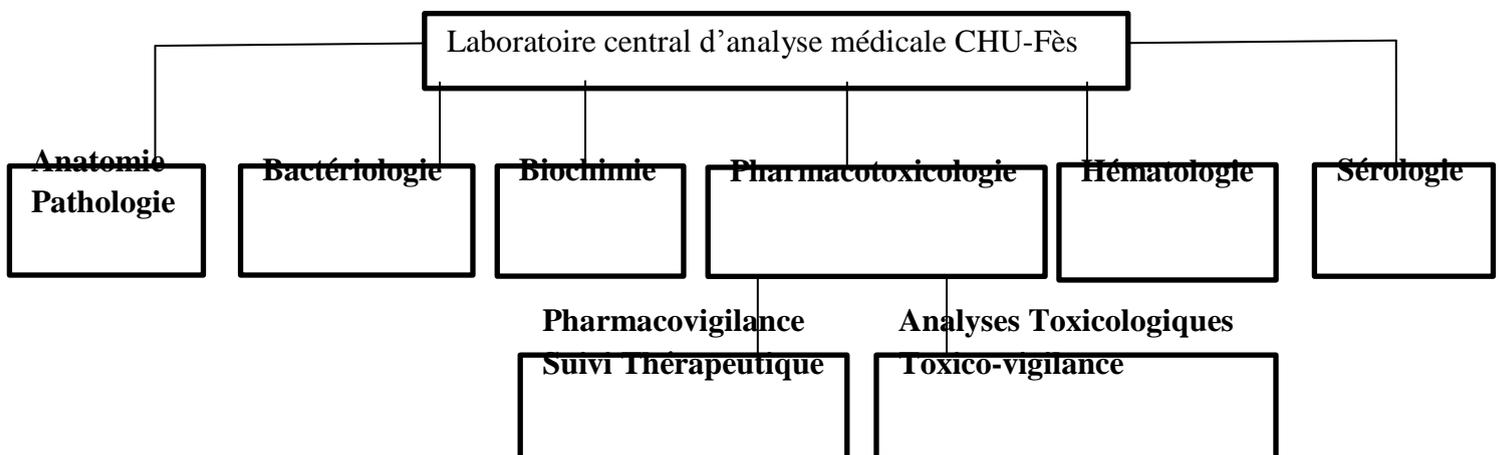
*Mai 2007 : Présentation du projet de création d'un système local de pharmacovigilance avec une vision futuriste et solide et validation du projet par le comité des médicaments et des dispositifs médicaux du CHU Hassan II.

*Juillet 2007 : En respectant les bonnes pratiques de pharmacovigilance, une fiche de notification interne a été réalisée.

*Janvier 2008 : Création de la commission de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie de Fès (CPPEF).

*Mai 2008 : Premier bulletin d'information sur le médicament et la pharmacovigilance a été publié comportant nécessairement les actualités relatives aux médicaments et aux effets indésirables à l'échelle nationale et internationale.

Et voici l'organigramme de l'unité de Pharmacotoxicologie de CHU Hassan II-Fès :



Partie 2 :

**Généralités sur les médicaments, propriétés chimiques,
pharmacologiques et notions de pharmacovigilance**

1. Définition d'un médicament ?

-C'est un mélange de nombreuses espèces chimiques synthétisées ou naturelles. Il contient un ou plusieurs principes actifs et des excipients [7].

-Il se présente sous une forme qu'on appelle galénique (comprimé, poudre, sirop, etc.)

-Selon l'article L.5111-1 du Code de la santé publique, le médicament est défini comme toute substance possédant des propriétés curatives ou préventives pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal, en vue de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

2. La composition d'un médicament

Un médicament est composé de :

a. Substance active ou principe actif :

C'est la partie efficace contre une maladie, Elle est responsable de prévenir ou traiter une maladie [8]. De point de vue composition, le principe actif est un assemblage d'atomes de carbone, d'hydrogène, d'azote ou d'oxygène. Sa préparation se fait par synthèse chimique ou par semi synthèse à partir de substances naturelles et aussi par les biotechnologies [9].

N.B : La plupart du temps, le principe actif est en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients.

b. Excipients

Un excipient est dépourvu d'effet thérapeutique et désigne toute espèce chimique présente dans la composition du médicament autre que le principe actif [10].

Il permet de présenter le médicament sous une forme adaptée pour la voie d'administration souhaitée, et aussi modifier le goût et l'odeur du médicament.

Les excipients sont classés selon le rôle qu'ils sont destinés à jouer dans la formulation résultante [11]: Diluants (ex : le lactose), désintégrants(ex : glycolate d'amidon sodique),liants (ex : PVP, HPMC), lubrifiants (ex : stéarate de magnésium), agents de glissement (ex : Si colloïdal) et bien d'autres.

3. Appellations

Chaque médicament possède deux appellations :

-le nom donné par sa marque ou son laboratoire pharmaceutique,

-la DCI, Dénomination commune internationale, qui précise le principe actif présent dans le médicament [12].

4. Les propriétés pharmacologiques d'un médicament

La pharmacologie d'un médicament comprend deux volets : la pharmacocinétique d'une part, et la pharmacodynamie d'autre part.

a. Pharmacocinétique :

Correspond au devenir du médicament dans l'organisme, et comprend quatre phases désignées parfois pas ADME [13]:-Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination.

b. Pharmacodynamie :

Correspond à l'étude de l'action des principes actifs des substances médicamenteuses sur le corps humain [13].

5. Voies d'administration

Il y a différents voies d'administration du médicament: Voie orale, parentérale, digestive, in situ et bien d'autres.

Selon la voie d'administration, les concentrations de substance dans le sang en fonction du temps sont différentes, d'où vient la notion de biodisponibilité [14].

6. Notion de biodisponibilité

La biodisponibilité d'un médicament est définie comme étant la fraction de la dose administrée qui atteint la circulation systémique.

La voie d'administration intraveineuse est la référence, du fait que toute la dose administrée atteint la circulation générale avec une biodisponibilité de 100% [15].

7. Notion de demi-vie d'un médicament

La demi-vie d'un médicament est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique d'un médicament diminue de moitié [16].

Il est considéré que la quasi-totalité des médicaments sont éliminés au bout de 7 demi-vies.
 $7 t_{1/2} = 99 \%$ dose éliminée [17].

8. Propriétés physico-chimiques

A savoir que le passage du médicament à travers les membranes cellulaires afin d'exercer son effet thérapeutique est conditionné par les propriétés physico-chimiques de ce dernier.

La membrane plasmique des cellules est constituée d'une double couche phospholipidique avec leurs chaînes hydrocarbonées hydrophobes orientées vers l'extérieur, on trouve aussi des protéines intrinsèques (enzymes, récepteurs, canaux) [18].

Parmi ces propriétés, on trouve principalement :

a. L'origine du principe actif

Le principe actif peut être de d'origine de règne laboratoire ou d'origine de biotechnologies [19].

b. Le poids moléculaire :

La plupart des médicaments ont un faible poids moléculaire. Plus le poids moléculaire du médicament est élevé, plus la vitesse d'absorption par les membranes est faible [20].

c. Liposolubilité :

C'est l'aptitude d'une molécule à se solubiliser dans les membranes cellulaires qui sont de nature lipidique.

Les substances qui réussissent à faire le passage de ces membranes, sont de nature lipophile, peu ionisé. Au contraire, les substances très ionisés (très polaires), passent peu ou pas dans les membranes lipidiques [21].

9. Liaison Molécule-Cible M-C:

Afin qu'une molécule biologiquement active d'un médicament assure une activité pharmacologique ou un effet thérapeutique, il doit y avoir ancrage de cette molécule au sein du site d'action. Ceci se fait par l'établissement d'une liaison M-C [22].

Ces liaisons peuvent être de type Van der waals, électrostatique (liaison hydrogène), hydrophobe et aussi covalente [22].

L'établissement de liaisons covalentes ou la mise en jeu d'interactions de faible énergie, jouent un rôle capital dans le métabolisme, la biosynthèse, la biodégradation des produits endogènes, et la biotransformation des médicaments [22].

10. Principaux cibles médicamenteux

-Récepteurs R : sont des protéines membranaires ou intracellulaires à titre d'exemple : les Récepteurs nicotiques et les Récepteurs GABA.

-Canaux ioniques : les canaux et les canaux .

-Enzymes et autres cibles.

11. Principales fonctions chimiques dans les molécules biologiquement actives :

a. Fonction Hydroxy :

Le proton du groupe hydroxy participe à la formation de liaisons hydrogènes L.H entre la molécule active et sa cible.

Ce groupe peut se transformer facilement en éther méthylique ou ester méthylique, ceci fait affaiblir les liaisons M-C [23].

b. Fonction Amino :

Les amines eux aussi participent à la formation de L.H et la transformation de l'amine en amide permet de diminuer la disponibilité du paire électronique de l'azote et l'empêcher de fixer un proton ou former une L.H [24].

c. Cycle aromatique :

Participe à des interactions de type Vander waals et sa réduction en cyclohexane rend la liaison M-C défavorable [25].

d. Double liaison C=C :

Implique des interactions type Vander waals et l'hydrogénation de celle-ci affaiblira la liaison M-C si les groupes alkyles de l'alcane sont volumineux [25].

e. Double liaison C=O :

Implique les interactions type dipôle -dipôle et les L.H et la réduction en alcool change complètement les propriétés stéréochimiques. Ceci aboutit à l'affaiblissement des L.H [25].

12. Effets indésirables : EI

L'OMS a défini en 1972, l'EI médicamenteux comme étant :

[Une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique.]

Chaque médicament peut entraîner un ou plusieurs EI qui sont généralement mineurs par rapport aux bénéfices apportés par le traitement [26].

13. Effets indésirables endocriniens et système endocrinien :

La respiration, la reproduction, la production d'énergie, la digestion, l'excrétion et la pensée, etc, toutes ces multiples fonctions sont accomplies par les organismes vivants et coordonnées sous le contrôle du système nerveux et du système endocrinien.

Le système endocrinien est représenté par six glandes, qui sont responsable de sécréter des hormones que le sang transporte aux cellules où ils exercent leur action [27]:

L'hypophyse, la thyroïde, les parathyroïdes, les glandes surrénales, le pancréas et les gonades [hormones sexuelles femelle et mâle] [28].

Un EI endocrinien est une affection endocrinienne qui peut se manifester suite à une prise médicamenteuse, sous la forme de pathologie endocrinienne.

14. Classification des EI

L'OMS a distingué traditionnellement cinq classifications des EIM : selon leur fréquence, leur nature, leur mécanisme de survenue, leur prévisibilité et leur gravité.

Aussi, les EIM peuvent être classifiés en fonction du degré de certitude de la relation entre la prise de médicament et l'EI. Cette classification est basée sur 4 aspects [29]:

1- la relation temporelle entre la survenue de l'EI et la prise médicamenteuse.

2- la présence ou l'absence de pathologie associée pouvant expliquer l'EI.

3- l'effet de l'arrêt du médicament sur l'EI (l'effet du "déchallenge").

4- l'effet de la reprise du médicament sur l'EI (l'effet du "rechallenge").

L'analyse de ces 4 aspects permet de classer les EI selon certains degrés de certitude :

L'EI certain, l'EI probable et l'EI possible.

15. Balance : Bénéfices/Risques

Chaque médicament est déterminé par son rapport bénéfice/risque et avant la mise des médicaments sur le marché, ils doivent être testés [notion de Pharmacovigilance].

La qualité, la sécurité et l'efficacité de chaque médicament sont évaluées en fonction de l'amélioration de santé que peut apporter un médicament donné et les risques qu'il comporte [30].

En cas de maladie grave, un médicament efficace est acceptable même s'il entraîne des effets indésirables et c'est le cas des médicaments anticancéreux qui détruisent les cellules pathologiques mais également normales.

16. Pharmacovigilance (PV)

-La PV est née dans les années 70 à la suite du scandale du Thalidomide et grâce à elle plusieurs médicaments ont été retirés du marché à l'échelle internationale.

La PV a pour objet : la surveillance du risque d'effet indésirable. Ce qui permet : L'identification, l'évaluation et aussi la prévention du risque résultant de l'utilisation des produits à finalité sanitaire à usage humain [26].

-La notification aux Centres Internationaux de PV se fait grâce au logiciel Vigiflow: C'est un outil fiable et rapide permettant de notifier les EI dans les plus brefs délais.

17. Pourquoi la PV?

Pour démontrer une activité thérapeutique, des essais cliniques sont faits, mais ils ne permettent pas de détecter tous les EI:

- Population non représentative.

-Etudes s'adressent qu'à un nombre restreint de sujets [quelques centaines de personnes] et le plus souvent dans des conditions privilégiées : milieu hospitalier, minimum d'associations médicamenteuses ou d'utilisation chez les sujets à risque.

- Etudes trop courtes pour détecter les effets rares, tardifs, résultant d'interactions avec d'autres produits ou ne touchant que certains malades à risque [31].

18. Méthodes de PV :

a. La notification spontanée :

Rendue obligatoire par l'article R5144-19 du Code de la Santé Publique, la notification spontanée est la base du système national de pharmacovigilance.

-La standardisation des notifications facilite la recherche d'imputabilité = degré de causalité entre l'événement constaté et la prise du médicament [32].

b. La pharmaco-épidémiologie :

En complément des essais cliniques et de la notification spontanée, les méthodes pharmaco-épidémiologiques permettent d'évaluer l'efficacité, le risque d'un médicament à l'échelle de la population [32].

c. L'imputabilité :

C'est une démarche de type probabiliste et consiste à apprécier le lien de causalité possible pour chaque médicament.

19. Qui doit/peut déclarer ?

Les personnes qui sont dans l'obligation légale de déclarer les EI inattendus ou graves aux centres de PV sont: les patients traités par ce médicament, les médecins, les pharmaciens, les sages-femmes et les chirurgiens dentistes [32].

N.B : Des mesures peuvent être prises suite à la notification de l'EI, à titre d'exemple [31]:

-retirer le médicament du marché

-mettre en œuvre une enquête pharmaco-épidémiologique pour confirmer la relation causale entre un effet indésirable et un médicament.

20. Recherche d'imputabilité

****Imputabilité intrinsèque :**

basée sur l'étude du cas clinique et repose sur l'analyse de critères chronologiques et sémiologiques [33].

❖ Critères chronologiques

Basés sur : le délai entre la prise du médicament et la survenue d'un EI, l'évolution de l'effet à l'arrêt du traitement et la réadministration du médicament incriminé. Et l'étude de ces critères aboutis à la réalisation d'une table de décision, dont un score de chronologie est déduit [33].

❖ Critères sémiologiques

Basés sur : la Sémiologie clinique ou paraclinique évocatrice du rôle du médicament, les Facteurs favorisants et les résultats d'examen complémentaire spécifique fiable du couple EI/médicament ou réponse à un antidote et aussi autres causes non médicamenteuses [33].

Un score de sémiologie est déduit, puis le score chronologique et sémiologique sont combinés afin de déterminer le degré d'imputabilité intrinsèque [33].

****Imputabilité extrinsèque :** repose sur les connaissances bibliographiques des EI identiques attribués à un médicament donné [33].

Partie 3 :

**Classification ATC des médicaments incriminés de la
survenue des effets indésirables endocriniens**

L'étude menée au sein de l'unité de PV situé dans le CHU Fès, concerne les effets indésirables iatrogènes endocriniens et le dénombrement a fourni 58 patients au total, et 11 effets indésirables qui sont les suivants :

1. Gynécomastie

-La gynécomastie est l'augmentation excessive de la glande mammaire chez l'homme.

-Elle correspond à une hyperplasie uni ou bilatérale. Généralement elle est idiopathique; cependant, dans certains cas elle peut être en relation avec une production hormonale anormale (déséquilibre au niveau hormonal des androgènes*hormones sexuelles chez l'homme*/œstrogènes*hormones sexuelles chez la femme*), ou liée à la prise de certains médicaments [34].

N.B : A savoir que la glande mammaire existe chez l'homme normal, mais elle est de type infantile.

*Il faut savoir distinguer entre la gynécomastie et l'accumulation de graisse dans les seins.

***Nombre de patients répertoriés : 18**

***Liste des médicaments incriminés [imputés]:**

Aldactone, Androtardy, Aprovel, Dépakine, Efavirenz, Endoxan, Grisefulvine, Haloperidol, Hyperium, Stavudine, Lamivudine, Metronidazol, Nozinan, Tegretol, Thiazilix, Tranxene.

❖ Aldactone

Substance Active : Spironolactone

*La spironolactone est un diurétique épargneur de potassium, antagoniste de l'aldostérone.

*Les diurétiques agissent sur les reins afin de stimuler la production d'urine, libérant ainsi votre organisme de son excédent de sel et d'eau.

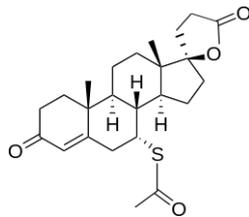
*L'aldostérone est une hormone minéralocorticoïde MR (une classe de stéroïde) sécrétée par les glandes corticosurrénales et agit grâce à un récepteur MR dont la fonction essentielle est la régulation de la balance hydro-sodée et en conséquence de la pression artérielle qui lui est liée [35].

*Une fois la spironolactone est absorbé par le corps, il bloque les récepteurs de l'aldostérone et le risque de morbidité et décès chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère est réduit [36].

Classe Thérapeutique : Antihypertenseur-Diurétique-Antagonistes de l'aldostérone.

Classe Anatomique : Système cardio-vasculaire

Structure Chimique de la Spironolactone: Figure 1



Classe Chimique : Prégnane

Les prégnanes (dérivés de stéroïde possèdent 21 atomes de carbone) sont des dérivés de 17-hydroxy ou méthyl-progesterone.

Il existe trois classes des prégnanes :

- les prégnènes (possèdent une double liaison ;exemples :la cortisone,l'hydrocortisone,la progestérone).
- les prégnadiènes (possèdent deux doubles liaisons ; exemple : la cyprotérone).
- Les prégnatriènes [37].

❖ Androtardyl

Substance Active : Testostérone énanthate

La testostérone est l'une des familles thérapeutiques des progestérones, obtenue par clivage (Hydrolyse) de la liaison ester de l'énanthate de testostérone [38].

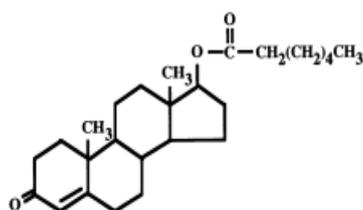
La liaison testostérone avec les récepteurs androgènes contribue à l'augmentation de la synthèse des protéines dans les cellules [38].

Classe Thérapeutique: Anabolisant-Androgène.

Classe Anatomique : Système Génito Urinaire et Hormones Sexuelles.

Structure chimique de l'énanthate testostérone : Figure 2

Testosterone Enanthate



Classe Chimique : Androstane-Prégnane

L'androstane est un noyau stéroïdien possédant 19 atomes de carbone. Il existe en deux isomères, le 5 α -androstane et le 5 β -androstane.

❖ Aprovel

Substance active : Irbésartan

*L'irbésartan appartient à la famille des médicaments appelés bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II. Il s'utilise pour abaisser la pression artérielle et ralentir l'évolution des troubles rénaux des personnes atteintes de diabète de type 2.

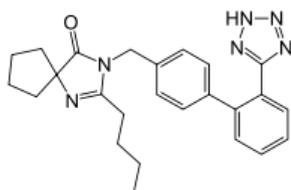
*L'angiotensine II est une substance chimique produite par le corps qui entraîne la constriction des vaisseaux sanguins.

*L'irbésartan bloque le système rénine-angiotensine, ceci ralentit la progression de la néphropathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 1 (Effet Néphroprotecteur), pourtant ce n'est pas le cas pour les patients hypertendus diabétiques de type 2 [39].

Classe Thérapeutique : Antihypertenseur-Antagonistes Angiotensines II.

Classification Anatomique : Système cardio-vasculaire.

Structure Chimique de l'irbésartan: Figure 3



Classe chimique: Tétrazole.

❖ Depakine :

Substance active : Valproate Sodique

*Le valproate sodique est un sel de l'acide valproïque.

*L'acide valproïque est un acide gras constitué de 8 atomes de carbone, à chaîne moyenne.

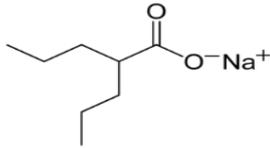
*De ce fait, il entre en compétition avec les acides gras pour le transport intracellulaire, et dû à sa structure chimique il est aussi utilisé pour le traitement des cancers [40].

*Le traitement par des médicaments psychotropes, conduit à l'élévation du taux de prolactine dans l'organisme, et ceci peut conduire à la Gynécomastie [41].

Classe Thérapeutique : Gabaergique-Antiépileptique.

Classe Anatomique : Système nerveux

Structure chimique du valproate Sodique : Figure 4



Classe chimique : Dérivé d'acides gras.

❖ Efavirenz :

Substance active: Efavirenz

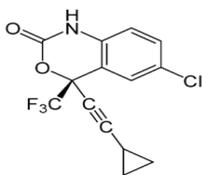
*C'est un médicament anti-VIH, il agit en inhibant l'action d'une enzyme appelée transcriptase inverse. De ce fait les cellules infectées par le VIH ralentissent ou cessent la production de nouveaux virus [42].

*Des cas de gynécomastie associés à l'utilisation de l'Éfavirenz ont été rapportés et l'incidence de sa survenue est grande.[43], à savoir que l'effet oestrogénique de l'Éfavirenz semble induire la gynécomastie médicamenteuse [44].

Classe Thérapeutique : Antirétroviral.

Classes anatomique : Anti-infectieux Génériques à Usage Systémique.

Structure chimique de l'Éfavirenz : Figure 5



Classe chimique : Dérivé halogéné-alcyne-cyclopropyl.

❖ Endoxan :

Substance active : Cyclophosphamide

C'est un agent alkylant chiral, commercialisé sous sa forme racémique [45].

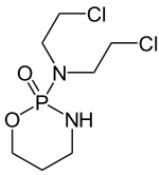
Il est de type oxazaphosphorine appartenant à la famille des moutardes azotées. Il exerce un effet anti-tumoral et agit en ajoutant des groupements alkyles à l'ADN, ce qui rend sa réplication impossible [46].

Le cyclophosphamide est l'un des agents alkylants qui sont classiquement incriminés d'entraîner la gynécomastie médicamenteuse [47].

Classe Thérapeutique: Antirhumatismal-Immunosuppresseur

Classe Anatomique : Antinéoplasiques et Immunomodulateurs.

Structure chimique du Cyclophosphamide : Figure 6



Classe Chimique: Agents alkylants-Moutardes à l'azote.

❖ Grisfuline

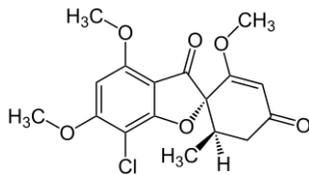
Substance active: Griséofulvine

C'est un antibiotique fongistatique dont le spectre d'activité est strictement limité aux dermatophytes [48]. Il est potentiellement associé à la gynécomastie [49].

Classe Thérapeutique : Antifongique.

Classe Anatomique : Médicaments Dermatologiques.

Structure chimique de la griséofulvine : Figure 7



Classe chimique: Benzofuranne.

❖ Haldol

Substance active : Halopéridol

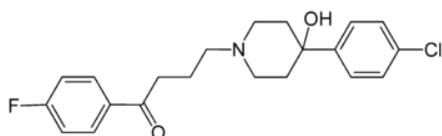
L'halopéridol est un antipsychotique de la famille des butyrophénones, il est utilisé souvent dans le traitement de la schizophrénie et les troubles psychiatriques [50].

Traditionnellement, la plupart des anti- psychotiques influencent la sécrétion d'hormones dans l'hypophyse .De ce fait, les récepteurs de la dopamine sont bloqués et le taux de prolactine dans le corps devient grand, ce qui peut donc induire à la gynécomastie [51].

Classe Thérapeutique: Neuroleptique-Antidopaminergique-Sédatif.

Classe Anatomique: Système Nerveux

Structure chimique de l'halopéridol : Figure 8



Classe Chimique: Butyrophénone

❖ Hyperium

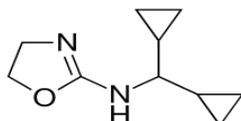
Substance active : Rilmenidine

La rilmenidine exerce une activité antihypertensive sur les pressions artérielles, et elle possède une grande sélectivité pour les récepteurs aux imidazolines [52].

Classe Thérapeutique: Antihypertenseur-Sédatif.

Classe Anatomique: Système Cardiovasculaire.

Structure chimique de la Rilmenidine : Figure 9



Classe chimique: Oxazoline

❖ Métronidazole :

Substance active : Métronidazole

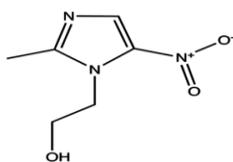
C'est une nitro-imidazole utilisée pour combattre les infections à bactéries anaérobies et parasitaires [53].

Les nitroimidazoles sont des imidazoles hétérocycliques possédant un groupement nitro, Par transfert d'un électron, le groupe nitro est converti en nitroso par réduction intracellulaire, cette forme réduite est cytotoxique et peut interagir avec la molécule d'ADN en inhibant sa synthèse. Ceci conduit à la dégradation de l'ADN et la mort cellulaire [54].

Classe Thérapeutique: Antiparasitaire-Antibiotique.

Classe anatomique : Anti-infectieux généraux à usage systémique.

Structure chimique du Métronidazole : Figure 10



Classe chimique : Nitro-imidazole.

❖ Nozinan :

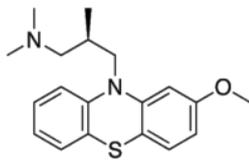
Substance active : Lévomépromazine

La Lévomépromazine est un analgésique et sédatif utilisé principalement comme antipsychotique [55].

Classe Thérapeutique : Antipsychotique.

Classe Anatomique: Système Nerveux.

Structure chimique de la Lévomépromazine : Figure 11



Classe chimique : Phénothiazine.

❖ Tegretol :

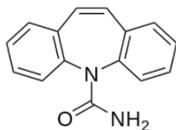
Substance active: Carbamazépine

Ce médicament est un psychorégulateur qualifié d'anticonvulsivant, utilisé pour traiter les troubles épileptiques ainsi que les troubles de l'humeur [56].

Classe Thérapeutique : Antiépileptique

Classe Anatomique : Système Nerveux

Structure chimique de la carbamazépine : Figure 12



Classe Chimique: Azépine

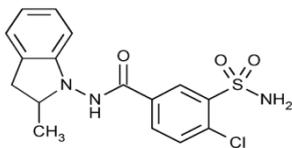
❖ Thiazilix

Substance active : Indapamide

C'est un diurétique sulfamidé, apparenté aux diurétiques thiazidiques [57] et les diurétiques ont en commun la propriété d'augmenter l'élimination du sodium et de l'eau par le rein [58].

Classe Thérapeutique: Antihypertenseur-Diurétique thiazidique.

Structure chimique de l'indapamide : Figure 13



Classe chimique : Dérivé de benzamide-Sulfonamide.

❖ Tranxene

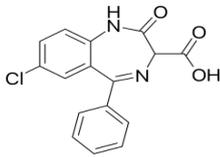
Substance active : clorazébate

Le clorazébate est une benzodiazépine, indiquée pour le traitement des troubles anxieux ou le soulagement à court terme de symptômes d'anxiété et sevrage de l'alcool [59].

Classe Thérapeutique : Antiépileptique-Hypnotique.

Classe Anatomique : Système Nerveux

Structure chimique du Clorazébate : Figure 14



Classe chimique : Benzodiazépine

❖ Lamivudine

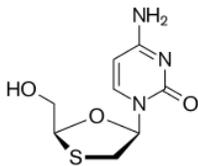
Substance active : Lamivudine

La lamivudine est un puissant inhibiteur nucléosidique actif sur le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) aussi que sur le Virus de l'Hépatite B [59].

Classe Thérapeutique : Antiviral Systémique

Classe Anatomique : Anti-infectieux Généraux à Usage Systémique.

Structure chimique de la Lamivudine : Figure 15



Classe chimique: Nucléoside-Pyrimidique

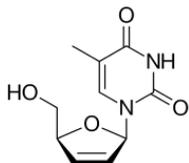
❖ Stavudine

Substance active: Stavudine.

Classe Thérapeutique : Antiviral Systémique

Classe Anatomique : Anti-infectieux Généraux à Usage Systémique.

Structure chimique de la Stavudine : Figure 16



Classe chimique: Nucléoside-Pyrimidique.

1. Hyperglycémie

*La glycémie ou taux de glucose se définit par la concentration du glucose dans le sang. Elle est considérée normale si elle est comprise entre 0,74 g/l et 1,06 g/l en état de jeun.

Le système de régulation de la glycémie est représenté par : l'insuline et le glucagon.

Lorsqu'il y a un manque de sécrétion d'insuline, le glucose ne peut pas servir de carburant aux cellules. Il s'accumule alors dans le sang et entraîne une augmentation du taux de sucre : c'est l'hyperglycémie [60].

***Nombre de patients répertoriés :** 7 cas

***Liste des médicaments incriminés :** Afinitor-Tacrolimus-Medizapan-Cortancyl-Cellcept-Oradexan.

❖ Afinitor

Substance active: Evérolimus

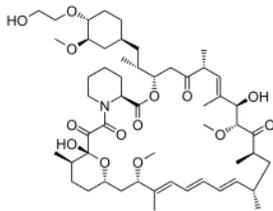
L'évérolimus est un immunosuppresseur, qui agit en inhibant de façon sélective une protéine baptisé mTOR.

mTOR est une sérine-thréonine kinase, responsable de stimuler la croissance et la prolifération des cellules tumorales [61].

Classes Thérapeutique: Immunosuppresseur-Inhibiteurs de protéine kinase.

Classe Anatomique : Antinéoplasiques et Immunomodulateurs.

Structure chimique de l'Evérolimus : Figure 17



Classe chimique : Macrolide.

Les macrolides sont réputés avoir un effet immunomodulateur et anti-inflammatoire.

❖ Cellcept

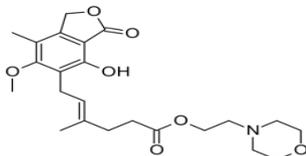
Substance active : Mycophénolate Mofétil.

Le mycophénolate mofétil est utilisé en association avec d'autres médicaments, il est indiqué pour la prévention du rejet de greffe d'organe [62].

ClasseThérapeutique: Immunosuppresseur.

Classe Anatomique : Antinéoplasiques et immunomodulateurs.

Structure chimique du Mycophénolate Mofétil : Figure 18



Classe chimique : Dérivé de morpholine (présentant la dualité nucléophile- basicité).

❖ Tacrolimus

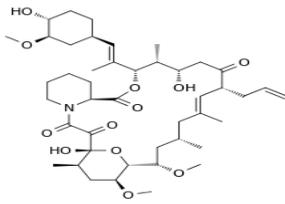
C'est est un macrolide du genre des lactones, utilisé principalement en transplantation d'organes pour la prévention du rejet des allogreffes et en dermatologie [63].

Classe chimique : Macrolide.

Classe Thérapeutique : Immunosuppresseur-Inhibiteur de la calcineurine.

Classe Anatomique : Antinéoplasiques et Immunosuppresseurs.

Structure chimique du Tacrolimus : Figure 19



Classe Chimique : Macrolide.

❖ Oradexan

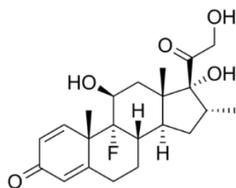
Substance active: Dexaméthasone

La dexaméthasone agit comme une hormone produite par votre corps (le cortisol). Ce médicament contient un anti-inflammatoire de la famille de la cortisone qui agit Généralement pour réduire les inflammations [59].

Classe Thérapeutique: Glucocorticoïde-Anti-inflammatoire stéroïdien

Classe Anatomique : Hormone Systémique non sexuelle.

Structure chimique de la Dexaméthasone : Figure 20



Classe chimique : Prégnane

❖ Cortancyl

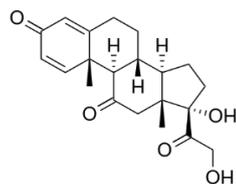
Substance active: Prednisone

La prednisone agit comme un immunosuppresseur, elle appartient à la famille des Glucocorticoïdes qui sont caractérisés par leur effet anti-inflammatoire [64].

Classe Thérapeutique : Glucocorticoïde-Anti-inflammatoire stéroïdien.

Classe Anatomique : Hormones Systémiques non sexuelles.

Structure chimique de la prednisone : Figure 21



Classe chimique:Prégnane

❖ Medizapin

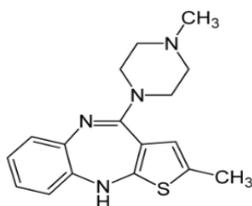
Substance active : Olanzapine

L'olanzapine est un neuroleptique puissant aux importantes propriétés anti-psychotiques, il exerce ses principales activités au niveau du système dopaminergique [65].

Classe Thérapeutique : Antipsychotique-Neuroleptique

Classe Anatomique : Système Nerveux

Structure chimique de l'Olanzapine : Figure 22



Classe Chimique : Thia-benzodiazépine

2. Hypoglycémie

L'hypoglycémie peut survenir pour des raisons très diverses et généralement elle due à un excès d'insuline dans l'organisme.

En dessous de 0,5 - 0,6 g/l du taux du glucose sanguin, on peut parler d'hypoglycémie.

Ses principaux symptômes sont : Troubles de conscience, coma, et Pâleur [66].

***Nombre de patients répertoriés :** 5 Cas

***Liste des médicaments incriminés :** Mixtrad-Acupan-Métformine-Geprid-Amarel

❖ Acupan

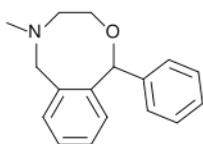
Substance active: Néfopam

Le néfopam est un antalgique non morphinique , utilisé pour le traitement des douleurs d'intensité modérée à sévère [59].

Classe Thérapeutique : Antalgique-Analgésique.

Classe Anatomique : Système nerveux

Structure chimique du Néfopam : Figure 23



Le biguanide est une molécule dérivée de la guanidine : il s'agit de deux groupes guanidine dont l'un des atomes d'azote est commun.

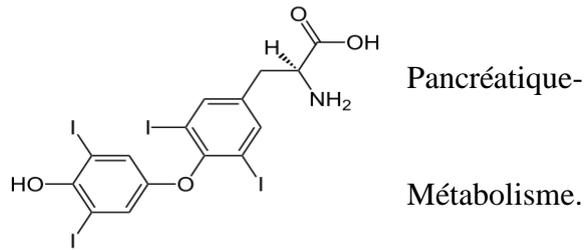
❖ Mixtard

Substance active: Insuline Humaine.

Classe Thérapeutique: Hormone
Insuline Hormone Hypoglycémiante.

Classe Anatomique : Voies Digestives et

Classe chimique : Polypeptide.



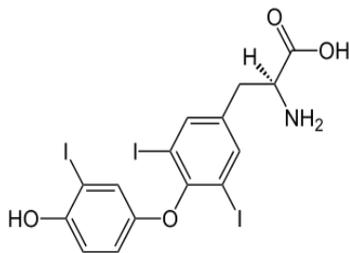
Pancréatique-

Métabolisme.

3. Hyperthyroïdie :

La thyroïde est une petite glande, située à l'avant du cou, contrôlée par l'hormone hypophysaire TSH, qui stimule par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire (RTSH) toutes les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes [67].

Elle produit majoritairement de la thyroxine T4, qui est ensuite convertie en triiodothyronine T3, qui est l'hormone active essentiellement dans le foie et le muscle squelettique.



L-triiodothyronine (T₃) : Figure 26

L-thyroxine (T₄) : Figure 27

Parfois, la thyroïde produit trop d'hormones : c'est l'hyperthyroïdie. Alors, de nombreuses fonctions du corps peuvent alors être perturbées [67].

***Nombre de patients répertoriés :** 3 Cas

***Liste des médicaments incriminés :** Cordarone-Pegasys

❖ Cordarone

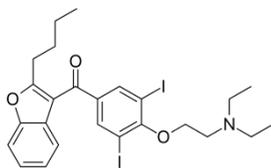
Substance active: Amiodarone.

Ce médicament appartient à la classe III de la famille des antiarythmiques. Il est utilisé dans la prévention et le traitement de certains troubles du rythme cardiaque. Il contient de l'iode, et sa structure chimique présente une certaine similarité avec la thyroxine [68].

Classe Thérapeutique: Anti-arythmique classe III.

Classe Anatomique : Système Cardiovasculaire.

Structure chimique de l'Amiodarone : Figure 28



Classe chimique: Benzofuranne.

❖ Pegasys

Substance active: Peginterferon alfa 2a.

Pegasys est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique B et l'hépatite chronique C.

Ce médicament possède des activités antivirales et antiprolifératives qui sont caractéristiques de l'interféron alfa-2a [59].

Les interférons sont de petites protéines [d'environ 150 acides aminés] produites principalement par le système immunitaire afin de défendre l'organisme contre les attaques virales.

Classe Thérapeutique : Immunostimulant-Interferon.

Classe Anatomique : Antinéoplasiques et Immunomodulateurs.

Classe chimique : Polypeptide

4. Hypothyroïdie :

L'hypothyroïdie est l'une des pathologies endocriniennes fréquentes, elle se caractérise par un apport insuffisant d'hormones thyroïdiennes à l'organisme [69].

***Nombre de patients répertoriés :** 5 Cas.

***Liste des médicaments incriminés :** Lévothyrox-Cordarone-Sutent-Pegasys-Teralit.

❖ Levothyrox

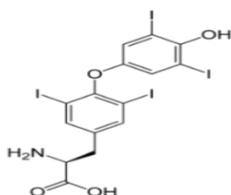
Substance active: Lévothyroxine

C'est une hormone thyroïdienne, chimiquement définie sous sa forme naturelle L plus active que la forme D. Le lévothyrox est qualifié d'être un médicament de premier choix le traitement de l'hypothyroïdie [70].

Classe Thérapeutique: Hormone Thyroïde

Classe Anatomique : Hormones systémiques non sexuelles.

Structure chimique de la Lévothyroxine : Figure 29



Classe chimique: Acide aminé-Phénolique

❖ Sunitent

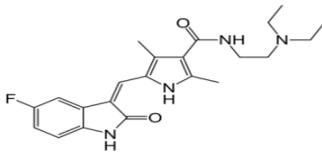
Substance active: Sunitinib.

Le sunitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase impliqué dans la croissance tumorale. Ce médicament est destiné au traitement du cancer du rein, et des tumeurs stromales gastro intestinales [59].

Classe Thérapeutique: Inhibiteur Tyrosine Kinase-Cytotoxique.

Classe Anatomique : Antinéoplasiques et immunomodulateurs.

Structure chimique du Sunitinib : Figure 30



Classe chimique : Pyrrole-Benzo lactame

❖ Teralithe

Substance active : Carbonate de Lithium

Le carbonate de lithium est un composé chimique de formule Li_2CO_3 . C'est un sel incolore.

Il est largement utilisé dans divers applications en psychiatrie.

C'est l'un des thymorégulateurs ou régulateurs d'humeur, il est préconisé pour prévenir la survenue d'épisodes aigus, dites maniaques ainsi que les phases dépressives [59].

Classe Thérapeutique: Normothymique -Antipsychotique.

Classe Anatomique : Système Nerveux.

Classe chimique : Dérivé de Lithium.

❖ Cordarone

Substance active : Amiodarone, déjà cité dans le cas de l'hyperthyroïdie.

Classe chimique: Benzofuranne.

Classe Thérapeutique : Anti-arythmique classe III.

Classe Anatomique : Système Cardiovasculaire.

❖ Pegasys

Substance active: Peginterferon alfa 2a, cité dans le cas de l'hyperthyroïdie.

Classe Thérapeutique : Immunostimulant-Interferon.

Classe Anatomique : Antinéoplasiques et Immunomodulateurs.

Classe chimique : Polypeptide

5. Galactorrhée :

La galactorrhée [très peu connue] est une production de lait par les glandes mammaires dans une situation anormale [71].

Elle peut être uni ou bilatérale, ou bien d'un seul côté et peut toucher les deux sexes, mais elle est plus rare chez l'homme [72].

L'existence d'une galactorrhée évoque une perturbation de la sécrétion prolactinique, à savoir que le taux de Prolactine normale dans le sang est de 25mg/ml [73].

***Nombre de patients répertoriés :** 6 Cas

***Liste des médicaments incriminés :** Sulpidal, Anafranil, Ludiomil, Laroxyl, Prisdal.

❖ Sulpidal

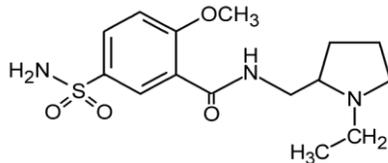
Substance active: Sulpiride

Le sulpiride est un neuroleptique indiqué dans le traitement des états psychotiques, des troubles anxieux et des troubles du comportement [74].

Classe Thérapeutique : Antipsychotique.

Classe Anatomique : Système Nerveux.

Structure chimique du Sulpiride : Figure 31



Classe chimique: Dérivé de Benzamide-Sulfonamide.

❖ Ludiomil

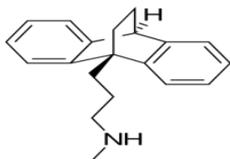
Substance active: Maprotiline.

Ludiomil est un antidépresseur ayant stéréochimiquement une structure tétracyclique.

Classe Thérapeutique : Antidépresseur.

Classe Anatomique : Système Nerveux.

Structure chimique du Ludiomil : Figure 32



Classe Chimique : Dérivé de Chlorhydrate-Tricyclique.

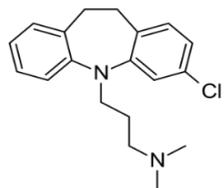
❖ Anafranil

Substance active : Clomipramine

Classe Thérapeutique : Antidépresseur.

Classe Anatomique : Système Nerveux.

Structure chimique du Clomipramine : Figure 33



Classe chimique : Dérivé de chlorhydrate-Tricyclique

❖ Prisdal

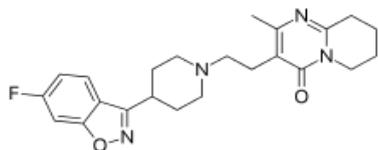
Substance active: Risperidone

La rispéridone est un neuroleptique appartenant à la classe chimique des dérivés benzisoxazoles. Elle est indiquée dans le traitement de schizophrénies, des épisodes maniaques associés aux troubles bipolaires, et aussi de l'agressivité persistante [59].

Classe Thérapeutique : Antipsychotique

Classe Anatomique : Système Nerveux

Structure chimique de la Risperidone : Figure 34



Classe chimique: Dérivé de Piperidine-Oxazole- Dérivé de fluor.

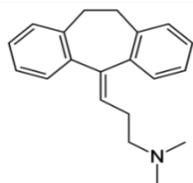
❖ Laroxyl

Substance active: Amitriptyline

Classe Thérapeutique : Antidépresseur.

Classe Anatomique : Système Nerveux.

Structure chimique de l'Amitriptyline : Figure 35



Classe chimique : Alkylamine-Tricyclique.

6. Hirsutisme

L'hirsutisme est l'excès de poils qui s'étend dans les territoires masculins, c'est un problème spécifiquement féminin. De point de vue physiologique, l'hirsutisme c'est une hyperproduction d'Androgènes par l'Ovaire ou la Surrénale. Il est à distinguer de l'hypertrichose qui est un excès de poils d'origine familial, génétique et non androgéno-dépendante [75].

C'est un problème qui'il ne faut pas prendre à la légère, parce que l'hirsutisme peut être une indication de l'existence d'une tumeur sécrétant des androgènes [76].

****Nombre de patients répertoriés : 2 Cas**

****Liste des médicaments incriminés : Minoxidil.**

❖ Minoxidil :

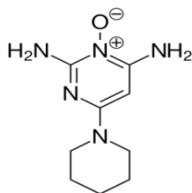
Substance active : Minoxidil

Ce médicament est utilisé dans le traitement de Chute de Cheveux. Il favorise la pousse des cheveux et stabilise le phénomène de chute [77].

Classe Thérapeutique: Anti-alopécique.

Classe Anatomique : Système cardio-vasculaire.

Structure chimique du Minoxidil : Figure 36



Classe chimique: Dérivé Pipéridinique.

7. Syndrome de Cushing

*Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des symptômes secondaires à un excès chronique de glucocorticoïdes. La manifestation la plus visible est l'apparition d'une obésité au niveau supérieur du corps et un aspect bouffi du visage [78].

*Le cortisol est une hormone sécrétée naturellement par les surrénales. Lorsque cette hormone est sécrétée en excès, on parlera alors de Syndrome de Cushing.

****Nombre de patients répertoriés : 5 Cas.**

****Liste des médicaments incriminés : Cortancyl, Decadran, Isonex, Oradexan**

❖ Cortancyl

Substance active : Prednisone. Déjà cité dans le cas de l'hyperglycémie.

Classe Thérapeutique : Glucocorticoïde-Anti-inflammatoire stéroïdien.

Classe Anatomique : Hormones Systémiques non sexuelles

Classe chimique : Prégnane.

❖ **Decadron**

Substance active:Dexamethasone. Déjà citée dans le cas de l'hyperglycémie

Classe Thérapeutique :Glucocorticoïde-Anti-inflammatoire stéroïdien.

Classe Anatomique : Hormones Systémiques non sexuelles.

Classe chimique:Prégnane.

❖ **Ison**

Substance active : Prédnisone, cité précédemment dans l'hyperglycémie.

Classe Thérapeutique : Glucocorticoïde-Anti-inflammatoire stéroïdien.

Classe Anatomique : Hormones Systémiques non sexuelles.

Classe chimique: Prégnane.

❖ **Oradexan**

Substance active : Dexaméthasone, aussi cité précédemment dans l'hyperglycémie.

Classe Thérapeutique : Glucocorticoïde-Anti-inflammatoire Stéroïdien.

Classe Anatomique : Hormone Systémique non sexuelle.

Classe chimique : Prégnane.

8. Aménorrhée :

*Elle est définie par l'absence de menstruation en dehors des états physiologiques : Puberté, Grossesse, et Ménopause chez une femme en activité génitale. Dans tous les autres cas l'aménorrhée est considérée comme pathologique et témoigne d'une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien ou d'une anomalie anatomique du tractus reproducteur [79].

****Nombre de patients répertoriés :** 2 Cas.

****Liste des médicaments incriminés :** Cyclophosphamide, Cyproterone

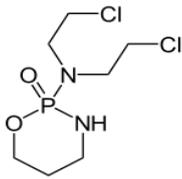
❖ **Cyclophosphamide**

Substance active: Cyclophosphamide.Cité en dessus dans le cas de Gynécomastie.

Classe Thérapeutique :Agent alkylant-Immunosuppresseur

Classe Anatomique :Antinéoplasiques et Immunomodulateurs

Structure chimique du Cyclophosphamide : Figure 37



Classe chimique : Dérivé d'Oxazole-Dérivé du Phosphore et du Chlore.

❖ Cyprotérone

Substance active:Cyprotérone.

C'est un stéroïde anti-androgène, indiqué dans le traitement du cancer de la prostate évoluée.

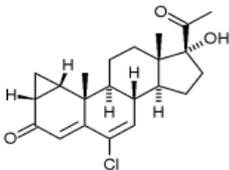
La cyprotérone est un stéroïde anti-androgène, indiqué dans le traitement du cancer de la prostate évolué.

Chez l'homme, il bloque l'action des androgènes sécrétés par les testicules et les corticosurrénales sur les organes cibles androgéno-dépendants tels que la prostate par effet inhibiteur central. Cet effet antigonadotrope entraîne une réduction de la synthèse de la testostérone par les testicules [80].

Classe Thérapeutique : Anti-Androgène.

Classe Anatomique : Système GénitoUrinaire et Hormones Sexuelles.

Structure chimique du Cyprotérone : Figure 38



Classe chimique: Prégnane-Dérivé de Chlore.

9. Insuffisance Surrénale (IS) :

Au-dessus des reins, on trouve deux glandes endocrines appelées les Glandes Surrénales. Ces glandes présentent deux zones distinctes la corticosurrénale et la médullosurrénale [81].

-La Médullosurrénale sécrète les Catécholamines : l'Adrénaline et la Noradrénaline qui accélèrent les battements cardiaques et augmentent la pression artérielle [81].

-La Corticosurrénale sécrète les Minéralocorticoïdes (Aldostérone), les Glucocorticoïdes (Cortisol, corticostérone, cortisone), et les Gonadocorticoïdes : Androgènes et Œstrogènes en petites quantités [81].

L'IS est une pathologie endocrinienne qui s'agit d'une insuffisance de fonctionnement des glandes surrénaliennes. Ceci entraîne une baisse de la production des hormones corticosurréaliennes [81].

****Nombre de patients répertoriés : 4 Cas.**

****Liste des médicaments incriminés : Cortancyl, Aircort, Medrol.**

❖ Cortancyl

Substance active : Prednisone. Déjà cité dans le cas de l'hyperglycémie.

Classe Thérapeutique : Glucocorticoïde-Anti-inflammatoire stéroïdien

Classe Anatomique : Hormones Systémiques non sexuelles

Classe chimique : Prégnane.

❖ Aircort

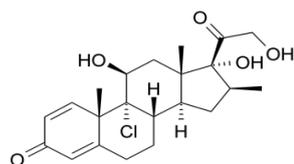
Substance active : Beclométhasone

La beclométasone est un glucocorticoïde. Utilisé souvent dans le traitement des affections respiratoires comme corticostéroïde [59].

Classe Thérapeutique : Glucorticoïde-Anti-inflammatoire Stéroïdien.

Classe Anatomique : Système Respiratoire.

Structure chimique de la Béclo-métasone : Figure 39



Classe Chimique : Prégnane-Dérivé de Chlore.

❖ Médrol

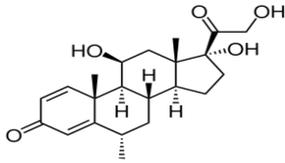
Substance active : Méthylprédnisolone.

C'est un stéroïde de la famille des Glucocorticoïde, utilisé principalement comme Anti-inflammatoire dans le cas des affections allergiques, infectieuses, et neurologiques [59].

Classe Thérapeutique : Glucocorticoïde- Anti-inflammatoire Stéroïdien.

Classe Anatomique : Hormones Systémiques non Sexuelles.

Structure chimique du Méthylprédnisolone : Figure 40



Classe Chimique : Prégnane

10. Mélanodermie :

La production excessive de glucocorticoïdes est dûe à une stimulation exagérée de la corticosurrénale par l'ACTH. Ceci peut donner comme résultat une hyperpigmentation de la peau : c'est la Mélanodermie [82].

****Nombre de patients répertoriés :** 1 Cas

****Liste des médicaments incriminés :** Salazopyrine

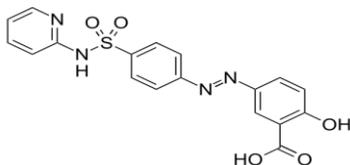
❖ Salazopyrine

Substance active: Sulfasalazine.

Classe Thérapeutique : Anti-inflammatoire non stéroïdien- Anti-inflammatoire intestinal.

Classe Anatomique : Voies Digestives et Métabolisme.

Structure chimique de la Sulfasalazine : Figure 41



Classe chimique: Sulfamide-Dérivé d'acide Salicylique.

Partie 4:
Recherche de la Relation Structure chimique-Activité
(RSA) ou (SAR)

Préambule :

*La relation RSA : décrit la relation existante entre structure chimique et activité pharmacologique pour une série de composés [83].

*L'étude de la relation RSA concerne d'une part, l'étude des caractéristiques structurelles communes pour une série des substances actives de tous les médicaments précédemment étudiées. D'autre part l'étude de l'activité biologique et l'effet thérapeutique [5].

*La corrélation entre la structure chimique et l'effet biologique ou l'activité pharmacologique donné par un médicament de base sur une vision de type probabiliste allant de simples considérations de similarité ou de diversité des molécules à l'établissement de relations mathématiques liant la structure chimique à une activité mesurable.

*L'activité biologique d'une substance active ou bien sa réactivité chimique dépend nécessairement de sa structure chimique de base ou pharmacophore ainsi que la structure de sa cible.

*Si une RSA est établie, des modifications du pharmacophore, des substitutions de fragments, synthèse d'analogues structuraux peuvent avoir lieu.

*Tout cela a pour visée d'optimiser les médicaments et éviter ou bien minimiser la gravité des effets indésirables graves suite à une prise médicamenteuse [45].

**Avant de commencer l'étude de RSA, on va regrouper toutes les substances actives citées dans le chapitre précédent et rassembler les structures chimiques semblables, puis faire l'étude de la relation RSA.

1. Etude de RSA des Médicaments donnant la Gynécomastie:

a. Classification chimique : Tableau 2

Médicament	Classe Chimique
<u>Aldactone</u>	<u>Prégnane</u>
<u>Androtardyl</u>	<u>Androstane-Dérivé de Prégnane</u>
Aprovel	Tétrazole
Depakine	Dérivé d'acide gras
Efavirenz	Dérivé halogéné,cyclopropyl, alcyne
Endoxan	Moutardes azotées
Grisefulvine	Benzofuranne
Hyperium	Oxazoline
Haloperidol	Butyrophénone
Médicament	Classe Chimique
<u>Lamivudine</u>	<u>Nucléoside</u>
<u>Stavudine</u>	<u>Nucléoside</u>
Metronidazol	Nitroimidazole
Nozinan	Phénothiazine
Tegretol	Azépine
Thiazilix	Dérivé de Benzamide et Sulfamide
Tranxène	Benzodiazépine

La classification des médicaments incriminés de la survenue de la Gynécomastie médicamenteuse fournit seulement quatre médicaments deux à deux impliquant une classe chimique commun.

*Il y a l'Aldactone qui constitue comme principe actif la spironolactone et aussi l'Androtardyl représenté par l'énanthate de testostérone, tous les deux appartiennent à la classe chimique des Prégnanes ainsi que la Lamivudine et la Stavudine qui appartiennent à la classe des Nucléosides.

d. Structure de base commune entre la spironolactone et la testostérone énanthate :

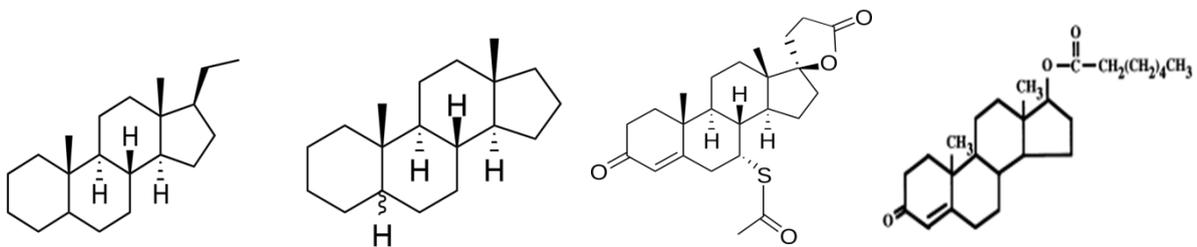
La spironolactone est :

- Composé organique sulfuré de la classe des stéroïdes.
- Dans la position 17, elle contient une lactone.(Ester Cyclique)
- Elle est de la famille des prégnènes du fait de la double liaison entre C4-C5.
- il y a une cétone dans la position 3.

L'énanthate de testostérone contient :

- Noyau Androstane contenant 19 atomes de carbone.
- Double liaison entre C4-C5.
- Cétone dans la position 3.
- Ester d'hexyl dans la position 17 (Ester non Cyclique).

L'Androstane appartient aux sous familles des prégnanes.



Prégnane

Androstane

Spironolactone

Enanthate Testosterone

e. Etude de Relation RSA :

Par comparaison de ces structures chimiques, on en déduit que le pharmacophore ou bien le noyau de base commun entre eux est le noyau Androstane indispensable à l'activité biologique des deux médicaments.

Les deux principes actifs appartiennent à la classe prégnanes et contiennent les fonctions nécessaires à leurs activités pharmacologiques :

C=O en 3

C=C en C4-C5

On conclut qu'elle existe une relation RSA entre la spironolactone et l'énanthate testostérone.

f. Structure de base commune entre la Lamivudine et la Stavudine :

Ces deux principes actifs sont deux molécules azotées hétérocycliques non aromatiques voisines de la pyridine et comportant deux atomes d'azote et un noyau Furanne.

La Lamivudine est :

Aussi un Nucléoside, à noyau pyrimidine et furane saturé et soufré.

Dans le noyau pyridine, il y a :-Position 2 et 4 il y a une cétone-Position 4 fonction amine

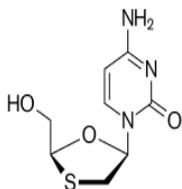
Dans le noyau thiafuran saturé : Position 5' il y a un Hydroxyl-Position 3' atome de Soufre

La Stavudine est :

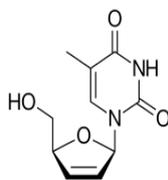
Un nucléoside avec un noyau pyrimidine et un noyau furane insaturé

Dans le noyau pyridine, il y a :-Position 2 il y a une cétone.

Dans le noyau furane insaturé, il y a :-Position 5', il y a un Hydroxyl-Position 3' atome d'Hydrogène.



Lamivudine



Stavudine

g. Etude de Relation RSA :

*La lamivudine sont des anti-rétroviraux de la classe des nucléosides, utilisé souvent dans le traitement des affections antivirales comme le VIH et les affections d'origine cancéreuse ou tumorale.

*Ils ont pour cibles principales les enzymes virales représentés par la transcriptase inverse .Cette enzyme est utilisée par les rétrovirus qui transcrivent l'information génétique des virus de l'ARN en ADN.

*Ils diffèrent des nucléosides naturels, purines et pyrimidiques, par l'absence du groupement hydroxyle en position 3' du désoxyribose et Ils agissent après avoir été transformés dans la cellule en composés triphosphates par les enzymes cellulaires.

*Le groupe OH est nécessaire à la croissance de la chaîne d'ADN, son absence stoppe la réplication de l'ADN.

On peut conclure alors, que la Lamivudine et la stavudine toutes les deux appartiennent à la même classe des analogues nucléosidiques et toutes les deux contiennent les fonctions principales pour leur activité biologique vis-à-vis des rétro-virus et alors par raison de

similarité on peut prévoir une ressemblance dans l'activité biologique ainsi que les effets indésirables résultants.

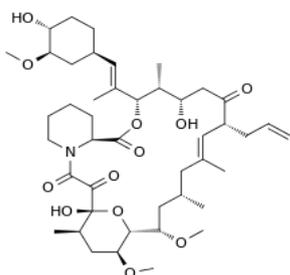
2. Etude de RSA des Médicaments donnant l'Hyperglycémie:

a. Classification chimique : Tableau 3

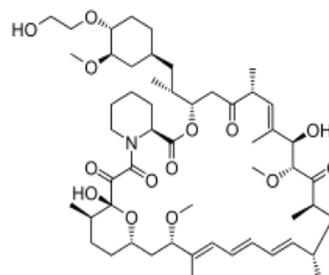
Médicament	Classe Chimique
<u>Afinitor</u>	<u>Macrolide</u>
<u>Tacrolimus</u>	<u>Macrolide</u>
Cellcept	Dérivé de Morpholine
Medizapin	Thiénobenzodiazépine
<u>Oradexan</u>	<u>Prégnane</u>
<u>Cortancyl</u>	<u>Prégnane</u>

D'après la classification chimique des médicaments ayant donné l'Hyperglycémie iatrogène, on remarque que le couple Afinitor(Everolimus) -Tacrolimus appartient à la classe des Macrolides et le couple Oradexan (Dexaméthasone)-Cortancyl (Prédnisone) a pour classe les Prégnanes.

b. Structure de base commune entre l'Everolimus et le Tacrolimus :



Tacrolimus



Everolimus

Les macrolides sont des molécules à propriétés antibiotiques bactériostatiques, dont le mécanisme est encore mal élucidé et la structure chimique commune des macrolides est constituée de [84] :

*Une partie non sucrée : Aglycone

- Macrocycle fermé par une fonction lactone (macrocycle lactonique), où sont fixés 1 ou plusieurs sucres.

- Cycle de 14, 15 ou 16 atomes (lactonique).

*Une partie sucrée : - Cycle substitué par un sucre aminé d'une part et part un sucre neutre d'autre part (sauf pour les kétolides).

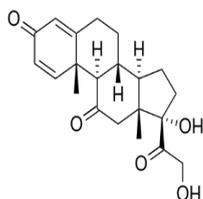
c. Etude de Relation RSA :

Le Tacrolimus appartient à la famille des inhibiteurs de la calcineurine, agit au niveau des cellules T, tandis que l'Everolimus est un inhibiteur de l'enzyme mTOR.

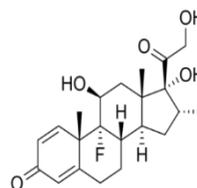
Le Tacrolimus et l'Everolimus n'ont pas le même site de fixation intracellulaire, même s'ils sont de la même classe thérapeutique des immunosuppresseurs.

On peut conclure que la relation RSA est établie.

d. Structure de base commune entre Cortancyl et Oradexan :



Prédnisone



Dexaméthasone

La Prédnisone et la Dexaméthasone sont des Glucocorticoïdes ayant pour structure de base le noyau prégnane, sur lequel s'ajoutent des fonctions indispensables à l'activité biologique et des fonctions modulant cette activité qui sont cités précédemment dans l'étude de la spironolactone et la testostérone énanthate.

Une relation RSA peut être clairement établie.

N.B : Il est à ajouter la double liaison C1-C2, qui a pour rôle d'augmenter l'activité anti-inflammatoire.

d- Etude de RSA des Médicaments donnant l'Hypoglycémie:

a. Classification chimique : Tableau 4

Médicament	Classe Chimique
Acupan	Benzoxazocine
<u>Amarel</u>	<u>Sulfamide</u>
Médicament	Classe chimique
<u>Geprid</u>	<u>Sulfamide</u>

Métformine	Dérivé de Guanidine-Biguanide
Mixtrad	Polypeptide.

D'après la classification chimique des médicaments ayant donné comme EI endocrinien l'hypoglycémie, on constate que tous les médicaments sont totalement différents et le couple Amarel- Geprid est représenté par le même principe actif qui est le glimépiride.

Il n'y a aucune similarité au niveau des classes chimiques, de ce fait l'étude de la RSA est annulée.

e- Etude de RSA des Médicaments donnant l'Hyperthyroïdie:

a. Classification chimique :Tableau 5

Médicament	Classe Chimique
Cordarone	Benzofuranne
Pegasys	Polypeptide

Cordarone est un anti-arythmique, de la classe des Benzofurannes. Cependant Pegasys est un immunomodulateurs de la classe des polypeptides. Pour cela l'étude de la relation structure chimique-activité pharmacologique est exclue pour ce cas.

f- Etude de RSA des Médicaments donnant l'Hypothyroïdie :

a. Classification chimique : Tableau 6

Médicament	Classe Chimique
Pegasys	Polypeptide
Levothyrox	Phénolique et Acide aminé
Cordarone	Benzofuranne
Teralite	Dérivé de Lithium
Sutent	Pyrrole et Benzo lactame

La classification chimique des différents médicaments ayant donné l'hypothyroïdie médicamenteuse ne présente aucune similarité. De ce fait l'étude de RSA est invalide.

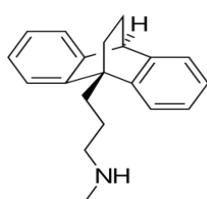
g- Etude de RSA des Médicaments donnant la Galactorrhée:

a. Classification chimique : Tableau 7

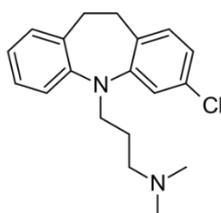
Médicament	Classe Chimique
Sulpidal	Benzamide et Dérivé de Sulfonamide
Prisdal	Pipéridine et Dérivé d'Oxazole
<u>Ludiomil</u>	<u>Tricyclique</u>
<u>Anafranil</u>	<u>Tricyclique</u>
<u>Laroxyl</u>	<u>Tricyclique</u>

Ce tableau montre clairement que : Laroxyl (Amitriptyline), Anafranil (Clomipramine) et Ludiomil (Maprotiline) sont de la même classe chimique des Tricycles.

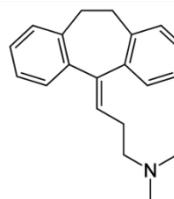
b. Structure de base commune entre l'Amitriptyline, le Clomipramine et Maprotiline:



Maprotiline



Clomipramine



Amitriptyline

Ces trois substances actives sont toutes de la classe des antidépresseurs ayant stéréochimiquement une structure tricyclique. Baptisés aussi les antidépresseurs imipraminiques.

Maprotiline :

Sa structure moléculaire est composée de trois anneaux.

Deux cycles benzéniques accolés avec un cycle ponté et substitué par un alkyl amine secondaire.

Clomipramine :

-Deux cycles benzéniques l'un des deux chlorés.

-Les deux accolés avec un heptacycle azoté et substitué avec un alkyl amine tertiaire.

Amitriptyline :

-Tricycle constitué par deux cycles benzéniques et un pentacycle substitué avec un alkyl amine tertiaire.

c. Etude de Relation RSA :

Les antidépresseurs tricycliques sont des substances susceptibles d'améliorer l'humeur.

- Le Clomipramine est un tricycle dérivé d'iminodibenzyle.
- L'Amitriptyline appartient à la famille du dibenzocycloheptadiène.
- Le Maprotiline contient un noyau nommé dibenzocycladine.
- Ces trois principes actifs contiennent une chaîne latérale variable, porteuse d'une fonction amine secondaire ou bien tertiaire conditionnant partiellement leurs activités biochimiques.
- Les antidépresseurs tricycliques agissent en inhibent le recaptage de sérotonine et de noradrénaline. Ce sont deux substances chimiques qui sont entre autres présentes dans le cerveau et qui transportent des signaux d'informations (neurotransmetteurs). En diminuant leur réabsorption, ces substances restent disponibles plus longtemps.
- En ce qui concerne l'activité pharmacologique :

Le Maprotiline est un tricycle de type amine secondaire monométhylée agit au niveau des récepteurs noradrénergiques.

L'Amitriptyline et le Clomipramine sont deux tricycles de type amine tertiaire diméthylées, agissent au niveau des récepteurs sérotoninergiques.

On conclut que les trois substances actives dérivent de la même classe chimique et ont des structures chimiques proches, ainsi que des propriétés pharmacologiques voisines.

Une relation RSA est établie et on peut extrapoler l'effet thérapeutique ainsi que les EI résultants à partir de la structure chimique et les propriétés pharmacologiques.

h- Etude de RSA des Médicaments donnant l'Hirsutisme:

Suite à une prise médicamenteuse du médicament nommé Minoxidil, deux cas ont été répertoriés d'hirsutisme iatrogène, mais l'étude RSA ne peut pas avoir lieu du fait que l'hirsutisme médicamenteux résulte du même médicament.

i- Etude de RSA des Médicaments donnant le Syndrome de Cushing :

a. Classification Chimique : Tableau 8

Médicament	Classe Chimique
<u>Cortancyl</u>	<u>Prégnane</u>
<u>Ison</u>	<u>Prégnane</u>
<u>Oradexan</u>	<u>Prégnane</u>
<u>Decadran</u>	<u>Prégnane</u>

A partir de ce tableau on déduit que les quatre médicaments appartiennent à la même classe chimique : c'est la famille des Prégnanes.

Pour Decadran et Oradexan, il s'agit de la même SA qui est la dexaméthasone. Ainsi que pour Cortancyl et Isona il s'agit de la Prednisone comme SA. Donc les entités à comparer sont les suivants : la dexaméthasone avec la Prednisone.

b. Structure de base commune entre la Prednisone et la dexaméthasone

La prednisone et la dexaméthasone toutes les deux sont des Glucocorticoïdes de la famille des prégnanes, et l'étude de la relation RSA entre ces deux SA a été déjà réalisée dans le cas de l'hyperglycémie.

La relation RSA était bien évidemment établie.

j- Etude de RSA des Médicaments donnant l'Aménorrhée :

a. Classification Chimique : Tableau 9

Médicament	Classe Chimique
Cyclophosphamide	Dérivé d'Oxazole
Cyproterone	Prégnane-Dérivé Chloré.

La classification des médicaments incriminés de la survenue de l'Aménorrhée médicamenteuse fournit seulement deux médicaments de deux classes chimiques différentes.

Il y a le Cyclophosphamide qui est un immunosuppresseur de la famille des oxazaphosphorine, ainsi que la Cyproterone est constituée d'un noyau stéroïdien plus exactement de la famille des prégnènes, et alors l'étude de la relation RSA est annulée.

k- Etude de RSA des Médicaments donnant l'Insuffisance Surrénale:

a. Classification Chimique : Tableau 10

Médicament	Classe Chimique
<u>Cortancyl</u>	<u>Prégnane</u>
<u>Aircort</u>	<u>Prégnane</u>
<u>Medrol</u>	<u>Prégnane</u>

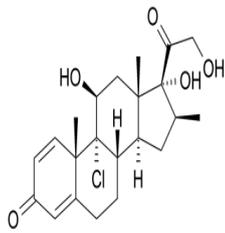
Les médicaments incriminés de donner l'insuffisance surrénale sont tous des corticostéroïdes.

-Pour Aircort, il est composé par la Beclométhasone comme principe actif

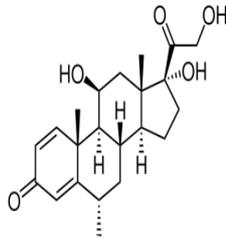
-Pour Medrol, il s'agit de la Méthylprednisolone

-Pour Cortancyl, le représentant de la matière active est la prednisone.

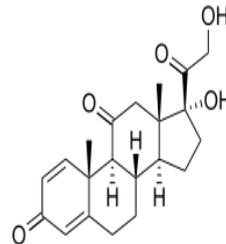
b. Structure de base commune entre Cortancyl, Aircort et Medrol :



Beclomethasone



Méthylprednisolone



Prednisone

La Beclomethasone, le Méthylprednisolone et la prednisone sont des stéroïdes de la famille des Prégnanes.

la Beclomethasone est :

- Composé d'un noyau stérane formé par 4 cycles.
- Elle contient dans la position 17 une Hydroxy cétone.
- Elle est de la famille des prégnènes du fait de la double liaison entre C4-C5 et l'autre entre C1-C2.
- il y a une cétone dans la position 3 et 4 CH₃ dans les positions : C16, C14, C13 et C10
- Dans la position C17 et C11 il y a une fonction alcool.
- Au niveau du carbone C9 il y a un atome de chlore.

le Méthylprednisolone est :

- Stéroïde, de la famille des prégnènes.
- Double liaison entre C4-C5 et C1-C2.
- 4 CH₃ dans C6, C10, C14 et C13.
- 2 Hydroxy au niveau C17 et C11.
- Hydroxy cétone dans C17.

*La structure chimique de la Prednisone a été déjà décrite précédemment.

c. Etude de Relation RSA :

A partir de la similarité de structure chimique que présentent les trois principes actifs ainsi que la présence des différentes fonctions chimiques nécessaires à l'activité pharmacologique des Glucocorticoïdes. On peut extrapoler une relation RSA.

1- Etude de RSA des médicaments donnant la Mélanodermie iatrogène :

L'étude a été annulée, du fait que le Salazopyrine est le seul médicament incriminé.

Discussion des résultats

Notre objectif dans ce mémoire est d'étudier la possibilité d'établir une relation entre la structure chimique des différentes substances actives des médicaments ayant donné les divers effets indésirables endocriniens et les activités pharmacologiques.

Notre étude a touché tous les médicaments incriminés d'avoir donné des pathologies endocriniennes qui étaient de nombre 11 et les patients concernés par cette étude étaient de nombre 58. La relation RSA était établie dans des cas et non dans d'autres cas.

On a sorti par les conclusions suivantes :

*Pour la Gynécomastie médicamenteuse, 15 médicaments ont été incriminés et seulement 4 médicaments d'entre eux deux à deux présentent une certaine similarité au niveau des structures chimiques ainsi qu'au niveau des propriétés pharmacologiques : la relation RSA était établie : Lamivudine-Stavudine de la famille des nucléosides et Aldactone-Androtardyl de la famille des prégnanes.

*6 médicaments ont été incriminés d'avoir donné l'hypertension médicamenteuse, et la relation RSA a été établie pour 4 d'entre eux : Afinitor-Tacrolimus appartient à la classe des Macrolides et Oradexan -Cortancyl de la classe des Prégnanes.

* Aucune une similarité au niveau des structures chimiques des médicaments donnant l'hypoglycémie médicamenteuse n'a été observée, alors la RSA n'a pas été établie.

* l'étude de la relation structure chimique-activité pharmacologique a été annulée pour le cas de l'hypothyroïdie médicamenteuse.

* les médicaments ayant donné l'hypothyroïdie iatrogène ne présentent aucune similarité et l'étude de RSA est invalide.

*5 médicaments imputés d'avoir donné la Galactorrhée médicamenteuse, 3 d'entre eux : Laroxyl-Anafranil-Ludiomil de la famille des Tricycles, présentent une similarité au niveau de leurs structures chimiques ainsi qu'au niveau des activités biologiques. La relation RSA est établie.

* l'étude de relation RSA pour le cas d'Hirsutisme médicamenteux a été annulée du fait qu'il y a uniquement le Minoxidil qui a été jugé d'avoir donné cet EI.

* 2 médicaments sont incriminés de la survenue du Syndrome de Cushing : Cortancyl-Oradexan, et les deux sont des Glucocorticoïdes de la famille des prégnanes, de ce fait la relation RSA est établie.

* la relation RSA est invalide pour l'Aménorrhée médicamenteuse, parce qu'il s'agit de deux

substances actives totalement différentes.

* P our l'insuffisance sur rénale médicamenteuse, 3 médicaments ont été incriminés de l'avoir donné : Medrol- Aircort- Cortancyl, les trois possèdent une similarité dans la structure chimique ainsi que les propriétés pharmacologiques.

*Ces études ont conduit à des relations bien définies entre les caractéristiques structurales et les activités biologiques in vitro dans le cas des effets indésirables endocriniens suivant :

La Gynécomastie, la Galactorrhée et l'Hyperglycémie et l'insuffisance surrénale médicamenteuses, ainsi que le Syndrome de Cushing médicamenteux.

Dans les autres cas qui restent, la relation RSA soit elle n'est pas étudiée soit elle est étudiée mais elle n'est pas établie.

Notre étude ouvre la porte devant d'autres recherches qui peuvent valoriser les conclusions pharmaco-chimiques par lesquelles on a sorti, les utiliser et s'en amplifier encore plus afin d'optimiser les médicaments incriminés de la survenue des divers effets indésirables endocriniens répertoriés.

Conclusion

-Notre étude menée au sein de l'unité de pharmacovigilance du CHU Fès, a mis l'accent sur les effets indésirables médicamenteux et précisément ceux touchant notre système endocrinien.

-De 2006 à 2015, cinquante huit cas de patients de différents âges et sexes ont été répertoriés d'avoir eu la survenue d'effets indésirables médicamenteux endocriniens, et les médicaments imputés d'avoir donné ces effets, ont été classifiés par classe ATC. Puis on a fait l'étude de la relation qui peut exister entre la structure chimique d'une molécule bioactive d'un médicament et son activité pharmacologique et thérapeutique.

-Dans des cas, la relation RSA a été établie d'une façon évidente et dans d'autres cas cette relation n'a pas pu être établie suite à l'impossibilité de corrélation entre les structures chimiques des substances actives et les activités pharmacologiques.

-L'établissement de la relation RSA est une étape très importante et initiatrice dans le développement, la conception de nouveaux médicaments ainsi que dans l'évaluation des risques en toxicologie, la prévention et la gestion des effets indésirables.

-Le bilan de notre travail sur les effets indésirables médicamenteux et endocriniens et la relation RSA, qui constitue une première approche pour dans le domaine de la pharmacovigilance et la pharmacochimie, ouvre les perspectives suivantes:

*Dans le cadre strict de cette étude basée sur un modèle prédictif de la relation RSA, les cinq cas de pathologies endocriniennes (Gynécomastie, Hyperglycémie, Galactorrhée, IS, Syndrome de Cushing) dans lesquels la relation RSA était établie, des calculs de chimie quantique (ab-initio ou semi-empirique) devront être menés afin de valider la véracité des résultats obtenus.

*Les méthodes de la chimie théorique peuvent constituer un outil satisfaisant pour la prédiction du comportement de molécules bio-actives.

*Des études de la relation QSAR (Quantitative structure-activity relationship) 2D et 3D peuvent être menées, ceci se fait en exprimant les activités biologiques des médicaments incriminés et leurs propriétés physico-chimiques (électroniques, stériques, lipophiliques, etc.) par des relations mathématiques.

*L'étude de la relation QSAR est réalisée par l'intermédiaire de logiciels spécialisés du commerce comme : TSAR et MOPAC qui donnent accès à différentes propriétés moléculaires comme les charges atomiques, les énergies des orbitales (HOMO, LUMO), etc.

*Ces résultats seront exploités dans le cadre de la prédiction de cytotoxicité de nouvelles structures chimiques et dans l'orientation des futurs travaux.

Bibliographie

- [1] G.Bouveno, C.Caulin, Guide du bon usage du médicament, 27-28 (2011).
- [2]Y. Khabbal, L. Alami, C. Nejjari, L'instauration de la pharmacovigilance dans un nouveau centre hospitalier universitaire au Maroc : comment et pourquoi, *Eastern Mediterranean Health Journal*, **18** (2012)
- [3]E. Chazard, C. Preda c, B. Merlin, G. Ficheur, R. Beuscart, Détection et prévention des effets indésirables liés aux médicaments par data-mining, *IRBM*, **30**, 192-196 (2009).
- [4]B. Bégau, L'apport de la pharmaco-épidémiologie, Médicament et santé publique, Université Victor Segalen, CHU de Bordeaux (1999).
- [5]J. Jaworska, N. Nikolova, Review Of Methods For Assessing The Applicability Domains Of SARS And QSARS, *The European Commission - Joint Research Centre Institute for Health & Consumer Protection* (2004).
- [6]Site Officiel du Centre Hospitalier Hassan II Fès.
- [7]Clive P. Page, et al., *Pharmacologie intégrée*, 11 (1999).
- [8]V. Thierry F., et al. , Initiation à la connaissance du médicament, 5 (2010).
- [9]N. Moore, et al., *Pharmacologie Générale*, 2 (2006).
- [10]V.Thierry F., et al., Initiation à la connaissance du médicament, 6, (2010).
- [11]N.Moore, et al., *Pharmacologie Générale*, 3 (2006).
- [12]V. Thierry F., Initiation à la connaissance du médicament, 24 (2010).
- [13]F.Goirand, *Pharmacologie et thérapeutiques*, 256 (2012)
- [14]A.Maydoune, Etude De L'absorption De L'amlodipine A Travers La Chambre D'ussing, Université Mohamed V Faculté De Médecine Et De Pharmacie-Rabat, Thèse N° : 45, Soutenue en (2012).
- [15]PL.Toutain, A Bousquet-melou, La biodisponibilité et son évaluation, *Journal de la pharmacologie vétérinaire et de la thérapeutique* (2004).
- [16]D.Stora, *Pharmacologie et thérapeutique* ,2e édition - Editions Lamarre, (2013).
- [17]N.Lambert, *La Pilule un bienfait pour ma santé ma fertilité*, (2016).
- [18]M.Ben Amar, et al., Les psychotropes: pharmacologie et toxicomanie, **894** (2002).
- [19]F.Tabourin, *Nouveau traité de matière médicale de thérapeutique et de pharmacie*, 10 (2014).
- [20]Graham L. Patrick, Paul Depovere, *Chimie pharmaceutique*, 225 (2002).
- [21]M.Ben Amar, et al. , Les psychotropes: pharmacologie et toxicomanie, **894**, 55 (2002).

- [22] Vandamme, Rival, Pabst, Heitz, Initiation à la connaissance du médicament, 65 (2010).
- [23] G.L. Patrick, Chimie pharmaceutique, 171 (2002).
- [24] G.L. Patrick, Chimie pharmaceutique, 174 (2002).
- [25] G.L. Patrick, Chimie pharmaceutique, 175 (2002).
- [26] Bonnes Pratiques De Pharmacovigilance, Centre Marocain De Pharmacovigilance, Ministère De La Santé, Maroc.
- [27] P.Hallouët, A.Borry, Le système endocrinien, Mémo-guide de biologie et de physiologie humaines, 110–120 (2009).
- [28] I.Hssain, Troubles hydroélectrolytiques et endocriniens, Guide infirmier des urgences, 470-475 (2015).
- [29] F. W. Fraunfelder, et al., Adverse Ocular Drug Reactions Recently Identified by the National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects, *Ophthalmology*, **111** (2004)
- [30] P. Devillier, Rapport bénéfice-risque : plus facile à définir qu'à estimer, *La Lettre du Pneumologue*, **IX** (2006).
- [31] Le Manuel Des Bonnes Pratiques De Pharmacovigilance, Centre National De Pharmacovigilance, Maroc
- [32] B.Bégaud, L'apport de la pharmaco-épidémiologie, Médicament et santé publique, Université Victor Segalen, CHU de Bordeaux (1999).
- [33] B.Bannwarth, Critères d'imputabilité des effets indésirables des médicaments, *Revue du rhumatisme monographies*, **77**, 173–175 (2010)
- [34] G.D. Braunstein, M.D, Gynecomastia, *The New England Journal Of Medicine*, **357**, 1229-1237 (2007).
- [35] L. Amar, et al. , Hypertension artérielle endocrinien, *La Revue de Médecine Interne*, **31**,697-704 (2010).
- [36] B.Pitt, The Effect Of Spironolactone On Morbidity And Mortality In Patients With Severe Heart Failure, *The New England Journal of Medicine*, **341** (1999).
- [37] N.Chabbert-Buffet, Contraception : évolution des progestatifs, *Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète*, **65** (2013).
- [38] D.N. Lavery, I.J.Mcewan, Structure and function of steroid receptor AF1 transactivation domains: induction of active conformations, School of Medical Sciences, College of Life Sciences and Medicine, University of Aberdeen, **391**, 449–464 (2005).
- [39] H-H Parving, The Effect Of Irbesartan On The Development Of Diabetic Nephropathy In Patients With Type 2 Diabetes, *The New England Journal of Medicine*, **345** (2001).
- [40] R. Bédry a, F. Parrot b, Severe valproic acid poisoning, *Reanimation*, **13**, 324–333(2004).

- [41]R.Mabini, Galactorrhea and Gynecomastia in a Hypothyroid Male Being Treated With Risperidone, *Psychopharmacology*, **51** (2000).
- [42]Hosein SR, Ziegler B, L'éfavirenz (Sustiva), *La source canadienne de renseignement sur VIH* 'h p C (2014).
- [43]Rahim S , et al., Une étude cas-témoins de la gynécomastie du VIH-1-infectés par les patients recevant une multithérapie, Division des maladies infectieuses, Département de médecine, *New York University School of Medicine*, **14** (2004).
- [44]M.J. Sikora, Éfavirenz module directement les récepteurs d'oestrogène et induit la croissance des cellules du cancer du sein, *HHS Auteur Manuscripts* (2011).
- [45]S. Kirkiacharian, Guide de chimie médicinale et médicaments, 726 (2010).
- [46]C.Chighizola; Voon Hong; C.P Denton, Cyclophosphamide as Disease-modifying Therapy for Scleroderma, *International Journal of Clinical Rheumatology*, **6(2)**,219-230 (2011).
- [47]S.Goeury, les gynécomasties médicamenteuses, Faculté De Pharmacie, l'Université Henri Poincare-Nancy (2003).
- [48]R. Grillot, B. Lebeau , Antifongiques systémiques, In : Bryskier A. Antibiotiques, agents antibactériens et antifongiques, *Ellipses*, Paris,1104-1175 (1999).
- [49]B.D. Anawalt, Gynecomastia, *Endocrinology: Adult and Pediatric*,**II** ,2421–2430 (2016).
- [50]J.Vella-Brincat, AD (Sandy) Macleod, Haloperidol in palliative care, *Palliative Medicine*, **18**, 195-201 (2004).
- [51]D.D. Storch, M.D., Gynecomastia With Antipsychotics, *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, **36**, 161–162 (1997).
- [52]Srdic-Rajic, Tatjana, Nikolic, Katarina, Cavic, Milena, Djokic, Ivana, Gemovic, Branislava, Perovic, Vladimir, Veljkovic, Nevena, Rilmenidine suppresses proliferation and promotes apoptosis via the mitochondrial pathway in human leukemic K562 cells, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*,**81**, 172–180 (2016).
- [53]Metronidazole, Metronidazole Data Sheet, *New Zealand Data Sheet Baxter* (2013)
- [54]S.Löfmark, C.Edlund, C.E.Nord ,Metronidazole Is Still the Drug of Choice for Treatment of Anaerobic Infections, *Oxford Journals, Clinical Infectious Diseases*,**50** (2009).
- [55]P.Sivaraman, RD.Ratthalli, MB.Jayaram, Levomepromazine for schizophrenia, *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2010).
- [56]A.F. Ambrósio,P.Soaes-da-Silva, C.M. Carvalho, A.P. Carvalho, Mechanisms of Action of Carbamazepine and Its Derivatives, *Neurochemical Research*, **27** (2002).

- [57]C. Richard, P. Saudan, T. Hernandez, Utilisation des diurétiques : ce que le praticien doit connaître, *Rev Med Suisse*, **11**, 482-6 (2015).
- [58]Les diurétiques,Néphrologie - CUEN, *Publications pédagogiques du CUEN* (2012).
- [59]Résumé des caractéristiques du produit RCP.
- [60]<http://www.afd.asso.fr/diabetique/glycemie>
- [61]James C. Yao, M.D., Manisha H. Shah, M.D., Tetsuhide Ito, M.D., Ph.D., CL. Bohas, M.D., EM. Wolin, M.D., Study Group, Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors, *The new England journal of medicine*,**364**, 514-23 (2011).
- [62]Sílvia Duarte, Mycophenolate Pregnancy: new safety recommendations, *boletim de farmacovigilancia*, **19** (2015).
- [63]H. Williams, et al., Evidence-Based Dermatology, 139, (2009).
- [64]Prednisolone & Prednisone, *Australian Rheumatology Association* (2012).
- [65]N. Franck, F. Thibaut, Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques, *EMC-Psychiatrie 2*, 282–299, (2005).
- [66]J. Bessereau, L. Jacquin, R. Toesca, P. Michelet, Hypoglycémie, *Urgences* (2011).
- [67]O. Chabre, Hyperthyroïdie, *Corpus Médical*, Faculté de Médecine de Grenoble (2003).
- [68]L.A. Siddoway, M.D., Amiodarone: Guidelines for Use and Monitoring, *Clinical Pharmacology*, **68** (2003).
- [69]S. Fischli, Hypothyroïdie, curriculum, Forum Med Suisse , Departement Medizin, Abteilung Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung, **13(21)**, 401–407 (2013).
- [70]HF. Escobar-Morreale, M.D., Treatment of hypothyroidism with levothyroxine or a combination of levothyroxine plus L-triiodothyronine, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **29** (2015).
- [71]Vidal Dictionnaire Médicale.
- [72]J. Palazzolo, Aidez vos proches à sortir de la toxicomanie et des addictions, 130 (2012).
- [73]F. Chentli, D. Meskine, Étiologies Des Galactorrhées, *Annales d'Endocrinologie*, **66**, 447 (2005).
- [74]RD. Rohn, Galactorrhea in the Adolescent, *Journal des soins de santé des adolescents*, **5**, 37-49 (1984).
- [75]P. Claman, MD, FRCSC, Ottawa, Hirsutisme: Évaluation et Traitement, *Directives Cliniques De La SOGC*, le Comité exécutif de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (2002).
- [76]C. Emile, Exploration et suivi d'un hirsutisme : quel apport de la biologie ?, *hormonologie pratique*, Option Bio (2015).

- [77]NE. Rogers, MD, and MR. Avram, MD, Medical treatments for male and female pattern hair loss, *Journal Of American Academy of Dermatology*, **59** (2008).
- [78]G.Hennen, *Endocrinologie*, 299 (2001).
- [79]E.Gelson, A. Prakash, Investigation and treatment of primary amenorrhoea, *Obstétrique, Gynécologie et médecine de la reproduction*, **26** (2016).
- [80]J. Hermabessiere, L'acétate de cyprotérone : tolérance cardiovasculaire, *Progrès en Urologie* (1992).
- [81]U.Bommas, P.Teubner, *Cours d'anatomie*, 302 (2008).
- [82]F.Despert , S.Cloarec , D.Naville , M.Begeot, Déficit isolé en glucocorticoïdes révélé en période par ictère néonatale, hypoglycémie, mélanodermie. Mise en preuve d'une anomalie des gènes Codant verser le récepteur à l'ACTH, *Archives de Pédiatrie*, **4**, pages 191-193 (1997).
- [83]P. André, M.Frédéric, *Écotoxicochimie des hydrocarbures*, 168 (2013).
- [84]F.V.Bambeke, J. Verhaegen, P.M. Tulkens, Érythromycine, autres macrolides et kétolides : usages cliniques actuels et perspectives, *XVI* (2001).

Stage effectué à : Centre Hospitalier Universitaire Hassan II Fès- Laboratoire de pharmacologie.

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques



Nom et prénom: TOUTI Sakina

Année Universitaire : 2015/2016

Titre: Les Effets Indésirables Endocriniens des Médicaments et la Relation Structure- Activité.

Résumé

Les médicaments sont composés de substances actives qui exercent leurs actions pharmacologiques et thérapeutiques afin de traiter une maladie. Suite à une prise médicamenteuse, des effets indésirables fréquents, rares, inattendus et graves peuvent survenir, ceci réduit la qualité de vie des patients.

Afin de gérer ces effets indésirables médicamenteux il ya des unités de pharmacovigilances qui ont pour principales missions le recueil des déclarations de survenue de ces effets, l'étude des circonstances chronologiques, sémiologiques, et de la relation structure chimique et activité biologique.

De 2006 à 2015, cinquante huit cas de patients de différents âges et sexes ont été répertoriés d'avoir eu la survenue d'effets indésirables médicamenteux touchant notre système endocrinien, et les médicaments imputés d'avoir donné ces effets, ont été classifiés par classe chimique, thérapeutique et anatomique. Puis, on fait l'étude de la relation qui peut exister entre la structure chimique d'une molécule bioactive d'un médicament et son activité pharmacologique.

L'établissement de la relation Structure-Activité est une étape très importante et initiative dans le développement, la conception de nouveaux médicaments ainsi que dans l'évaluation des risques en toxicologie, la prévention et la gestion des effets indésirables.

Mots clés: Effets indésirables médicamenteux, Système endocrinien, Relation structure-activité.