

N° d'ordre : 16/2011-M/CH

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene
Faculté de CHIMIE



MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de MAGISTER

En Chimie

Spécialité : Chimie Physique et Théorique

Par : FEDDAL Samira

Sujet

Contribution théorique à l'étude de propriétés physico-chimiques de
l'aspirine et de ses polymères

Soutenu publiquement, le 06/01/2011, devant le jury composé de:

M. B. MAOUCHE	Professeur à l'USTHB	Président
Mme. S. KELLOU-TAIRI	Professeur à l'USTHB	Directrice de Mémoire
M. C. CHELGHOUM	Professeur à l'USTHB	Examineur
Mme. A. HADJ HAMOU	Maître de conférences à l'USTHB	Examinatrice

A mes parents
Et
A Nassím

Remerciements

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Physico-chimie Théorique et Chimie Informatique de la faculté de chimie de l'USTHB, sous la direction scientifique de Madame Safia TAÏRI-KELLOU, Professeur à l'USTHB.

Je souhaiterais tout d'abord exprimer ma gratitude à Monsieur le professeur Boubekur MAOUCHE, directeur du laboratoire, pour son soutien durant ce parcours, ses encouragements constants, ses précieux conseils et pour ses discussions scientifiques enrichissantes. Je le remercie infiniment d'avoir accepté de juger mes travaux et de présider ce jury.

Je remercie chaleureusement Madame Safia TAÏRI-KELLOU pour m'avoir initiée à la recherche dans un cadre studieux, pour m'avoir proposé un sujet de recherche très intéressant et pour m'avoir donné l'opportunité de découvrir la modélisation. Je lui suis vraiment reconnaissante pour son soutien constant, son esprit critique, la confiance qu'elle m'a accordée, sa disponibilité souvent permanente. Ses divers conseils ainsi que sa rigueur sont les qualités qu'elle a su mettre en évidence pour la réalisation de ces travaux.

J'adresse mes remerciements les plus respectueux à Monsieur Chaabane CHELGHOUM, Professeur à la faculté de chimie de l'USTHB pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de juger mes travaux.

Je remercie profondément Madame Assia HADJ HAMOU, Maître de conférences à la faculté de chimie de l'USTHB, d'avoir accepté de faire partie du jury et d'apporter sa critique en tant que spécialiste dans le domaine des polymères. Je suis particulièrement ravie par cet honneur.

J'exprime mes remerciements à l'ensemble de mes enseignants, plus particulièrement ceux de la post- graduation de Chimie Physique et Théorique, ainsi que le personnel de la faculté de chimie de l'USTHB.

Je tiens à remercier l'ensemble de mes collègues du laboratoire de Physico-chimie Théorique et Chimie Informatique, plus particulièrement, Djamila Ikhlef, Souhila Terrachet-Bouaziz et Fella Atti pour leur sincère sympathie et leur soutien.

Je voudrais associer à ces remerciements tous mes amies : Rafia, Naziha, Sabrina pour le soutien qu'elles m'ont témoigné et leurs disponibilités et attentions à mon égard dans les durs moments. Je n'oublie pas ma très chère confidente Souad auprès de qui j'ai appris la patience.

Je tiens à adresser mes remerciements les plus respectueux au Dr **KRELIFA**, spécialiste en Cardiologie, pour son soutien, ses encouragements et ses précieux conseils.

Un très grand merci à mes chers parents et mon adorable frère Nassim pour leur soutien inconditionnel et leurs encouragements durant les moments difficiles

Enfin une pensée aux personnes qui me sont chères et qui ne font plus partie de ce monde : mes grands parents et l'ami de la famille **Rabah**.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS

INTRODUCTION GENERALE.....	6
----------------------------	---

CHAPITRE I - L'ASPIRINE

De ses balbutiements à la PolyAspirine

I- Introduction	9
II- Historique	9
III- Mode d'action de l'aspirine	13
1- Métabolisme des prostaglandines ou cascade arachidonique.....	13
2- Cibles biologiques ou cyclo-oxygénases	15
3- Mécanisme d'action de l'aspirine sur la cyclo-oxygénase	17
4- Effets de l'aspirine sur l'organisme.....	18
a) Effets bénéfiques	18
b) Nouvelles indications	20
c) Effets indésirables	20
5- Formes galéniques de l'aspirine	21
IV- Avenir de l'aspirine : La PolyAspirine ?	22
Références bibliographiques	24

CHAPITRE II - METHODOLOGIE

I- Introduction	28
II- La Mécanique Quantique	28
1-Base et Principes	28
a) Approximation de Born-Oppenheimer	29
b) Approximation orbitale	30
2- Méthodes du champ auto-cohérent ou SCF (Self Consistent Field)	31
a) La méthode Hartree-Fock	31
b) Les équations de Roothan et Hall	32
c) Méthode de calcul ab initio et les bases d'orbitales atomiques utilisées	33
d) Méthodes semi-empiriques	34

3- Les méthodes de la fonctionnelle de la densité	35
III- La Mécanique Moléculaire	36
1-Bases et Principes	36
2-Champ de force et expression de l'énergie potentielle	37
3-Minimisation de l'énergie	40
IV- Conclusion	41
V- Modélisation des matériaux étudiés	42
1- Présentation des polymères étudiés	43
2- Définition des propriétés calculées	45
a) La constante d'acidité	45
b) Le coefficient de distribution	45
c) La solubilité.....	47
d) La polarisabilité	48
e) L'aire de la surface polaire(PSA)	48
f) Les charges partielles	49
g) Les orbitales frontières	51
VI- Méthodologie.....	52
1- Protocole et logiciels utilisés.....	52
a) MarvinSketch	52
b) ADMETox/Web	53
c) Gaussian 03	54
d) GaussView	54
2- Domaine de pH du milieu gastro-intestinal	55
VII- Conclusion	56
Références bibliographiques	57

CHAPITRE III - RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

I- Introduction	61
II- Résultats et Discussions.....	62
1- La constante d'acidité	65
2- Le coefficient de distribution	66
3- La solubilité	69
4- La polarisabilité	71

5- L'aire de surface polaire	73
6- Les charges partielles	77
7- Orbitale moléculaire HOMO	82
III- Conclusion	86
<i>Références bibliographiques</i>	88
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	89

ABBREVIATIONS

2D: Bidimensionnel

3D: Tridimensionnel

AA : Acide Arachidonique

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens.

AM1: Austin Model 1

AMP : Adénosine Monophosphate

ASCII : American Standard Code for Information Interchange

CNDO: Complet Neglect of Differential Overlap

COX : Cyclo-oxygénase.

DFT: Density Functional Theory.

GGA : Generalized Gradient Approximations.

GTO : Gaussian Type Orbital

HF : Hartree-Fock

Hf : Hybrid functional

HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital

INDO: Intermediate Neglect of Differential Overlap

Ka: Constante d'acidité

kb : kilobase

kDa : kiloDalton

LCAO: Linear Combination of Atomic Orbitals.

LDA : Local Density Approximation

LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital

MINDO: Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap

MM : Mécanique Moléculaire

MNDO: Modified Neglect of Diatomic Overlap

MQ : Mécanique Quantique

NDDO : Neglect of Diatomic Differential Overlap

OA : Orbitale Atomique.

OM : Orbitale Moléculaire.

PGD₂ : Prostaglandine D₂

PGE₂: Prostaglandine E₂

PGG₂: Prostaglandine G₂

PGH₂: Prostaglandine H₂

PGHS : Prostaglandine H Synthase.

PGI₂ : Prostacycline

PGs : Prostaglandine

pH: potentiel Hydrogène

PM3 : Parametric Method 3

PSA : Polar Surface Area

RDN : Recouvrement Différentiel Nul

SAM 1: Semi-ab-initio Model 1

SCF: Self Consistent Field.

SMILES : Simplified Molecular Input Line Entry System

STO: Slater Type Orbital

TPSA : Topological Polar Surface Area.

TxA₂ : Thromboxane A₂

ZDO : Zero Differential Overlap

INTRODUCTION GENERALE

La chimie théorique est une discipline apparue vers **1930**. Elle s'est développée lentement jusqu'à la seconde guerre mondiale, ensuite plus rapidement dans les années cinquante. Depuis **1960**, la chimie théorique connaît un essor important grâce au progrès prodigieux des moyens informatiques et au développement de ses méthodes, aujourd'hui bien diversifiées en répondant à des besoins spécifiques. Ainsi, dans de nombreuses universités scientifiques mondiales, cette discipline a acquis le droit de cité au même titre que la chimie physique, la chimie minérale et la chimie organique. Ces dernières sont, bien entendu, des disciplines beaucoup plus anciennes et traditionnelles que la chimie théorique.

Son objectif est l'application de la mécanique de base aux problèmes de type chimique ou structural. Il consiste aussi bien à calculer une propriété chimique, à partir des équations de base, qu'à fournir les concepts nécessaires à la compréhension des phénomènes physico-chimiques.

Les méthodes de la chimie théorique peuvent aussi être utilisées pour l'obtention de modèles pouvant prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires. Cette technique est connue sous le nom de **modélisation moléculaire**.

La cohérence et la fiabilité des résultats obtenus sont vérifiées grâce à leur confrontation aux informations disponibles dans la littérature et se rapportant au système étudié.

Les travaux dont il est question dans ce mémoire consistent en une contribution de certaines méthodes de la chimie théorique à la détermination des propriétés de l'aspirine et de ses polymères, tout au long du tractus gastro-intestinal.

L'aspirine, ou acide acétylsalicylique qui est le chef de file des salicylates fait partie de la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens. En dépit de sa large utilisation depuis plus de 100 ans, les connaissances concernant ses mécanismes d'action et ses utilisations thérapeutiques continuent d'évoluer.

Cependant, la dégradation de l'aspirine en milieu gastrique lui confère une toxicité conduisant à des ulcères. Cet effet secondaire a suscité de l'intérêt au sein de la communauté scientifique ; ce qui a conduit au développement d'un dérivé permettant de préserver le principe actif, l'acide salicylique, en milieu acide.

Ce composé dérivé, présenté par l'équipe du Professeur K. Uhrich, à l'Université Rutgers du New Jersey (USA), lors du 220^e congrès annuel de l'American Chemical Society, est la PolyAspirine^(1,2). Ce polymère est composé d'une centaine de molécules d'acide

acétylsalicylique reliées par estérification. Son hydrolyse est pH-dépendante et est réalisée en milieu alcalin ; ce qui autorise la libération du principe actif, l'acide salicylique, au niveau de l'intestin. En limitant la libération de l'acide salicylique dans l'estomac, un tel polymère éviterait les ulcères gastriques ou les hémorragies digestives associées à la prise d'aspirine. Il pourrait également trouver un grand nombre d'applications médicales, notamment dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

L'objectif principal de ce travail consiste à étudier au moyen des outils de la chimie théorique, l'influence de la taille du polymère sur ses propriétés physico-chimiques et en particulier sa dégradation dans le tractus gastro-intestinal⁽³⁾. En d'autres termes, notre propos est de rechercher la taille minimale du polymère non susceptible de se dégrader en milieu acide.

Après une introduction générale où nous présentons le but du travail, ce manuscrit s'articule autour de trois chapitres suivis d'une conclusion générale.

Le premier chapitre de notre mémoire vise à introduire la cible moléculaire de nos recherches, à savoir l'aspirine, son évolution historique et ses effets sur l'organisme. Largement décrite dans la littérature, nous nous sommes limités à présenter les faits qui ont marqué son évolution, par ordre chronologique, depuis ses balbutiements jusqu'à la découverte de la PolyAspirine, son polymère qui lui présage un avenir certain.

Nous décrivons brièvement dans le chapitre II, les deux types de méthodes de la chimie théorique. Nous y avons présenté les différents logiciels que nous avons utilisés pour le calcul des propriétés physico-chimiques, que nous y avons également définies.

Le chapitre III est consacré à la présentation et à la discussion des résultats obtenus.

La conclusion générale porte sur les principaux apports de nos travaux. Nous essayerons ensuite de cerner les limites et les insuffisances de nos modèles ; ce qui nous conduit à dégager quelques perspectives de nos travaux.

Références bibliographiques

- 1- Whitaker-Brothers, K., Uhrich, K. Investigation into the erosion mechanism of salicylate-based poly(anhydride-esters). *J Biomed Mater Res A.*, 76(3),470-9, **2006**
- 2- Seligman, F. Invention and Innovation: The Beginning of PolyAspirin. *Science.*, **2009**
- 3- Samira FEDDAL et Safia TAIRI-KELLOU. *Theoretical Study of Biodegradation Properties of Aspirin Polymer*, Tramech06, Hammamet, Tunis, 5-7 Nov., **2009**

CHAPITRE I

L'ASPIRINE

*De ses balbutiements à la
PolyAspirine*

I - Introduction

L'aspirine dont le nom IUPAC est l'acide 2-acétyloxybenzoïque ou acide acétylsalicylique est l'un des médicaments les plus consommés au monde avec 35000 tonnes produites chaque année⁽¹⁾. Elle est aussi intégrée à de nombreuses autres préparations : plus de 230 médicaments vendus en France contiennent de l'aspirine. Elle est disponible à bon marché dans toutes les pharmacies du monde. Sans risque d'accoutumance, l'aspirine présente trois propriétés thérapeutiques majeures : antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire, ce qui explique que son succès ait été immédiat alors que son mécanisme d'action n'a été élucidé qu'au début des années 1970⁽²⁾.

Aujourd'hui, même si elle perd du terrain sur le marché des médicaments, l'aspirine reste un médicament très utilisé et souvent en automédication.

Nous organisons ce chapitre en tentant de répondre aux questions suivantes, relatives à cette substance miracle.

Qui est-elle ? Comment agit-elle ? Quelles sont ses indications ? Quel est son avenir ?

Pour cela, nous présenterons tout d'abord son **histoire** ensuite nous expliquerons son fonctionnement ou son **mode d'action** et enfin nous discuterons ses **effets bénéfiques et indésirables** sur l'homme qui nous conduiront à 'présager' son avenir.

II - Historique

Dès l'antiquité et il y a de cela quatre millénaires, les sumériens utilisaient déjà des feuilles de saule à des fins médicinales, comme en témoignent les recommandations inscrites sur le papyrus d'*Ebers*⁽³⁾.

Plus tard, vers l'an 400 avant J.C., Hippocrate, le père fondateur de la médecine et selon qui « ***la nature est le médecin des malades*** », recommandait une tisane de feuilles de saule pour soulager les douleurs des contractions utérines et faire baisser la fièvre⁽⁴⁾.

Au moyen-âge, les fleurs de la reine des prés étaient aussi utilisées avec les mêmes indications thérapeutiques. Les Assyriens, les Babyloniens et plus tard les Grecs utilisaient également des décoctions de plantes de saule pour soulager la douleur⁽⁵⁾. L'écorce, les feuilles, la sève et les racines de saule ont été utilisées d'une manière similaire, en Chine, en Afrique du Sud et en Amérique précolombienne⁽⁵⁾. Cette utilisation s'est poursuivie de manière empirique jusqu'au XVIII^{ème} siècle.

Dans les années **1750**, un révérend anglais, Edward Stone, intrigué par la présence de nombreux saules dans les zones marécageuses où sévit la malaria, a eu une double intuition : - *les arbres ne seraient-ils pas protégés de l'humidité par leur écorce, qui pourrait alors guérir les fièvres des humains ?*

Comme cette écorce a le même goût amer que celle du quinquina (plante anti-paludique), il en déduit qu'- *elle devrait être également efficace contre le paludisme.*

Il confirme sa théorie par des observations cliniques. Selon cette théorie dite « **théorie des signatures** » - un des dogmes médicaux de l'époque – **le remède d'une maladie n'est jamais loin de ses causes.**

Le 26 avril **1763**, il présente devant la Royal Society de Londres l'efficacité de la décoction de saule contre les fièvres dues à la malaria.

Une troisième « **signature** » lui a donné à réfléchir en constatant la ressemblance entre les **rameaux de saules** (souples et flexibles) et la forme des **articulations humaines** ; il en déduit que leur écorce devrait également pouvoir soigner les ankyloses articulaires et les douleurs rhumatismales⁽⁶⁾.

Quelques décennies plus tard, l'essor de la chimie d'extraction et de synthèse, a permis de découvrir et d'isoler le principe actif de l'écorce de saule. En effet, de très nombreux travaux réalisés en France, en Suisse, en Italie et aux Etats-Unis aboutissent par différentes voies à l'extraction de la **salicine** ou le **salicylate de glucose** à partir de l'écorce de saule (Figures 1). Cette substance cristalline pure a permis au chimiste napolitain Raffaele Piria de préparer de l'**acide salicylique**.

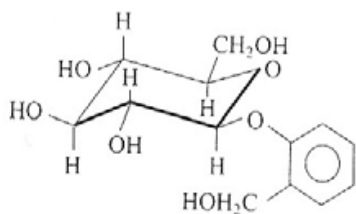


Figure 1a : Salicine

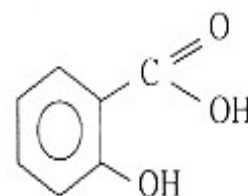


Figure 1b : Acide salicylique

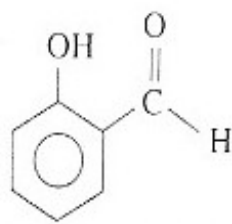


Figure 1c : Aldéhyde salicylique

À la même époque, le pharmacien suisse Pagenstecher a extrait de la reine des prés de l'**aldéhyde salicylique**⁽⁷⁾.

En **1825**, l'amertume de l'écorce de saule a été reconnue par Francesco Fontana comme étant due à la salicine⁽⁸⁾.

En **1828**, à Munich, Büchner a isolé quelques cristaux en aiguilles, de goût amer et qu'il a identifié comme de la salicine⁽⁸⁾.

En **1829**, à Paris, Pierre Josef Leroux (**1795 - 1870**) a amélioré le procédé d'extraction et a obtenu une once de 30 g de salicine à partir de 3 livres d'écorce de saule. Il a aussi étudié et montré son effet thérapeutique⁽⁸⁾.

En **1835**, le chimiste suisse Löwig cristallisa un composé nommé **Spiersäure** à partir de la Reine des-prés (*Spirae ulmaria*)⁽⁷⁾.

En **1839**, le chimiste français J.B Dumas démontra que le **Spiersäure** n'est autre que l'**acide salicylique**^(9,10) !

L'acide salicylique a été préparé ensuite aux Etats-Unis.

Il faut noter qu'une sorte de bruyère pousse en Amérique et que les botanistes appellent *Gaultheria Procumbens*. Les Gaulthéries sont des arbrisseaux toujours verts dont les feuilles, de la variété connue sous le nom de *thé du Canada*, fournissent, après macération et distillation, une essence dite *essence de Wintergreen*⁽¹¹⁾. Cette essence naturelle, depuis longtemps utilisée comme antiseptique et antirhumatismal, est constituée de salicylate de méthyle à 90%.

En **1840**, un chimiste américain Cahours constata que, traité par un alcali, l'essence de *Wintergreen* se transforme en **acide salicylique**⁽¹²⁾.

En **1853**, Charles-Frédéric Gehrhardt (**1816 – 1856**), de la faculté de Montpellier, réussit la synthèse de **l'acide acétylsalicylique**, mais son travail resta inexploité pendant 45 ans ^(13, 14).

En **1860**, Hermann Kolbe (**1818 - 1884**) de l'université de Marburg synthétisa l'acide salicylique et son sel de sodium⁽¹⁵⁾.

En **1897**, un jeune chimiste de la société Bayer, Félix Hoffmann (**1868-1946**), motivé par le désir de soulager les fortes douleurs de son père rhumatisant et soigné avec le salicylate de sodium, a mis au point un nouveau procédé d'acétylation de l'acide salicylique et a obtenu l'acide acétylsalicylique pur.

Il a testé cette nouvelle substance, de saveur acidulée loin d'être désagréable, sur son père et a constaté qu'elle est moins agressive sur la muqueuse gastrique. Etant convaincu de l'intérêt de sa découverte, il en a fait part à son directeur Heinrich Dreser qui s'est rendu compte qu'il avait mis la main sur un médicament exceptionnel. Les premiers essais cliniques démontrèrent rapidement la supériorité de ce nouveau composé sur l'acide salicylique et le salicylate de sodium⁽¹⁶⁾.

La méthode de synthèse de F. Hoffman ouvrit donc la voie à la production industrielle de **l'acide acétylsalicylique**, selon la réaction suivante :

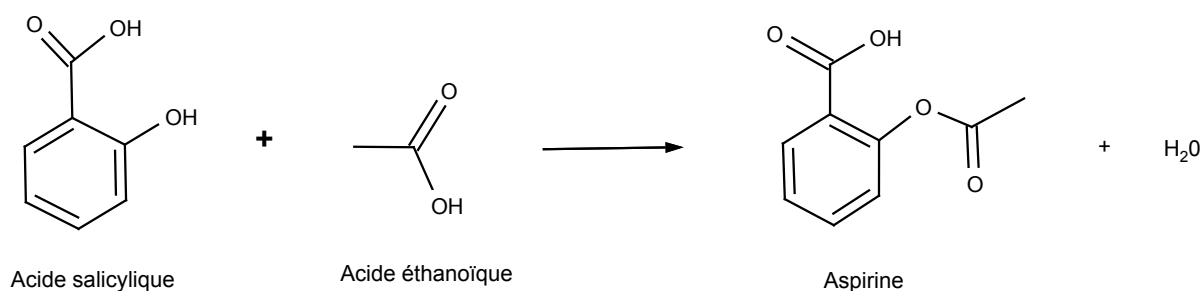


Figure 2 : Réaction de synthèse de l'Aspirine

Le 1er février **1899**, la compagnie rhénane Bayer a déposé la marque AspirinTM :

- "A" pour **acétyl**
- "spir" pour *Spiersäure*, nom latin de la reine-des-prés
- "in" comme suffixe classique en chimie industrielle ⁽¹⁶⁾.

En 1900 les premiers comprimés sont fabriqués, le brevet est déposé aux USA et Bayer fait fortune⁽¹⁷⁾.

III – Modes d'action de l'aspirine

Durant des décennies, l'aspirine a été utilisée sans que l'on sache comment la molécule agissait. La découverte de son mode d'action a été tardive et a valu le prix Nobel de physiologie et de médecine, en 1982, au britannique **Sir John Vane**. Il faut noter que les deux autres co-lauréats suédois, Sune Bergström et Bengt Samuelsson, ont travaillé sur les cibles de l'aspirine⁽¹⁸⁾.

En effet, ses modes d'action sont restés longtemps ignorés du fait même de la multiplicité apparente de ses foyers d'action. En 1971, S. J. Vane démontra que l'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en l'occurrence l'aspirine, dépend de l'**inhibition** de la production de **prostaglandines**, des médiateurs cellulaires impliqués dans un grand nombre d'actions physiologiques et physiopathologiques.

1- Métabolisme des prostaglandines ou cascade arachidonique

Suite à un stimulus pro-inflammatoire et sous l'action de la phospholipase A₂, un phospholipide membranaire se transforme en un acide gras : l'acide arachidonique. Cet acide, libéré, entre dans le site actif d'une protéine enzymatique bi-fonctionnelle, appelée prostaglandine H synthase. Sa première fonction est dite cyclo-oxygénase⁽¹⁸⁾ : elle catalyse la fixation de deux molécules d'oxygène sur une molécule d'acide arachidonique, en le cyclisant. Le produit obtenu, noté PGG₂ (2 pour le nombre d'insaturations), est réduit en PGH₂ par la deuxième fonction enzymatique de la prostaglandine H synthase. Cette réduction correspond à la transformation de la fonction hydroperoxyde en fonction hydroxyle. ***Il est important de noter que l'enzyme prostaglandine H synthase est également appelée : cyclo-oxygénase.*** Nous utiliserons ce vocable dans la suite de notre rapport.

Ces prostaglandines H instables sont ensuite transformées, sous l'action d'autres enzymes, pour donner différents métabolites, selon le type de tissus dans lesquels elles sont formées.

Nous illustrons cette série de transformations dite cascade arachidonique dans la figure suivante :

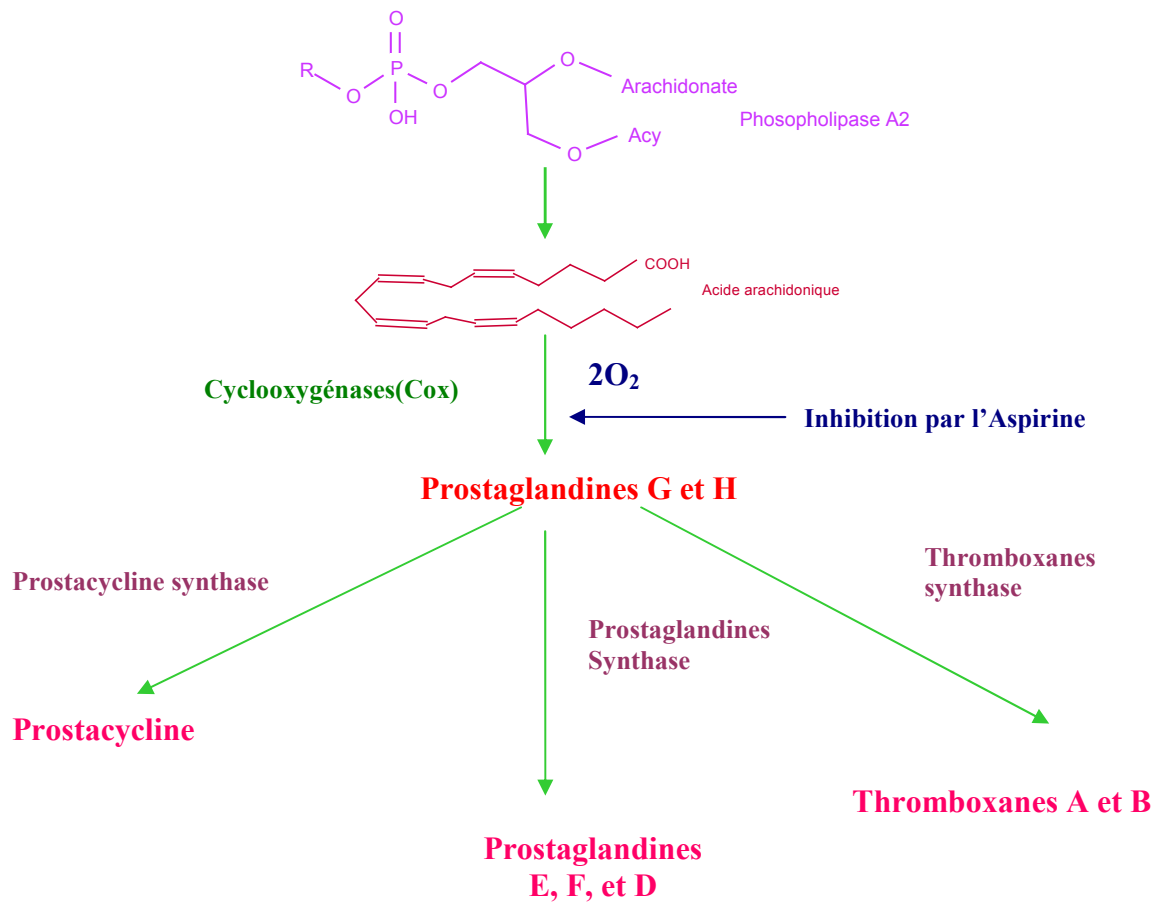


Figure 3 : Cascade de l'acide arachidonique

Comme le montre la figure 3, l'aspirine agit en inhibant l'activité de la cyclo-oxygénase, ce qui empêche la production des prostaglandines G et H, par conséquent toutes les molécules agissant en tant que médiateurs cellulaires physiologiques et physiopathologiques. Nous décrivons les propriétés de ces médiateurs, ci-dessous.

- Les prostaglandines E, D, et F, se retrouvant principalement dans les reins, ont des activités biologiques bien reconnues comme la régulation du taux d'AMP cyclique cellulaire pour la PGE2⁽¹⁹⁾, la régulation du cycle veille-sommeil pour la PGD2 et la contraction du muscle lisse utérin pour la prostaglandine PGF2 (figure 3).

Beaucoup plus spécifiques sont les deux prostaglandines sanguines et vasculaires, la thromboxane et la prostacycline (TxA2 et la PGI2).

- La tromboxane TxA₂, inducteur de l'agrégation, apparaît au niveau des plaquettes sanguines ou thrombocytes.
- La prostacycline PGI₂, puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, est essentiellement formée par les cellules endothéliales et musculaires lisses de la paroi vasculaire.

Ces deux dernières prostaglandines ont une demi-vie biologique très brève (30 s. à 2 mn.) et assurent la fluidité relative des plaquettes sanguines.

2 - Cibles biologiques ou cyclo-oxygénases

Il existe actuellement trois isoformes de la cyclo-oxygénase notées par ordre chronologique de découverte: COX-1, COX-2 et COX-3^(20,21).

Il est important de noter que les deux premières isoenzymes sont les plus ciblées par les AINS disponibles sur le marché. D'un point de vue enzymatique, les deux isoformes possèdent des sites actifs, de type di-oxygénase et peroxydase, capables d'assurer la biotransformation classique de l'acide arachidonique en PGH₂⁽²²⁾ (Figure 3). Ces protéines ont, chez l'espèce humaine, plus de 60% d'homologie de séquence⁽²³⁾, avec une conservation importante des acides aminés composant le site actif cyclo-oxygénase. La structure cristallographique des COXs, résolue récemment, a permis de montrer qu'il s'agit de protéines membranaires monotopiques et structurées en homodimères glycosylés⁽²⁴⁾. Leur localisation permet le passage direct de l'acide arachidonique libéré dans la membrane, vers le site actif.

Nous résumons, dans le tableau 1, les principales caractéristiques de ces deux cibles biologiques.

Tableau 1 : Caractéristiques des isoenzymes COX-1 et COX-2^(25,26).

Caractéristiques	<i>COX-1</i>	<i>COX-2</i>
Régulation	Constitutionnelle Peu inductible	Très inductible
Expression basale	plaquettes, estomac, vaisseaux, intestin, reins,...	prostate, cerveau, reins, poumons

Expression après Induction	Macrophages péritonéaux et alvéolaires	Monocytes/macrophages, fibroblastes, synoviocytes, chondrocytes, cellules endothéliales, ...
Agents inducteurs	encore inconnus	cytokines pro-inflammatoires hormones /facteurs de croissance
Fonctions	Production basale de PGs Homéostasie	Production stimulée de PGs, processus inflammatoires, croissance voire dérèglement cellulaire et reproduction

La comparaison des propriétés de la COX-2 avec celles de la COX-1^(23,27) montre que les différentes régions importantes pour les fonctions enzymatiques sont conservées, avec cependant quelques différences que nous décrivons ci-dessous et dans la figure 4.

Tableau 2 : Propriétés comparées des 2 iso-enzymes de la COX

Caractéristiques		<i>COX-1</i>	<i>COX-2</i>
Gène (homme)		Chr. 9 (25 kb)	Chr. 1 (8 kb, gène précoce)
Masse moléculaire		71 kDa	72 kDa
Nombre d'acides aminés		600 acides aminés	604 acides aminés
Homologie	inter-espèces	90%	90%
	entre COX-1 et -2	60%	
	intra- espèces		
Propriétés enzymatiques		enzymes bifonctionnelles = Cyclo-oxygénase et Peroxydase	
Activité catalytique versus AA		Vmax et Km similaires	
Cavité		Etroite	assez large
Structure rayons X		résolue (ovine, 1994)	résolue (humaine, 1996)
Localisation subcellulaire		Réticulum endoplasmique et probablement dans le noyau	Noyau et Réticulum endoplasmique

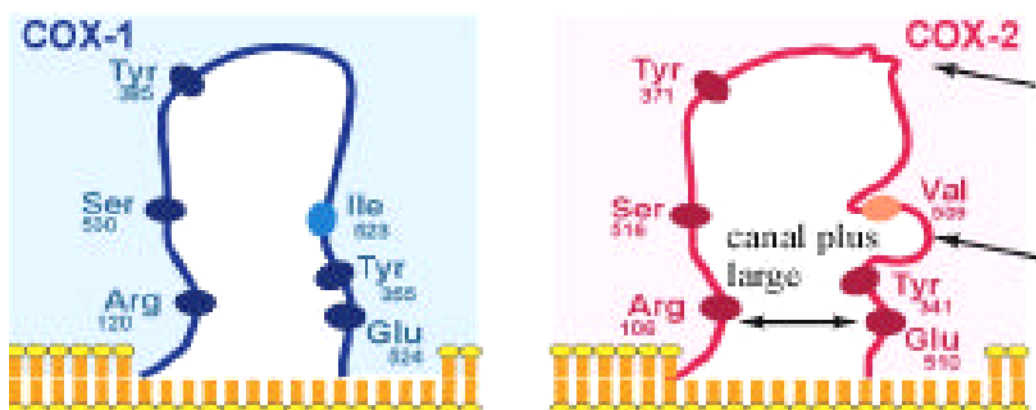


Figure 4 : Principales différences structurales entre COX-1 et COX-2⁽²⁵⁾

3- Mécanisme d'action de l'aspirine sur la cyclo-oxygénase

Dès son entrée dans le sang, la molécule d'acide acétylsalicylique est rapidement scindée en acide salicylique et le radical acétyle ($\text{CH}_3\text{-C}\cdot=\text{O}$). Ce qui circule dans le flux sanguin est un mélange d'acide acétylsalicylique, d'acide salicylique et de radical acétyle.

Toutefois, **l'acide salicylique** n'a pas d'activité sur l'enzyme cyclo-oxygénase, aux concentrations obtenues avec les doses thérapeutiques : il est **vingt fois moins** actif que **l'aspirine**.

Le résidu sérine 530 (Ser530 pour COX-1 et Ser516 pour COX-2) est le site d'action de l'aspirine en ce que la fonction alcool primaire des résidus sérine est acétylée aux dépens de l'aspirine, qui est transformée en acide salicylique (figure 5)⁽²⁸⁾. Il en résulte un encombrement au niveau du site actif par le groupement acétyle, ce qui restreint l'accès à l'acide arachidonique, dans le cas de la COX-1. Il y a formation d'une liaison covalente, et donc blocage irréversible de l'enzyme.

Sur le plan moléculaire, le résidu Ser516, de la COX-2, est certes acétylé par l'aspirine mais il semble que la taille plus importante du site permette l'accès à l'acide arachidonique ; ce qui permet son oxygénation partielle en un dérivé qui n'est pas un prostanoïde^(29,30). Cette différence moléculaire (figure 4) est à la base de recherches pharmacologiques intenses. Parmi ces recherches, nous pouvons citer celles de notre équipe, pour la mise au point de molécules

capables d'inhiber sélectivement la forme inductible^(31,32) ; ce qui permet de préserver la fonction "permanente" de la forme constitutive responsable de l'homéostasie^(33,34).

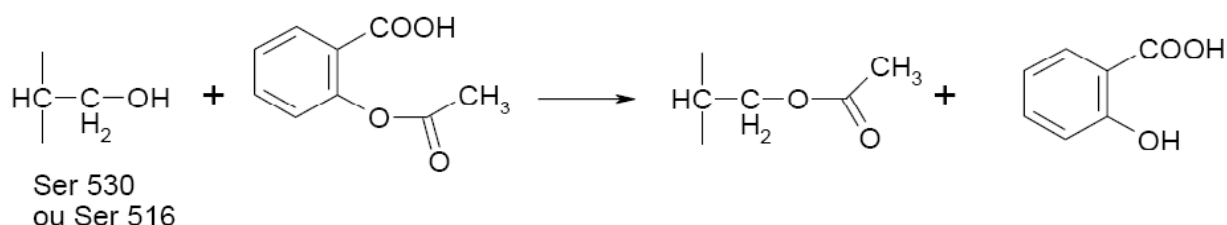


Figure 5 : Action de l'Aspirine sur la cyclo-oxygénase

4- Effets de l'aspirine sur l'organisme

Dans un premier temps, l'aspirine est absorbée par la muqueuse gastrique ou par la paroi intestinale. Ensuite, les molécules passent dans le sang en transitant toujours par le foie avant d'être redistribuées dans tout l'organisme. Elles sont ensuite filtrées par le rein puis éliminées par les urines. La rapidité de sa distribution dans l'organisme est l'une des clés de son efficacité^(35,36). Sa demi-vie est de quelques heures ; ce qui nécessite de répartir régulièrement les prises en cas de besoin^(37,38).

a) Effets bénéfiques

- En inhibant la synthèse des prostaglandines sécrétées par tous les tissus en réponse à une agression de l'organisme, l'aspirine agit en tant qu'antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire.

La fièvre est due à une perturbation de la régulation thermique, avec le point d'équilibre thermique déplacé vers le haut^(39,40). L'aspirine accroît la déperdition de chaleur en provoquant une vasodilatation cutanée avec transpiration par excitation du centre hypothalamique, responsable de la lutte contre l'hyperthermie. Par ce mécanisme, elle produit un abaissement du point d'équilibre thermique avec des prises bien réparties (**0,2 g et 4 à 5 fois/j**)⁽⁴¹⁾.

La douleur est due à une baisse du seuil de perception des récepteurs périphériques aux médiateurs nociceptiques. L'aspirine bloque la transmission du message douloureux. A doses moyennes (**1 à 3 g/j**), elle calme la douleur⁽⁴²⁾.

L'inflammation est une impotence fonctionnelle du tissu lésé et découle des deux premiers symptômes⁽⁴³⁾. L'aspirine agit au cœur même du site lésé en y diminuant la migration des polynucléaires et des macrophages responsables de la rougeur et de l'œdème. Elle n'est efficace qu'à doses élevées (**3 à 4 g/j** voire plus)⁽⁴⁴⁾.

- En inhibant la formation de la thromboxane A2, l'aspirine agit en tant qu'antiagrégant plaquettaire.

A ce titre, cette molécule empêche la formation de caillot sanguin qui peut devenir responsable d'un infarctus du myocarde ou d'une thrombose cérébrale. Cet effet inhibiteur dure 8 à 10 jours (durée de vie d'une plaquette) pour une prise moyenne d'aspirine (**0,325 g/j**).

En fait, la thromboxane A2, produite par les plaquettes, est un puissant agrégant plaquettaire et un vasoconstricteur. Quant à la prostacycline, formée au niveau de la paroi des vaisseaux sanguins est, à l'opposé, un puissant inhibiteur de l'agrégation des plaquettes et un vasodilatateur. Il est intéressant de signaler que *c'est l'équilibre entre ces deux médiateurs cellulaires qui assure la fluidité du sang*⁽⁴⁵⁾.

Notons que dans le vaisseau sanguin, dont la paroi est intacte, la prostacycline exerce un rôle protecteur en repoussant constamment les plaquettes qui tenteraient d'adhérer. Si la brèche vasculaire devient importante ou alors se constitue une plaque d'athérome, l'équilibre est rompu en faveur d'une hyperproduction de thromboxane A2. La prostacycline ne peut donc plus exercer son rôle protecteur, d'où l'apparition d'un thrombus. Les vastes essais cliniques entrepris ces dernières années ont confirmé les propriétés antiagrégantes de l'aspirine et démontré son très grand intérêt thérapeutique dans la prévention de la thrombose à l'origine de la pathologie coronarienne et des accidents vasculaires cérébraux⁽⁴⁶⁾. Nous notons donc l'efficacité de l'aspirine dans la prévention : *des infarctus en phase aiguë ou chronique, de l'angor instable, des récurrences d'accidents ischémiques cérébraux, de certaines complications liées à la chirurgie cardio-vasculaire comme l'angioplastie transluminale pour le traitement des rétrécissements des coronaires et enfin, du pontage aorto-coronarien qui permet de revasculariser le myocarde ischémié.*

b) Nouvelles indications

Dans la mesure où les prostaglandines sont impliquées dans les processus néoplasiques, il semble logique d'étudier l'intérêt préventif de l'aspirine dans certains types de cancer^(47,48). De nombreuses études ont montré que l'aspirine, inhibaient, chez le rat, le développement des tumeurs du côlon induites par des agents carcinogènes chimiques⁽⁴⁹⁾.

D'autre part, de récents travaux ont montré que la prostaglandine **E** bloque la sécrétion d'insuline induite par le glucose⁽⁵⁰⁾. Ce résultat est à l'origine de l'hypothèse que l'aspirine puisse être bénéfique, d'une part, en stimulant la sécrétion d'insuline et, d'autre part, en prévenant les complications micro-vasculaires de la maladie telle que la rétinopathie diabétique.

En outre, la cataracte, due à l'opacification des protéines du cristallin, constitue l'une des causes majeures de perte de l'acuité visuelle. En **1981**, E. Cotlier, de l'université de Yale a constaté que les sujets souffrant de polyarthrite rhumatoïde et traités au long cours par de fortes doses d'aspirine (**650 mg/j**) sont significativement protégés contre la cataracte⁽⁵¹⁾. Cette première observation a stimulé de nombreuses études cliniques qui ont apporté des arguments en faveur de l'effet protecteur de l'aspirine⁽⁵²⁾.

De nos jours, encore, on découvre de nouvelles propriétés à l'aspirine. En effet, elle réduirait les risques de **cancer du colon** et aussi elle diminuerait la croissance des **tumeurs cancéreuses**. Nous devons encore signaler qu'aux deux âges extrêmes de la vie, l'aspirine joue un rôle protecteur. En empêchant les caillots sanguins, l'aspirine prévient les **retards de croissance** du fœtus, souvent dus à une obstruction partielle des vaisseaux alimentant le placenta. De même, certaines formes de **démences séniles** dues à des artères bouchées peuvent être évitées en prenant régulièrement de l'aspirine.

c) Effets indésirables

Le véritable facteur limitant le recours à l'aspirine se trouve dans sa toxicité gastrique qui est à l'origine de douleurs, de nausées et de vomissements⁽⁵³⁾. En exerçant une irritation sur la muqueuse gastrique, l'aspirine provoque fréquemment des saignements occultes. À doses élevées, elle favorise la survenue d'hémorragies digestives et contribue au développement de l'ulcère gastrique chronique.

La principale cause de cette action irritante sur la muqueuse gastrique est l'inhibition de la formation de la prostacycline dont le rôle protecteur de la muqueuse gastrique est universellement reconnu. De plus, l'aspirine diminue la production de mucus par le système digestif en réduisant le nombre des cellules chargées de sécréter la mucine protectrice.

L'aspirine peut aussi avoir des effets indésirables sur la coagulation sanguine⁽⁴⁶⁾. En effet, l'aspirine induit une prolongation du temps de saignement en inhibant l'agrégation des plaquettes sanguines ; ce qui peut être un avantage chez les sujets à risques de maladies cardio-vasculaires devient un inconvénient en d'autres circonstances : risques d'hémorragies digestives, cérébrales et génitales. Elle est donc formellement interdite aux hémophiles et aux sujets devant subir une intervention chirurgicale.

Pour terminer, nous devons signaler qu'environ 3% de la population mondiale est allergique à l'acide acétylsalicylique⁽⁵³⁾.

5– Formes galéniques de l'aspirine

Les différentes formes galéniques d'un médicament correspondent à des modes différents de libération du principe actif dans l'organisme. Cette libération peut être normale, accélérée ou différée.

L'aspirine fût dès **1904** conditionnée sous la forme de comprimés dans des tubes de verre⁽⁵⁴⁾. Ces comprimés d'origine – dits « simples » - sont fabriqués par agglomération de particules relativement importantes d'aspirine et d'excipient comme l'amidon mais ces particules, insolubles dans l'eau, ont une action corrosive sur la muqueuse gastrique. Cet inconvénient majeur contraint les fabricants à mettre au point différentes formes pharmaceutiques afin d'améliorer la tolérance de ce médicament exceptionnel.

Les pharmacologues se sont donc préoccupés de la toxicité gastrique en imaginant de nouvelles formulations pour réduire son temps de contact avec la muqueuse gastrique et faciliter son absorption, voire modifier son lieu d'absorption en l'occurrence la muqueuse intestinale^(55,56).

Au cours du temps, l'aspirine a donc évolué dans ses formes galéniques :

- le comprimé initial n'est plus utilisé, les formes solubles ou effervescentes l'ont remplacé.
- la forme suppositoire a été supprimée ces dernières années.

- La forme sirop n'existe pas.

De nos jours, l'aspirine se présente sous différentes formes galéniques qui sont l'objet de prescriptions adaptées. Les plus courantes sont deux formes : ***soluble et entérique***, procurant une action rapide.

La forme soluble passe plus rapidement dans le sang et donc son efficacité thérapeutique est plus précoce. Quant à la forme entérique, elle se présente sous l'aspect de comprimés enrobés dans une pellicule qui résiste à l'acidité gastrique et ainsi l'acide acétylsalicylique n'est absorbé qu'au niveau de l'intestin grêle.

Cependant, les accidents digestifs sont inévitables pour un médicament qui fait l'objet d'une très importante automédication.

Par sa longévité remarquable et par sa renommée planétaire, ce médicament connaît un destin d'autant plus exceptionnel que ses propriétés sont aujourd'hui encore en voie d'exploration. Un pharmacologue a même écrit⁽⁵³⁾ :

"L'avenir de l'aspirine s'annonce encore plus prometteur que son passé"

A l'échelle mondiale, la production d'aspirine représente plus de 35 000 tonnes ou 100 milliards de comprimés ! *Pourtant, on dit souvent que si elle était découverte de nos jours, elle aurait beaucoup de mal à franchir les différentes étapes conduisant à l'autorisation de mise sur le marché, eu égard à ses effets secondaires.*

Sa toxicité gastrique préoccupe de manière intensive les chercheurs du domaine de la pharmacologie.

IV – Avenir de l'aspirine : La PolyAspirine ?

Lors du 220ème Congrès Annuel de l'American Chemical Society le Dr Kathryn Uhrich, professeur de chimie à l'Université Rutgers dans le New Jersey, a présenté ses travaux sur un polymère d'acide acétylsalicylique^(56,57).

Ce polymère, nommé PolyAspirine, est composé d'une centaine de molécules d'acide acétylsalicylique reliées par estérification selon la réaction suivante :

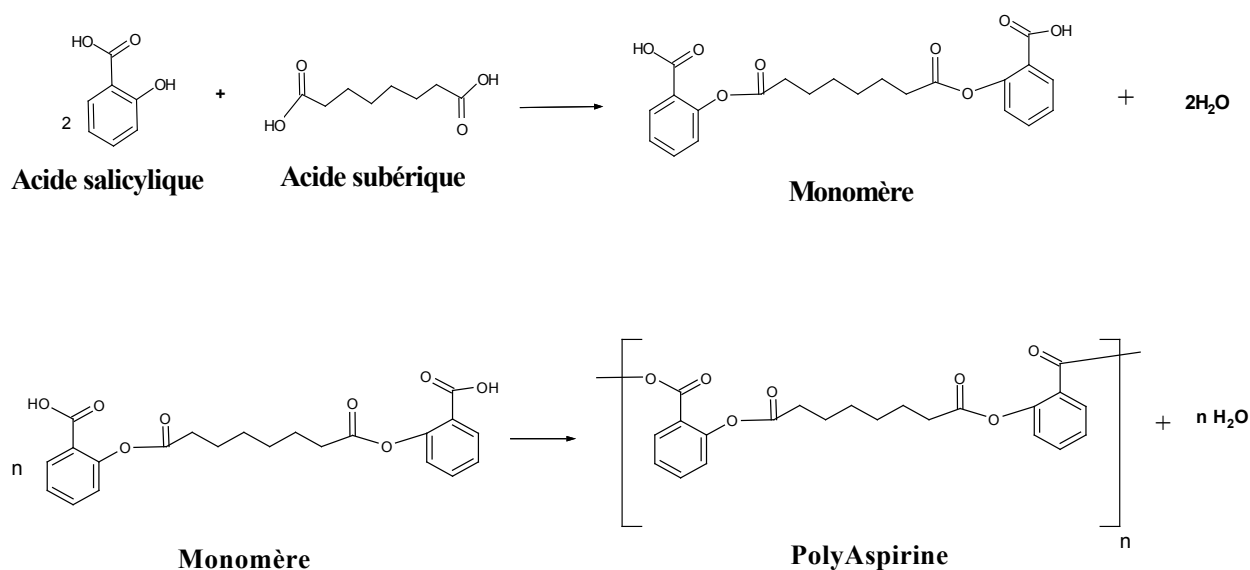


Figure 6 : Réaction de synthèse de la polyaspirine

Selon l'équipe de K. Uhrich, ce polymère pourrait limiter les hémorragies digestives ou les ulcérations aiguës en assurant la libération de l'acide salicylique au niveau de l'intestin⁽⁵⁶⁾. En effet, l'hydrolyse de ce polymère est pH-dépendante et la dégradation a lieu en milieu alcalin ; ce qui autorise la libération d'acide salicylique au niveau de l'intestin. En limitant la libération d'acide salicylique dans l'estomac, un tel polymère éviterait les ulcères gastriques ou les hémorragies digestives associées à la prise d'aspirine.

Par ailleurs, ce polymère pourrait trouver un grand nombre d'applications médicales, notamment dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin^(56,57).

Il est également important de rapporter qu'il a été récemment montré que la PolyAspirine favorisait l'ostéogenèse chez la souris, ce qui ouvre de nouvelles voies de recherche pour ce composé original.

Dans ce travail de mémoire, nous tenterons de rechercher, au moyen des outils de la chimie théorique, la taille minimale du polymère qui révélerait une absence de dégradation en milieu acide, en l'occurrence gastrique.

Références bibliographiques

- 1- Deluzarche, C. Comment agit l'aspirine. *L'internaute science*, **2006**
- 2- Beaver, W.T. Mild analgesics: a review of their clinical pharmacology. *Am J Med Sci.*, 250, 577– 604, **1965**
- 3- Bardinnet, P. Les papyrus médicaux de l'Egypte pharaonique. *Paris : Librairie Artheme Fayard*, **1995**.
- 4- Devillé, C., Gillet, S., Simon, F. Saule et reine-des- près à l'origine de l'Aspirine. *Printemps des sciences*, **2008**
- 5- Delaveau, P. La mémoire des mots en médecine et pharmacie. *Paris : Editions Louis Pariente*, **1992**.
- 6- Stone, E. An Account of the Success of the Bark of the Willow in the Cure of Agues. In a Letter to the Right Honourable George Earl of Macclesfield, President of R. S. from the Rev. Mr. Edmund Stone, of Chipping-Norton in Oxfordshire., *Philos Trans R Soc Lond*, 53, 195–200, **1763**
- 7- Weissman, G. Aspirin. *Scientific American*, 264(1), 84-90, **1991**.
- 8- Dorvault, H. L'officine ou répertoire général de pharmacie pratique. *Paris : Editions Becllet et Labé.*, **1850**.
- 9- Piria, R. Recherches sur la salicine et les produits qui en derivent. *Ann Chim Phys.*, 69, 281-325, **1838**
- 10- Collier, H.O.J. Aspirin. *Scientific American*, 209, 96-108, **1963**
- 11- Mueller, R.L., Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease: discovery, development and directions for the future. *Circulation.*, 89, 432-49, **1994**,
- 12- Gerhardt, C. Recherches sur les acides organiques anhydres. *Ann Chim Phys.*, 37, 285-342, **1853**
- 13- Lafont, O. Mise au point sur les publications relatives a la synthese, de l'acide acétylsalicylique. *Rev Hist Phar.*, 43, 269-73, **1996**
- 14- Gerhardt, C. Untersuchungen über die wasserfreien organischen Säuren. *Annalen der Chemie und Pharmacie*, 87, 149-179, **1853**
- 15- Dreser, H. Pharmakologisches uber aspirin (acetylsalicylsaiire). *Pflüg Arch Ges Physiol.*, 76, 306- 18, **1899**
- 16- Jack, D.B. One hundred years of aspirin. *Lancet.*, 350, 437-9, **1997**

- 17- Vane, JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature*, 231, 232-5, **1971**
- 18- Dunn, M.J., Simpson, M., Davidson, E.W., Scharsemidt, L.A., Sedor, J.R. *J Clin Pharmacol.*, 28, 524-520, **1994**
- 19- Hemler, M., Lands, W.E.M., Smith, W.L. Purification of the cyclooxygenase that forms prostaglandins: demonstration of two forms of iron in the holoenzyme. *J Biol Chem.*, 251, 5575 – 9, **1976**
- 20- Raz, A., Wyche, A., Siegel, N., Needleman, P. Regulation of fibroblast cyclooxygenase synthesis by interleukin-1. *J Biol Chem.*, 263(6), 3022 – 8, **1988**
- 21- Dewitt, D.L., *Biochim. Acta.*, 1083, 121-13, **1991**
- 22- Hla, T., Neilson, K., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 89, 7384-7388, **1992**
- 23- Xie, W., Chipman, J.G., Robertson, D.L., Erikson, R.L., Simmons, DL., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 88, 2692-2696, **1991**
- 24- Pairet, M., Engelhardt, G., Distinct isoformes (COX-1 and COX-2) of cyclooxygenase: possible physiological and therapeutic implications. *Fundam Clin Pharmacol*, 10, 1-17, **1996**
- 25- O'Banion, M.K. Cyclooxygenase-2: molecular biology, pharmacology and neurobiology. *Crit Rev Neurobiol.*, 13, 45-82, **1999**
- 26- Jones, D.A., Carlton, D.P., McIntyre, T.M., Zimmerman, G.A., Prescott, S.M. Molecular cloning of human prostaglandin endoperoxide synthase type II and demonstration of expression in response to cytokines. *J. Biol. Chem.*, 268, 9049-9054, **1993**
- 27- Roth, G.J., Majerus, P.W. The mechanism of the effect of Aspirin on human platelets: 1 Acetylation of a particulate fraction protein. *J Clin Invest.*, 56, 624 – 32, **1975**
- 28- AUFFRET, T., *L'aspirine de la tête aux pieds*, Revue du palais de la découverte – Paris, 238, **1996**
- 29- Vane, J.R., Bakhle, Y.S., Botting, R.M. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*, 38, 97 – 120, **1998**
- 30- Silverstein, F.E., Faich, G., Goldstein, J.L., Simon, L.S., Pincus, T., Whelton, A., et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomised controlled trial., Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *J Am Med Assoc.*, 284, 1247 –55, **2000**
- 31- Bouaziz–Terrachet S., Thèse de Magister, «Conception d'inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase -2 : COX-2». USTHB, **2006**

- 32- Bouaziz-Terrachet, S., Toumi-Maouche, A., Maouche, B., Tairi-Kellou, S. Modeling the binding modes of stilbenes analogues to Cyclo-oxygenase 2: a molecular docking study. *Journal of molecular modeling*. 16: 1919-1929, **2010**.
- 33- Bombardier, C., Laine, L., Reicin, A., Shapiro, D., Burgos-Vargas, R., Davis, B., et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.*, 343, 1520 –8, **2000**
- 34- Ferguson, R.K., Boutros, A.R. Death following self-poisoning with aspirin. *Journal of the American Medical Association.*, 213 (7), 1186–8, **1970**
- 35- Kaufman, F.L., Dubansky, A.S. Darvon poisoning with delayed salicylism: a case report. *Pediatrics.*, 49 (4), 610–1, **1970**
- 36- Hartwig Otto, H. Pharmacokinetic considerations of common analgesics and antipyretics. *American Journal of Medicine.*, 75 (5A), 30–7, **1983**
- 37- Chyka, P.A., Erdman, A.R., Christianson, G., Wax, P.M., Booze, L.L., Manoguerra, A.S., Caravati, E.M., Nelson, L.S., Olson, K.R., Cobaugh, D.J., Scharman, E.J., Woolf A.D., Troutman, W.G. American Association of Poison Control Centers, Healthcare Systems Bureau, Health Resources and Services Administration, Department of Health and Human Services. Salicylate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila.)*, 45 (2), 95–131, **2007**
- 38- Axelrod, Y.K., Diringer, M.N., Temperature management in acute neurologic disorders. *Neurol Clin.*, 26 (2), 585–603, **2008**
- 39- Karakitsos, D., Karabinis, A. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N. Engl. J. Med.*, 359 (11), 1179–80, **2008**
- 40- Frederick, H., Lovejoy Jr. M.D., Aspirin and Acetaminophen: A Comparative View of Their Antipyretic and Analgesic Activity, *PEDIATRICS.*, Vol. 62, No.5s, p. 904-909, **1978**
- 41- Mehlich, D.R. The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain. *J Am Dent Assoc.*, 133 (7), 861–71, **2002**
- 42- Ferrero-Miliani, L., Nielsen, O.H., Andersen, P.S., Girardin, S.E. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. *Clin. Exp. Immunol.*, 147 (2), 227–35, **2007**
- 43- Hla, T., Neilson, K. Human cyclo-oxygenase 2 c-DNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89, 7384-8, **1992**
- 44- Baigent, C., Blackwell, L., Collins, R., et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.*, 373 (9678), 1849–60, **2009**

- 45- Weiss, H.J., Alefort, L.M., Kochwa, S. The effect of salicylates on the haemostatic properties of platelets in man. *J Clin Inves.*, 47(2), 169-80, **1968**
- 46- Swede, H., Niles R., Moysich, KB. Regular use of aspirin and prostate cancer risk. *Cancer Causes & Control.*, 17 (3), 251–6, **2006**
- 47- Kang J.H., Chan A.T., Michaud D.S., Skinner H.G., Giovannucci E., Colditz G.A., Fuchs C.S. A Prospective Study of Aspirin Use and the Risk of Pancreatic Cancer in Women. *J Natl Cancer Inst.*, 96 (1), 22–28, **2004**
- 48- Thun, M.J., Namboodiri, M.M., Heath, C.W. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med.*, 325 (23), 1593–6, **1991**
- 49- Chew, E.Y., Williams, G.A., Burton, T.C., Barton, F.B., Remaley, N.A., Ferris, F.L. Aspirin effects on the development of cataracts in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 16. *Arch Ophthalmol.*, 110 (3), 339–42, **1992**
- 50- Sharma, Y.R., Cotlier, E. Inhibition of lens and cataract aldose reductase by protein-bound anti-rheumatic drugs: Salicylate, indomethacin, oxyphenbutazone, sulindac, *Experimental Eye Research.*, Vol. 35, p 21-27, **1982**
- 51- Cotlier, E, Sharma, YR. Aspirin and senile cataracts in rheumatoid arthritis. *Lancet.*, 1(8215):338–339. Feb 7, **1981**
- 52- Sorensen, H.T., Mellemkjaer, L., Blot, W.J. et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am. J. Gastroenterol.*, 95 (9), 2218–24, **2000**
- 53- Collier, H. Aspirine de la tête aux pieds. *MuseUM.*, **2004**
- 54- Mueller, R.L., Scheidt, S. History of drugs for thrombotic disease:discovery, development and directions for the future. *Circulation.*, X9, 432-49, **1994**
- 55- Hochain, P., Capet, C., Colin R. Complications digestives de l'aspirine. *Rev Med Inter.*, 21 Suppl I : 50-9, **2000**
- 56- Whitaker-Brothers, K., Uhrich, K. Investigation into the erosion mechanism of salicylate-based poly(anhydride-esters). *J Biomed Mater Res A.*, 76(3),470-9, **2006**
- 57- Seligman, F. Invention and Innovation: The Beginning of PolyAspirin. *Science.*, **2009**

CHAPITRE II

METHODOLOGIE

I- Introduction

Dans ce chapitre nous présentons, d'une part, les différentes méthodes de la chimie théorique dont certaines sont utilisées dans le cadre de notre travail de recherche et, d'autre part, la définition des propriétés calculées pour l'ensemble des matériaux étudiés. Une description succincte des logiciels permettant la détermination de ces propriétés sera également présentée.

Il faut noter que pour aborder une étude par modélisation moléculaire, nous avons le choix entre deux types d'approches théoriques de base et qui sont *la mécanique quantique et la mécanique moléculaire*. Bien entendu, le choix de la méthode dépend du type de l'étude à effectuer.

II- La Mécanique Quantique

1- Bases et Principes

Les méthodes de modélisation basées sur la mécanique quantique (MQ)⁽¹⁾ consistent à décrire les systèmes microscopiques au moyen d'une fonction d'onde Ψ qui peut être déterminée par la résolution de l'équation de Schrödinger⁽²⁾ s'écrivant comme suit:

$$H\Psi = E\Psi \quad (1)$$

Cette équation signifie que l'opérateur hamiltonien, noté H , agissant sur la fonction d'onde Ψ , fonction des coordonnées de toutes les particules (noyaux et électrons), donne la même fonction Ψ multipliée par un nombre E . Le scalaire E est l'énergie du système. L'équation admet généralement un ensemble de solutions E , correspondant aux différentes énergies possibles. On a donc un ensemble de niveaux d'énergie *discrets* pour la molécule, c'est-à-dire discontinus, ce qui est une caractéristique primordiale de la mécanique quantique.

Dans le cas d'un système poly-atomique moléculaire composé de N noyaux et de n électrons, l'hamiltonien du système se développe (en unités atomiques) suivant l'expression :

$$\hat{H} = \sum_i^n -\frac{1}{2}\Delta_i + \sum_A^N \frac{1}{2M_A}\Delta_A - \sum_i^n \sum_A^N \frac{Z_A}{|R_A - r_i|} + \sum_i^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{|r_j - r_i|} + \sum_A^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A \cdot Z_B}{|R_B - R_A|} \quad (2)$$

Où Δ_i et Δ_A sont respectivement les laplaciens de l'électron i et du noyau A .

Dans cette expression, R_A et r_i représentent respectivement les vecteurs positions du noyau A et de l'électron i .

Les deux premiers termes représentent respectivement les operateurs associés à l'énergie cinétique des électrons et des noyaux. Z_A est la charge du noyau A et M_A est sa masse. Le terme suivant décrit l'interaction entre noyaux et électrons, tandis que les deux derniers termes correspondent à l'interaction électron-électron et noyau-noyau, respectivement.

Compte tenu du fait que la résolution rigoureuse de l'équation (1) n'est possible que pour les systèmes mono-électroniques, c'est-à-dire ceux ne contenant pas dans l'opérateur H le terme d'interaction bi-électronique, un certain nombre d'approximations^(3,4), que nous donnons ci-dessous, sont indispensables pour traiter les systèmes poly-électroniques.

a) Approximation de Born-Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer⁽⁵⁾ permet de traiter séparément le mouvement des noyaux et des électrons. Les noyaux étant beaucoup plus lourds et lents que les électrons, le principe est de négliger leur mouvement devant celui de l'électron. Cette approximation conduit à séparer les variables et à rechercher Ψ_{tot} comme le produit d'une fonction nucléaire Ψ_{nucl} et une autre électronique Ψ_{elec} . La fonction d'onde électronique est obtenue en résolvant une équation dite électronique, où la position des noyaux est fixée.

$$\Psi_{\text{tot}} = \Psi_{\text{nucl}} * \Psi_{\text{elec}} \quad (3)$$

Sur la base de cette approximation, le chimiste théoricien peut calculer l'énergie d'une molécule pour n'importe quelle disposition relative des noyaux. Ainsi, pour une molécule diatomique, il peut évaluer l'énergie en fonction de la distance entre les deux noyaux. Il obtient une courbe appelée courbe de potentiel. Cette courbe de potentiel, comme ses formes plus compliquées appelées surfaces de potentiel lorsque le nombre d'atomes est plus grand, représente en quelque sorte la géographie « énergétique » du terrain (vallées, montagnes) que doit emprunter la molécule quand elle se déforme.

Nous verrons plus loin que d'un point de vue pratique, cette approximation est à la base du traitement de l'optimisation de la distribution électronique (SCF) indépendamment de l'optimisation de la géométrie.

Dans le cadre de cette approximation, l'énergie cinétique des noyaux peut être supposée constante ou nulle et la répulsion entre les différentes paires de noyaux considérées également comme constante. L'équation de Schrödinger électronique s'écrit :

$$\hat{H}_{elec} \Psi_{elec} = E_{elec} \Psi_{elec} \quad (4)$$

E_{elec} : Représente l'énergie électronique.

L'hamiltonien électronique s'écrit :

$$\hat{H}_{elec} = \underbrace{-\sum_i^n \frac{1}{2} \Delta_i - \sum_i^n \sum_A^N \frac{Z_A}{|R_A - r_i|}}_{\text{Terme mono-electronique}} + \underbrace{\sum_i^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{|r_j - r_i|}}_{\text{Terme bi-electronique}} \quad (5)$$

Contrairement au terme bi-électronique, la partie mono-électronique ne pose pas de grandes difficultés pour être calculée, d'où la nécessité d'introduire une autre approximation et qui concerne l'expression de la fonction d'onde.

b) Approximation orbitale

L'approximation orbitale, appelée aussi approximation des particules indépendantes, a été introduite par Hartree en 1928^(6,7). Elle consiste à découpler les n électrons en développant la fonction $\Psi_{elec}(1,2,\dots,n)$ en un produit de n fonctions mono-électroniques, comme suit :

$$\Psi_{ele}(1,2,\dots,n) = \phi_1(1)\phi_2(2)\dots\phi_n(n) \quad (6)$$

L'ensemble $\{\Phi_i\}_{1 \leq i \leq n}$ correspond à un jeu de spin-orbitales, pouvant être décomposées comme le produit d'une fonction de spin ω (α ou β) et d'une fonction spatiale $\phi(i)$:

$$\phi_i(i) = \omega_i(i) \varphi_i(i) \quad (7)$$

Avec $\omega_i(i) = \pm 1/2$

Cette fonction d'onde ne satisfait pas au *principe d'exclusion de Pauli*⁽⁸⁾, car elle ne prend pas en compte l'indiscernabilité des électrons. Ce problème est alors résolu en écrivant la fonction d'onde du système sous forme d'un déterminant de Slater^(9,10).

$$\Psi_{ele} = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \Phi_1(1) & \Phi_2(1) & \dots & \Phi_n(1) \\ \Phi_1(2) & \Phi_2(2) & \dots & \Phi_n(2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \Phi_1(n) & \Phi_2(n) & \dots & \Phi_n(n) \end{vmatrix} \equiv |\phi_1 \phi_2 \dots \phi_n| \quad (8)$$

$\frac{1}{\sqrt{n!}}$ est le facteur de normalisation avec n le nombre d'électrons

2- Méthodes du champ auto-cohérent ou SCF (Self Consistent Field)

a) La méthode Hartree-Fock

L'énergie moyenne du système s'obtient après quelques manipulations mathématiques sur l'expression générale (4) en utilisant l'expression (5) et une fonction d'onde Ψ de la forme du déterminant de Slater (8). On obtient alors une expression pour l'énergie électronique moyenne (où l'on somme sur les n orbitales électroniques) :

$$E_{elec} = \sum_i^n \langle \phi_i(1) | H^c(1) | \phi_i(1) \rangle + \sum_i^n \sum_{j>i}^n \left[\langle \phi_i(1) \phi_j(2) | \frac{1}{r_{12}} | \phi_i(1) \phi_j(2) \rangle - \langle \phi_i(1) \phi_j(2) | \frac{1}{r_{12}} | \phi_i(2) \phi_j(1) \rangle \right] \quad (9)$$

Cette équation s'écrit en condensé :

$$E_{elec} = 2 \sum_{i=1}^m H_{ii}^c + \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (10)$$

H_{ii}^c est l'intégrale mono-électronique de cœur, J_{ij} est l'intégrale bi-électronique coulombien et K_{ij} est l'intégrale bi-électronique d'échange.

Le problème de l'obtention des meilleures spin-orbitales pour déterminer la fonction d'onde du système à n électrons (9), est résolu ici en utilisant le théorème des variations⁽¹¹⁾. Ce qui conduit aux équations dites Hartree-Fock^(6,12), suivantes :

$$\hat{F} \phi_i = e_i \phi_i \quad (11)$$

e_i est la valeur propre de l'opérateur de Fock, elle correspond à l'énergie d'un électron décrit par la spin-orbitale ϕ_i , dans le système à N atomes.

$$\hat{F}(1) = \hat{H}^c(1) + \sum_i^n \left[2\hat{J}_i(1) - \hat{K}_i(1) \right] \quad (12)$$

Les équations de Hartree-Fock sont un jeu d'équations intégral-différentielles couplées, et ne peuvent être résolues que par une méthode itérative. Le couplage se constate par le fait que les intégrales J_{ij} et K_{ij} sont définies en fonction des orbitales Φ_i et Φ_j ce qui veut dire que pour déterminer $F(1)$ dans l'équation (12) on a besoin de connaître les autres orbitales Φ_j .

Pour résoudre ces équations, un jeu d'orbitales d'essai est donc choisi : l'opérateur de Fock est ensuite construit et le système d'équations (11) est résolu de façon à obtenir un nouveau jeu d'orbitales. Cette procédure est appelée « méthode à champ auto cohérent » (SCF = Self Consistent Field)⁽⁶⁾, car les itérations sont poursuivies jusqu'à ce que le champ électrostatique ressenti par un électron (champ provoqué par les autres électrons dans les autres orbitales) reste stationnaire.

b) Les équations de Roothaan et Hall

La méthode proposée par Roothaan et Hall^(13,14) en **1951** basée sur l'approximation LCAO⁽¹⁵⁾ (Linear Combination of Atomic Orbitals) développe les orbitales moléculaires en termes de combinaisons linéaires d'orbitales atomiques. Les orbitales atomiques utilisées pour l'expansion des orbitales moléculaires constituent les *fonctions de base* choisies pour la description du système. L'approximation LCAO s'écrit comme suit :

$$\varphi_i = \sum_{p=1}^{OA} C_{ip} \chi_p \quad (13)$$

Où φ_i est l'orbitale moléculaire qui contient n_i électrons, p correspond à l'atome sur lequel se trouve l'orbitale χ_p et C_{ip} les coefficients des orbitales moléculaires développées sur les fonctions de base.

Dans la méthode de Roothaan et Hall, les équations intégral-différentielles de Hartree-Fock sont converties en un système d'équations algébriques résolues par des méthodes matricielles⁽¹⁴⁾ standard, très commodes pour le traitement informatique. Ces équations, appelées équations de Roothaan et Hall, peuvent s'exprimer sous la forme simplifiée suivante :

$$FC_i = e_i SC_i \quad (14)$$

Il faut noter que la résolution de ces équations qui consiste à déterminer les coefficients des OM, se fait aussi de manière auto-cohérente. La principale difficulté dans la résolution des équations de Roothaan et Hall provient du **grand nombre d'intégrales à calculer**. Ainsi, à ce niveau d'évolution des concepts de la théorie quantique, nous distinguons deux modalités de calcul permettant la résolution des équations Hartree Fock- Roothaan : **ab initio et semi-empirique**.

c) Méthode de calcul ab initio et les bases d'orbitales atomiques utilisées

Les méthodes *ab initio* reposent sur la résolution des équations de Hartree-Fock, Roothaan en calculant toutes les intégrales. Il faut noter que les résultats, auxquels conduit le calcul, dépendent de la base d'orbitales atomiques utilisées⁽⁶⁾.

Les premières bases utilisées dans les calculs pour des molécules poly-atomiques étaient constituées d'orbitales atomiques de Slater, notées STO, ayant la forme $\exp(-ar)$. Cependant, il est très difficile de calculer analytiquement les intégrales requises⁽¹⁶⁾. En 1950, S.F Boys a proposé de les remplacer par des fonctions gaussiennes ayant la forme $\exp(-ar^2)$, et notées GTO (Gaussian Type Orbital)⁽¹⁷⁾. Ces dernières présentent une propriété très avantageuse qui se trouve dans le théorème dit : « de produit gaussien »⁽¹⁷⁾. Ce dernier assure que le produit de deux fonctions gaussiennes centrées sur deux atomes différents est une somme finie de gaussiennes centrées sur un point de l'axe connectant ces atomes.

De ce fait, les intégrales bi-électroniques à quatre centres se ramènent à des intégrales bi-électroniques à deux centres ; ce qui simplifie le calcul et le rend plus rapide. Cependant, contrairement aux STO, ces fonctions gaussiennes n'ont pas un comportement physique satisfaisant. En effet, comme le montre la figure 1, la GTO présente une dérivée nulle au niveau du noyau et elle décroît rapidement à longue distance.

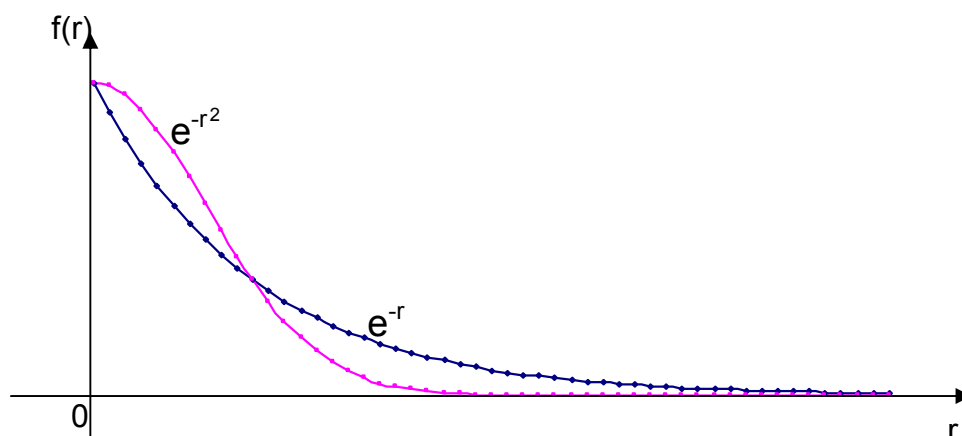


Figure 1 : Comparaison entre une GTO et une STO

Pour corriger ce problème, il est donc nécessaire d'utiliser non pas de simples gaussiennes en guise d'OA, mais des combinaisons linéaires de gaussiennes⁽¹⁸⁾. Ces fonctions de bases sont alors appelées gaussiennes contractées et regroupent plusieurs gaussiennes primitives.

Il existe un grand nombre de bases de gaussiennes possibles⁽¹⁹⁾ et la plus simple est la base STO-3G, appelée « base minimale ». Le sigle « 3G » signifie que les orbitales de type Slater (STO) sont représentées par trois fonctions gaussiennes.

Certes, les méthodes *ab initio* donnent des résultats assez précis mais elles ont pour inconvénient de nécessiter des temps de calcul très longs ; ce qui limite actuellement leur application à des systèmes comportant une vingtaine d'atomes.

d) Méthodes semi-empiriques

Dans une méthode semi-empirique, une partie des calculs des intégrales HF est remplacée par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales ou issues de calcul *ab initio*.

Les intégrales de recouvrement orbitalaire sont négligées dans les équations SCF⁽¹⁷⁾ : c'est ce qu'on appelle approximation du RDN « Recouvrement Différentiel Nul » ou ZDO « Zero Differential Overlap ».

La manière dont le RDN est appliqué aux intégrales bi-électroniques est à l'origine des méthodes type : NDDO^(20,21) (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*), CNDO⁽²²⁾ (*Complete Neglect of Differential Overlap*) et INDO^(22,23) (*Intermediate Neglect of Differential Overlap*).

Les améliorations successives de la paramétrisation ont conduit au cadre MNDO⁽²⁶⁾ et ses versions successives⁽²⁷⁾. Cependant, MNDO décrit mal la liaison hydrogène⁽²⁶⁾, ce qui a

conduit l'équipe de Dewar à développer AM1⁽²⁷⁾ (Austin Model 1), qui ne diffère de MNDO que par le procédé empirique utilisé pour évaluer les répulsions entre cœurs.

En effet, selon Dewar et al, les formules utilisées dans MNDO conviennent mal aux distances de van der Waals. Dans le même ordre d'idées, J. J. P. Stewart a proposé en **1989**, sous la version PM3⁽²⁸⁾ (Parametric Method 3), une reparamétrisation complète de MNDO. Celle-ci s'est effectuée sur des séries de molécules test au moyen d'un procédé automatique. Il faut noter que PM3 présente le défaut de décrire mal les composés comportant des liaisons amides. Enfin la méthode la plus récente proposée par Dewar en **1993** est SAM1⁽²⁹⁾, elle inclut la corrélation électronique.

L'avantage des calculs semi-empiriques se trouve dans leur rapidité par rapport aux méthodes *ab initio*. Leur inconvénient réside dans le fait que ces méthodes sont soumises à de nombreuses approximations. Par conséquent, leur application est limitée à l'étude de propriétés au sein d'une même famille de composés contenant une centaine voire plus d'atomes.

3- Les méthodes de la fonctionnelle de la densité

Une fonctionnelle est une quantité qui dépend non pas d'une certaine variable mais d'une fonction.

La théorie de la fonctionnelle de la densité⁽³⁰⁾ (**DFT** : The Density Functional Theory Method), initiée par W. Kohn, dans les années **60**, utilise la densité électronique comme variable de base dans les calculs, à la place de la fonction d'onde multiélectronique. Alors que la fonction d'onde multiélectronique dépend de **3N** variables, avec **N** le nombre total de particules du système, la densité est seulement fonction de **trois** variables ; il s'agit donc d'une quantité plus facile à traiter tant mathématiquement que conceptuellement.

L'idée centrale de la DFT est que la seule densité électronique de l'état fondamental du système détermine entièrement les valeurs moyennes des observables, comme par exemple l'énergie.

Sans rentrer dans les détails de formalisme, il est à noter qu'il existe des approximations permettant d'obtenir le potentiel d'échange-corrélation qui est inconnu. Ces dernières peuvent être regroupées essentiellement en trois générations: **LDA** (Local Density Approximation), **GGA** (Generalized Gradient Approximations), et **Hf** (Hybrid functional).

La DFT permet souvent d'obtenir, à plus faible coût, des résultats d'une précision proche de celle obtenue avec des calculs *ab initio*. De plus, elle offre l'avantage de pouvoir traiter des systèmes relativement gros, contenant jusqu'à plusieurs centaines d'électrons. Elle acquiert donc naturellement une place de plus en plus importante dans les publications théoriques.

III - La Mécanique Moléculaire

1- Bases et Principes

L'expression « Mécanique moléculaire ; **MM** » désigne actuellement une méthode de calcul qui permet, d'obtenir des résultats de géométrie et d'énergie moléculaire en se basant sur la mécanique classique.

La mécanique moléculaire a été introduite en **1930** mais s'est développée à partir des années soixante, suite à l'avènement de l'informatique et de la performance des ordinateurs. Le concept est, en fait, apparu, à un moment où la théorie quantique de la liaison chimique était déjà reconnue depuis longtemps, et où les premiers calculs quantiques de molécules organiques par ordinateur étaient réalisées.

Il faut noter que la MM n'est pas une méthode de chimiste théoricien mais a été mise au point par la communauté des spectroscopistes, à l'époque où on a admis que la fréquence d'absorption IR pouvait correspondre à la vibration d'une liaison particulière dans une molécule.

La mécanique moléculaire considère le système moléculaire comme un modèle de type « boules et tiges ». Elle a pour but de calculer l'énergie potentielle d'une molécule en fonction des coordonnées des atomes :

$$E_p = f(r_1, r_2, \dots, r_i, \dots, r_n) \quad (15)$$

r_i représente le vecteur position de l'atome i .

Moyennant les approximations suivantes :

- chaque atome constitue une particule
- l'atome est considéré comme une sphère rigide ayant un rayon et une charge déterminée
- les énergies d'interaction interatomiques sont calculées par des formules dérivées de la mécanique classique

Un calcul de mécanique moléculaire consiste à déterminer une disposition des noyaux de manière à ce que la somme de toutes les contributions énergétiques du système soit minimale.

Ses résultats concernent surtout la géométrie et l'énergie du système, dite aussi énergie stérique.

L'idée directrice de cette méthode est d'établir, par le choix des fonctions énergétiques et des paramètres qu'elles contiennent, un modèle mathématique, appelé le « CHAMP DE FORCES », qui représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle en fonction de la géométrie moléculaire^(31,32).

2 - Champ de force et expression de l'énergie potentielle

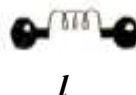
Selon les modèles mathématiques et les paramètres les constituant, nous distinguons différents types de champs de forces⁽³³⁾.

Les principaux termes énergétiques utilisés sont classés en deux catégories : la première correspond à l'énergie d'interaction entre les atomes liés et la deuxième à l'énergie d'interaction entre les atomes non liés^(33,34).

$$E_{\text{totale}} = E_{\text{atomes liés}} + E_{\text{atomes non liés}} \quad (16)$$

$$E_{\text{atomes liés}} = E(l) + E(\theta) + E(\tau) \quad (17)$$

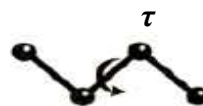
$E(l)$ est l'énergie de déformation des liaisons.



$E(\theta)$ est l'énergie de déformation des angles de valence.



$E(\tau)$ est l'énergie de déformation des angles dièdres



Dans le but d'affiner l'expression du terme potentiel et de rendre plus fidèle la description du système, des termes de couplage entre les différentes déformations peuvent être introduits.



Le deuxième terme concernant les interactions entre les atomes non liés s'écrit :

$$E_{\text{atomes non-liés}} = E_{\text{vdW}} + E_{\text{élé}} \quad (18)$$

E_{vdW} est l'énergie de van der Waals

$E_{\text{élé}}$ est l'énergie électrostatique.

Nous donnons dans la figure suivante les termes communs constituant un champ de force. Le détail de ces termes est donné dans un travail antérieur⁽³⁵⁾, réalisé au sein de notre équipe.

	Equations	Représentation
$E_{\text{atomes liés}}$	$E_{\text{liaisons}} = \sum_{\text{liaisons}} \frac{1}{2} K_0 (r - r_0)^2$	
	$E_{\text{angles}} = \sum_{\text{angles}} \frac{1}{2} K_{\theta} (\theta - \theta_0)^2$	
	$E_{\text{dièdres}} = \sum_{\text{dièdres}} \sum_n K_{\phi} (1 + \cos(n(\phi - \phi_0)))$	
$E_{\text{atomes non-liés}}$	$E_{\text{vdW}} = \sum_{ij, \text{atomes non-liés}} 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad \text{« Lennard-Jones »}$	
	$E_{\text{vdW}} = A'_{ij} e^{-B'_{ij} R_{ij}} - \frac{C_{ij}}{R_{ij}^6} \quad \text{« Buckingham »}$	
	$E_{\text{électrostatique}} = \sum_{ij, \text{atomes non-liés}} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 \epsilon_r r_{ij}}$	

Figure 2: Illustration graphique des termes principaux constituant l'énergie stérique

r_i^0 , θ_i^0 sont des grandeurs géométriques de référence.

k_{r_i} et θ_{ij} sont des constantes de force respectivement de la liaison et de l'angle de valence..

q_i et q_j sont les charges des atomes i et j .

C_{ij} , A_{ij} et B_{ij} sont des paramètres dépendant des atomes i et j .

Le paramétrage des termes énergétiques est basé, en général, sur les données expérimentales obtenues pour de petites molécules. Les valeurs de référence sont souvent déterminées par des analyses de structures cristallographiques et les constantes de force par des études de spectroscopie (infrarouge, Raman) ou à l'aide de calculs quantiques. De même, les valeurs des autres paramètres peuvent être obtenues à l'aide de données cristallographiques, RMN ou de résultats provenant de mesures de spectroscopie micro-onde.

Il faut noter que le troisième terme représentant la déformation des angles dièdres est très important dans le mouvement d'une molécule. Il s'exprime par une contribution de chaque angle dièdre en un (ou plusieurs) terme(s) d'une fonction développée en série de Fourier. L'entier n est l'ordre de la série de Fourier pris en compte pour l'angle dièdre τ considéré, le réel A_i , est la constante de torsion associée et θ est la phase associée. Ce terme de torsion, prend déjà en compte une partie des interactions entre atomes non liés puisqu'il fait intervenir quatre atomes. Par conséquent, les interactions de type 1-4 (entre atomes séparés par 3 liaisons) devront donc être pondérées dans l'expression des termes énergétiques entre atomes non liés.

Notons que certains champs de force incluent, dans l'expression de l'énergie non covalente de la molécule, un terme décrivant les liaisons hydrogènes:

Il est important de noter que les champs de forces constituent une approche purement empirique. Ils sont paramétrés de manière à ce que l'ensemble des différentes contributions permette de reproduire une série de résultats expérimentaux. Un champ de forces doit donc toujours être considéré comme une entité indivisible et il est exclu de combiner les termes et/ou les paramètres de deux champs dans l'espoir d'obtenir un meilleur ensemble. En outre, le paramétrage vise souvent à ce que le champ de forces puisse traiter de manière réaliste une catégorie particulière de composés. On peut ainsi trouver des champs destinés plus spécialement à la modélisation de petites molécules organiques, de macromolécules, de nucléotides ou encore de complexes organométalliques. Il est donc, dans un premier temps, important de vérifier si le champ choisi est adapté au système à étudier.

Différents champs de forces peuvent utiliser le même type de termes énergétiques mais des paramètres différents ^(36,37).

3 - Minimisation de l'énergie

Après le choix du champ de forces et la vérification de la valence chimique du composé à étudier, l'étape suivante **est la relaxation de la structure de départ** qui est généralement tendue à cause des mauvais contacts interatomiques. Cette étape très importante et inévitable, au cours de la modélisation, consiste à déterminer les valeurs des variables géométriques pour lesquelles la valeur de la fonction énergie potentielle ou stérique est minimale.

Le nombre important du degré de liberté de la molécule fait que la molécule fluctue autour d'un ensemble de conformations stables correspondant à différents *minima*. Parmi ces derniers, celui correspondant à la plus basse valeur de l'énergie potentielle est appelé le *minimum global* et tous les autres sont des *minima locaux*.

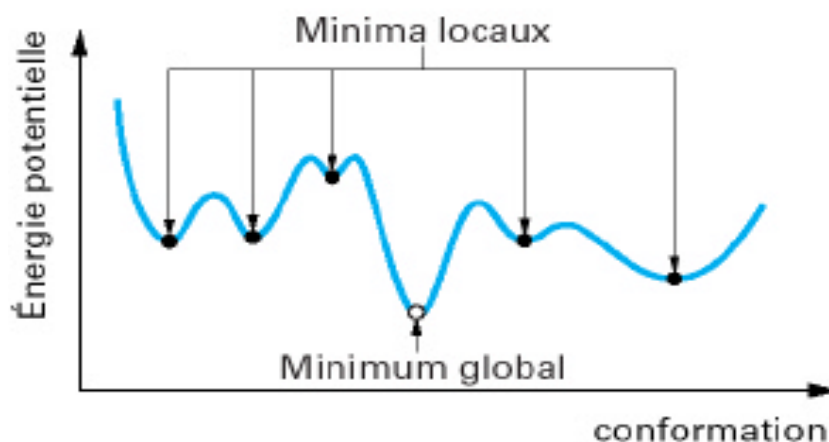


Figure 3 : Illustration 2D d'une hypersurface de l'énergie potentielle d'une molécule

Pour atteindre ces minima il existe des procédures utilisant des algorithmes de minimisation que nous décrivons.

Les procédures pour atteindre ce but sont de deux types :

- Celles qui utilisent uniquement la **pente de la surface** (la dérivée première)
- Celles qui utilisent à la fois la **pente et la courbure de la surface** (les dérivées première et seconde).

Presque tous les algorithmes de minimisation ont un point en commun : c'est de commencer à un endroit donné de l'hypersurface et de descendre vers le *minimum* le plus proche, sans se préoccuper s'il est local ou absolu. Les *minima* locaux sont inévitables car les longueurs de liaison et les angles de valence sont rapidement optimisés au stade initial de la minimisation. Néanmoins, quand ces derniers ont atteint leur valeur d'équilibre, d'autres mouvements de torsion sont inhibés puisque pour réduire davantage l'énergie totale du système il faut pouvoir déplacer plusieurs atomes.

Les structures « minimisées » correspondent généralement au *minimum* local le plus proche de la structure de départ plutôt qu'au *minimum* global d'énergie.

La minimisation permet aussi de trouver le minimum d'énergie potentielle dans le champ de force étudié et sous les contraintes imposées. Les processus avec contraintes autorisent généralement des changements de conformation plus importants grâce à la réduction du nombre et de la nature des variables ou la simplification du champ de force.

Le choix parmi les différents algorithmes de minimisation disponibles actuellement est fonction de l'endroit où se trouve la structure du système étudié, par rapport à la surface de son énergie potentielle.

Par exemple, la technique de la plus grande pente « Steepest descent » est utilisée dans les premiers pas de la minimisation alors que celle du gradient conjugué est réservée lorsque la structure s'approche du *minimum*.

Il faut noter que les molécules flexibles présentent un nombre considérable de conformations différentes, mais les plus importantes sont celles ayant une énergie libre suffisamment basse pour qu'elles puissent être peuplées à des températures raisonnables. Pour cette raison, il est important de trouver tous les conformères de basse énergie de la molécule étudiée. De nombreuses méthodes de recherche conformationnelle sont décrites dans la Littérature^(38,39).

IV- Conclusion

Les méthodes de mécanique quantique permettent de déterminer avec précision les propriétés électroniques des molécules alors que les méthodes de mécanique moléculaire qui sont basées sur des paramètres empiriques permettent de faire des études conformationnelles

y compris celles des molécules de grande taille. Chacune de ces méthodes présentent, bien sûr, des avantages et des inconvénients qui sont rassemblés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques principales des méthodes de chimie quantique et de mécanique moléculaire⁽¹⁵⁾

	Mécanique quantique	Mécanique moléculaire
Fondement	Equation de Schrödinger	Mécanique classique Champ de force
Précision d'énergie relative	Bonne - très bonne Selon la méthode	Moyenne – bonne dans les limites de la paramétrisation
Grandeurs accessibles	Propriétés électroniques : Energie électronique Energies relatives de conformères Polarisabilité.....	Energie stérique Energies relatives de Conformères
Système	Relativement petit < 200 Atomes	Systèmes de grande taille Systèmes biologiques <i>in situ</i>

V-Modélisation des matériaux étudiés

Les matériaux que nous cherchons à modéliser dans le cadre de ce travail sont, naturellement, les polymères de la PolyAspirine⁽⁴⁰⁾. Cependant, compte tenu de la taille rapidement croissante de ces polymères, le nombre considéré est très limité par les performances de nos moyens logistiques.

Nous donnons ci-dessous la structure générique de ces polymères, obtenus par estérification de l'acide salicylique et de l'acide subérique (cf. Chap. I)

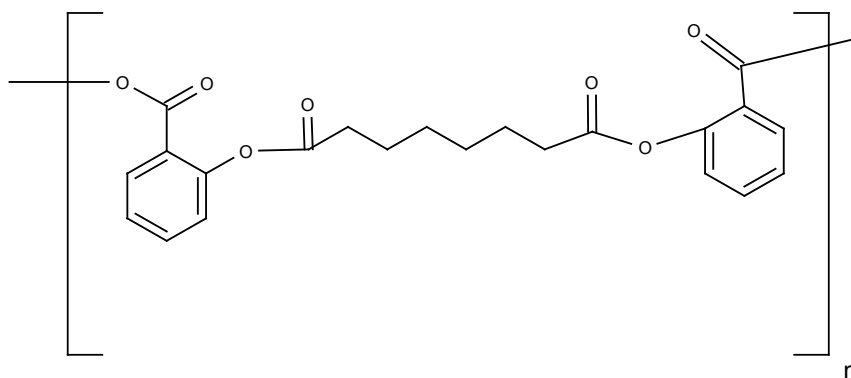


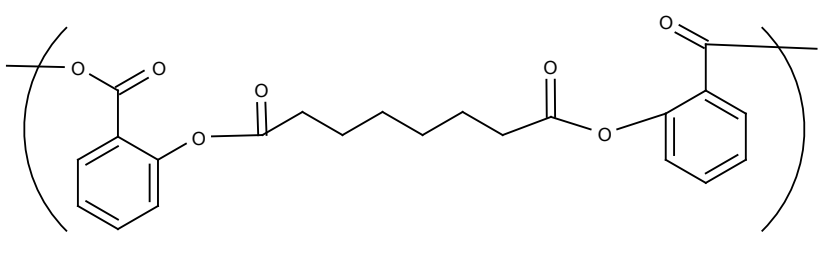
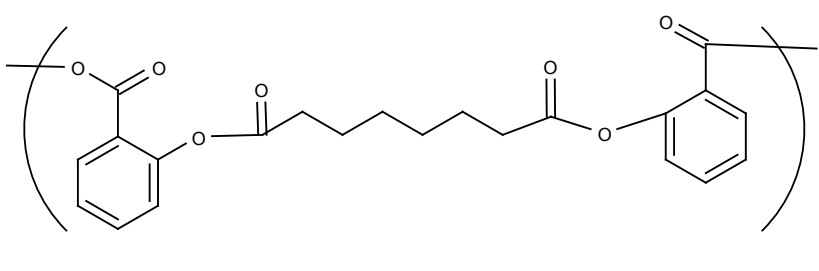
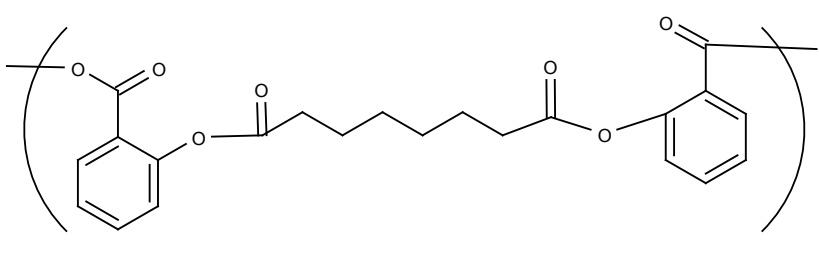
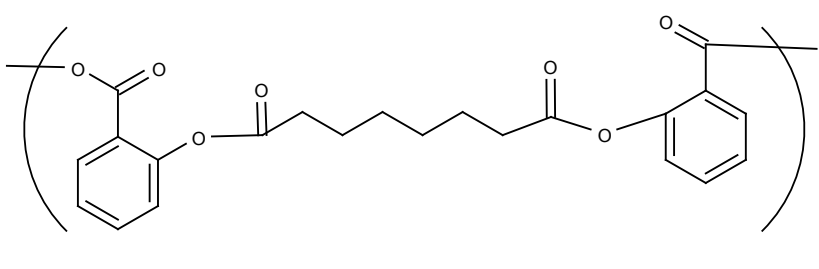
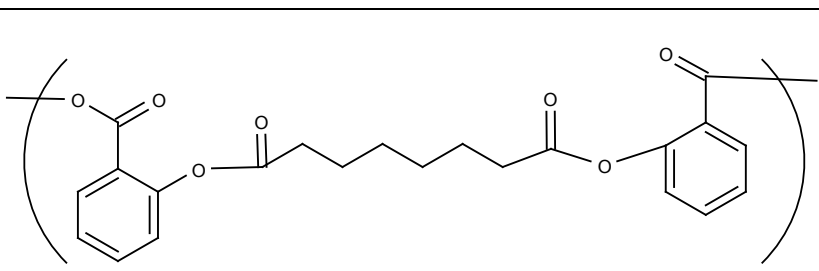
Figure 4 : La PolyAspirine

1- Présentation des polymères étudiés

Nous donnons, dans le tableau suivant, les structures que nous avons pu modéliser et étudier, dans le cadre de ce travail, en fonction de la taille du polymère.

Tableau 2 : Structures des polymères

Composé	n	Structure 2D
Monomère	1	
Dimère	2	
Trimère	3	

Poly4	4	
Poly5	5	
Poly6	6	
Poly7	7	
Poly8	8	

La notation Poly n, avec $n \in [4,8]$, signifie le polymère de taille n

2- Définition des propriétés calculées

a) La constante d'acidité

Lors de la dissolution d'un acide faible dans une solution aqueuse, un équilibre ionique entre les formes protonée et déprotonée peut s'écrire comme suit :



Avec AH l'acide et A⁻ sa base conjuguée

La constante d'acidité notée Ka, permet de caractériser la force relative de l'acide.

Plus l'acide est fort, plus son ionisation est marquée et **plus sa constante d'acidité, définie comme suit, est élevée.**

$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+] \cdot [\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad (20)$$

La grandeur calculée dans ce travail est le pKa défini par : $\text{pKa} = -\log K_a$

$$\text{pK}_a = \text{pH} + \log \left(\frac{[\text{AH}]}{[\text{A}^-]} \right) \quad (21)$$

Lorsque le pH de la solution est égal à pKa, les concentrations des espèces dissociées et non dissociées sont égales.

b) Le coefficient de distribution

Le *coefficient de partage*, noté **logP⁽⁴¹⁾**, est défini comme une mesure de la solubilité différentielle d'un composé chimique dans deux solvants différant par leur constante diélectrique. Ce descripteur permet d'appréhender le caractère hydrophile ou hydrophobe d'une molécule. Dans le milieu biologique, il est modélisé comme le coefficient de partage entre l'octanol et l'eau.

$$\log P = \log \left(\frac{C_{oct}}{C_{eau}} \right) \quad (22)$$

Pour des raisons dues à la nature chimique des composés étudiés dans ce travail et surtout à la nature du milieu étudié, le $\log P$ n'est pas d'une grande utilité. Cependant, il intervient dans le calcul du **coefficient de distribution** que nous avons calculé et que nous définissons ci-dessous.

Le *coefficient de distribution*, noté $\log D^{(42,43)}$, est une mesure plus raffinée du $\log P$. En effet, sa valeur varie en fonction du pH et également du pK_a du composé considéré. Il est défini comme

$$D = \frac{[C_u]_{organique}}{([C_u]_{aqueux} + [C_i]_{aqueux})} \quad (23)$$

$[C_u]_{org}$ et $[C_u]_{aq}$ représentent la concentration des espèces non ionisées respectivement dans la phase octanol et dans la phase aqueuse.

$[C_i]_{aq}$ représente la concentration de l'espèce ionisée dans la phase aqueuse.

En utilisant l'équation de Henderson-Hasselbalch⁽⁴⁴⁾, le coefficient de distribution pour les acides et les bases est exprimé comme suit⁽⁴³⁾:

- Pour les acides

$$\log D = \log P + \log \left[\frac{1}{(1 + 10^{pH - pKa})} \right] \quad (24)$$

- Pour les bases

$$\log D = \log P + \log \left[\frac{1}{(1 + 10^{pKa - pH})} \right] \quad (25)$$

Où K_a est la constante de dissociation de l'acide ou de la base conjuguée.

c) La solubilité

La *solubilité* noté $\log S^{(45)}$ est l'une des propriétés physico-chimiques les plus importantes d'un médicament candidat, la connaissance de solubilité est nécessaire dès les premières étapes de la découverte de médicaments à la dernière étape de la formulation du médicament. Elle est définie comme la quantité maximale d'un médicament dissous dans un volume donné d'un solvant, l'équilibre entre le soluté et la solution est maintenu à une température donnée.

La solubilité aqueuse est la somme des solubilités individuelles pour le composé neutre et toutes les espèces ionisées. C'est une propriété qui est fonction du pH.

$$S = S_0 + \sum_i [C_i]_{aq} \quad (26)$$

La relation entre la solubilité et le pH peut être obtenue dans des conditions d'équilibre pour une solution saturée d'un composé ionisé⁽⁴⁶⁾



On obtient ainsi la relation de la solubilité

- Pour les acides

$$S = S_0 \left(1 + 10^{(pKa - pH)} \right) \quad (28)$$

- Pour les bases

$$S = S_0 \left(1 + 10^{(pH - pKa)} \right) \quad (29)$$

Où S_0 est la solubilité intrinsèque (Solubilité des composés non ionisés) et K_a la constante de dissociation de l'acide ou de l'acide conjugué.

d) La polarisabilité

La polarisabilité désigne un phénomène causé par le moment des charges électriques de l'entité chimique et rend compte de la déformation du nuage électronique sous l'influence d'un champ électrique externe à l'entité considérée.

La polarisabilité, calculée dans ce travail au moyen de ChemSketch⁽⁴⁷⁾, utilise un modèle empirique⁽⁴⁸⁾.

Dans le cadre de ce modèle basé sur l'approche de Glen, la polarisabilité est exprimée en termes de rayon atomique (r) de la densité électronique maximale⁽⁴⁹⁾.

$$\alpha = \frac{4}{9} \sum_i (r_i^2)^2 \quad (30)$$

$$r_i^2 = \left(\frac{n_i^*}{2(Z - s_i)} \right)^2 (2n_i^* + 1)(2n_i^* + 2)a_0^2 \quad (31)$$

$$\alpha = \frac{4}{9} \sum_j N_j (r_j^2)^2 \quad (32)$$

r_i est le rayon du domaine de présence de l'électron i , $a_0 = 0.5292$ Å correspond au rayon de Bohr. n^* est le nombre quantique effectif, qui est : 1, 2, 3, 3.7, 4.0 et 4.2 pour les nombres quantiques principaux 1, 2, 3, 4, 5 et 6, respectivement. Z est la charge nucléaire et s_i la constante d'écran, déterminé empiriquement en utilisant les règles de Slater⁽⁵⁰⁾. $Z - s_i$ représente la charge nucléaire effective. Compte tenu du fait que les électrons appartenant au même groupe j ont le même rayon r_j , alors l'équation (30) se simplifie en l'équation (32) où N_j correspond au nombre d'électrons dans le j ème groupe d'électrons.

e) L'aire de la surface polaire (PSA)

L'aire de surface polaire, notée PSA est définie comme la somme des surfaces d'atomes polaires dans une molécule. C'est un paramètre très utile pour la prédiction des propriétés de transport de médicament^(51,52).

On a calculé ce paramètre car il corrèle très bien avec l'absorption intestinale humaine⁽⁵³⁾.

Le calcul de la PSA est très complexe et très gourmande en temps de calcul car il est fonction de la structure 3D de la molécule considérée⁽⁵⁴⁾. Pour contourner cette difficulté, Ertl et al développèrent une méthode très rapide qui permet de calculer la PSA et de déterminer la

biodisponibilité virtuelle d'un grand nombre de molécules⁽⁵⁵⁾, cette nouvelle méthodologie est appelée TPSA (*Topological PSA*).

La méthodologie TPSA, décrite en détail dans l'article d'Ertl et al, se base sur la somme des contributions de fragments polaires en utilisant des surfaces tabulées pré-établies pour 34810 molécules⁽⁵⁵⁾.

Nous donnons ci-après un exemple de visualisation du PSA :

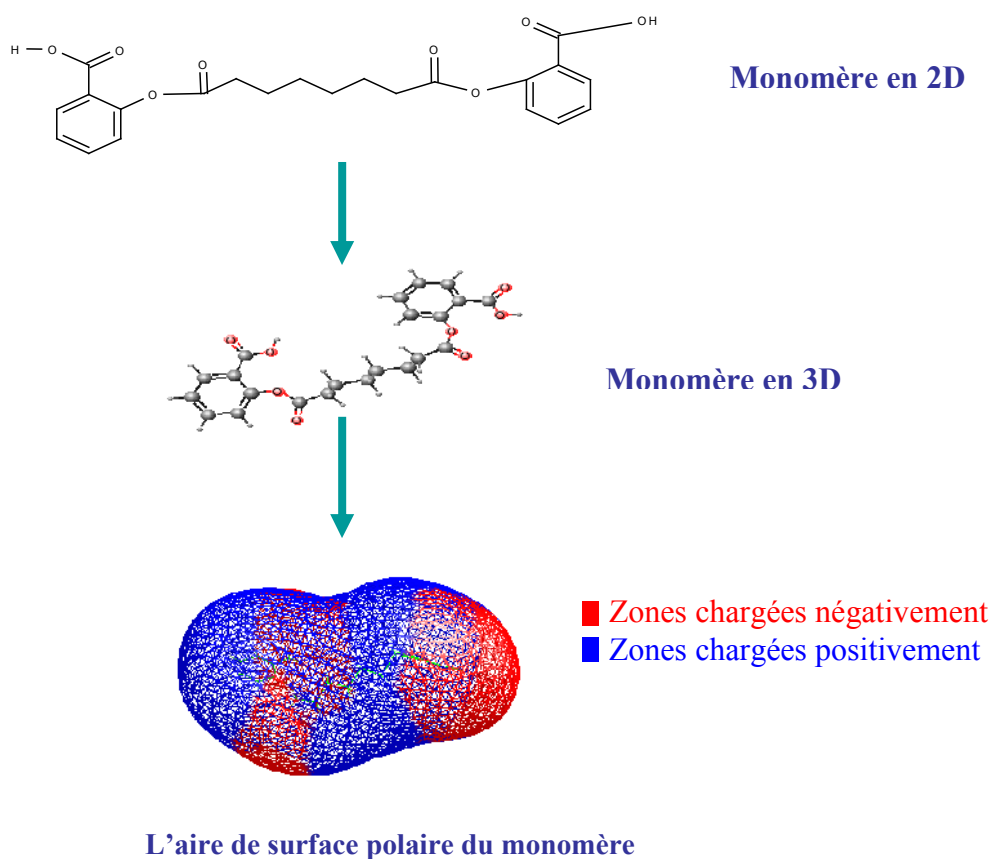


Figure 5 : Représentation de la PSA du monomère

f) Les charges partielles

Les charges, calculées dans ce travail, sont celles de Mulliken provenant de l'analyse de population de Mulliken (décrite ci-dessous). Elles fournissent des moyens d'estimation des charges atomiques partielles à partir des calculs quantiques (**équation 13**).

La norme au carré de φ_i s'écrit :

$$\varphi_i^2 = \sum_p \sum_q^{OA OA} C_{ip} C_{iq} \chi_p \chi_q \quad (33)$$

En sommant sur toutes les orbitales moléculaires occupées et en intégrant sur tout l'espace, on obtient le nombre total N d'électrons.

$$N = \sum_i^{MO occ} \int \varphi_i^2 d\tau = \sum_i^{MO occ} \sum_p \sum_q^{OA OA} C_{ip} C_{iq} \int \chi_p \chi_q d\tau = \sum_i^{MO occ} \sum_p \sum_q^{OA OA} C_{ip} C_{iq} S_{pq} \quad (34)$$

S_{pq} est le recouvrement entre les orbitales atomiques p et q

C_{ip} et C_{iq} sont les coefficients de χ_p et χ_q respectivement, dans l'OM φ_i

On généralise en introduisant un nombre d'occupation n_i pour chaque spin orbitale moléculaire et en sommant sur toutes les spin orbitales.

$$N = \sum_i^{MO} n_i \int \varphi_i^2 d\tau = \sum_i^{MO} \sum_p \sum_q^{OA OA} n_i C_{ip} C_{iq} S_{pq} \quad (35)$$

$$N = \sum_p \sum_q^{OA OA} \sum_i^{MO} (n_i C_{ip} C_{iq}) S_{pq} = \sum_p \sum_q^{OA OA} D_{pq} S_{pq} \quad (36)$$

Les termes D_{pq} sont les éléments de la matrice densité de premier ordre dans la base des fonctions.

Dans l'analyse de population de Mulliken, le produit $D_{pq} S_{pq}$ donne la contribution du recouvrement entre les fonctions χ_p et χ_q à la densité électronique. Si les fonctions sont centrées sur le même atome, la contribution est dite atomique.

Si les fonctions χ_p et χ_q appartiennent à deux atomes différents, $D_{pq} S_{pq}$ est une contribution de liaison. On peut réorganiser la double somme pour faire apparaître une somme des contributions de chaque fonction χ_p

$$\rho_A = N = \sum_{p=1}^M \sum_{q=1}^M D_{pq} S_{pq} = \sum_{p=1}^M (D_{pp} + \sum_{q \neq p}^M D_{pq} S_{pq}) = \sum_{p=1}^M (Q_p) \quad (37)$$

Q_p est la population électronique de Mulliken associée à la fonction χ_p . Cette quantité est associée à la population moyenne de χ_p dans un nuage électronique décrit par les orbitales φ_i . La somme des populations de Mulliken des fonctions χ_p centrées sur un même atome permet d'obtenir la population électronique moyenne de l'atome

$$n_A = \sum_{p \in A}^M Q_p \quad (38)$$

La charge partielle ou charge nette de l'atome A dans la molécule est alors (en nombre d'électrons) :

$$\delta_A = Z_A - n_A \quad (39)$$

g) Les orbitales frontières

Les orbitales dites frontières constituent deux types d'orbitales moléculaires (OM) particulières : l'orbitale HOMO (*highest occupied molecular orbital*) qui est l'orbitale moléculaire la plus haute en énergie occupée par au moins un électron, et l'orbitale LUMO qui est l'orbitale la plus basse en énergie non occupée.

Ces deux orbitales jouent un rôle particulier dans les mécanismes réactionnels et le premier à mettre en évidence ce rôle a été le chimiste japonais K. Fukui⁽⁵⁶⁾.

Dans ce travail, nous avons estimé la HOMO pour examiner voire repérer les atomes contribuant à sa formation ; ce qui est susceptible de renseigner sur le site vulnérable du composé, en milieu acide ou neutre.

VI- Méthodologie

1- Protocole et logiciels utilisés

Dans le domaine moléculaire, toutes les propriétés sont reliées à la nature et à la forme de la molécule. Pouvoir optimiser la géométrie d'une molécule par un modèle théorique revient à approcher sa conformation moléculaire observée expérimentalement.

La construction et le calcul des propriétés physico-chimiques de chaque polymère sont réalisés au moyen des chaînes de programmes présentés ci-dessous. Les propriétés sont calculées dans un intervalle de pH simulant le tractus gastro intestinal.

a) MarvinSketch

MarvinSketch est un logiciel de modélisation moléculaire développé par la firme ChemAxon⁽⁴⁷⁾. Il est constitué d'un:

α - Module de dessin permettant de dessiner sur écran les polymères étudiés et aussi de les manipuler dans l'espace (rotation, translation, zoom,)

β - Module d'optimisation permettant à partir d'une structure de départ, de rechercher des conformations stables

γ - Module de visualisation des structures obtenues

En outre, ChemSketch offre la possibilité d'effectuer des calculs de certaines propriétés physico-chimiques telles que : les charges partielles et la PSA

Nous donnons ci-après l'interface graphique de ce logiciel.

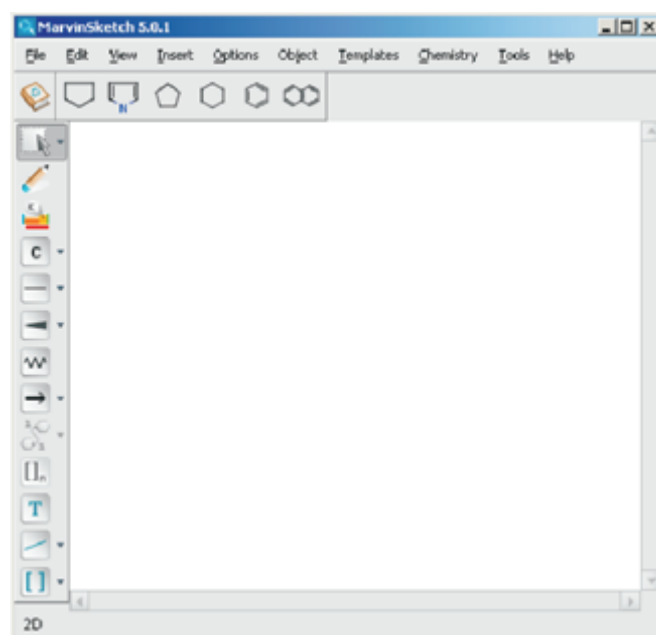


Figure 6 : Interface de MarvinSketch

b) ADMETox/Web

ADMETox/Web⁽⁵⁷⁾ est un logiciel sophistiqué qui est connu pour la qualité des descripteurs susceptibles d'être déterminés et sa facilité d'utilisation. En effet, ce logiciel, disponible en ligne et non téléchargeable, permet de calculer plusieurs propriétés physico-chimiques d'un candidat médicament. Les propriétés que nous avons calculé dans le cadre de ce travail sont : logD et logS et cela en exportant en format SMILES⁽⁵⁸⁾ toutes les structures étudiées depuis ChemsSketch.

L'interface centrale du logiciel ADME Tox/web, apparaît sous cet aspect :

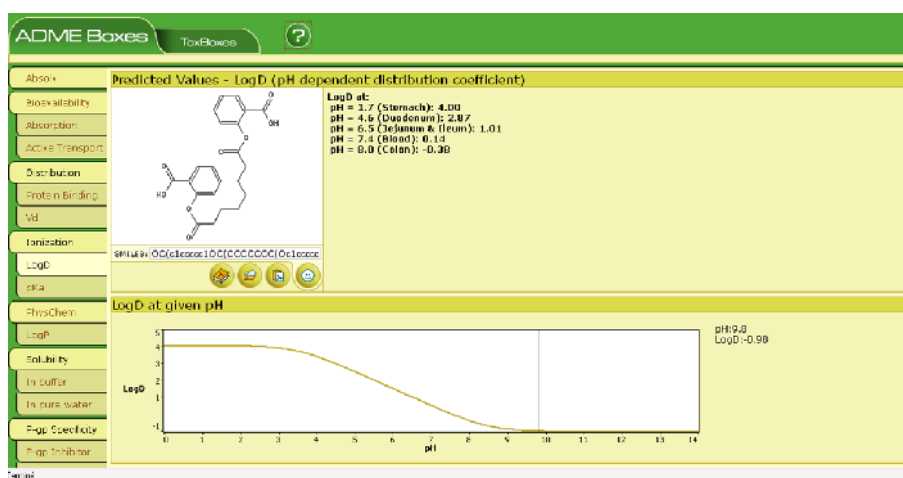


Figure 7 : Interface du logiciel ADME/Tox

- **Mise en œuvre du format SMILES**

Le format SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System) introduite par David Weininger, en **1980**, est une représentation des molécules sur une seule ligne de caractères⁽⁵⁸⁾. L'avantage principal de ce format est qu'il est léger, permettant le stockage de bases de molécules de grande taille dans un espace mémoire restreint.

SMILES est un format symbolique de description de la structure des molécules chimiques sous forme de courtes chaînes de caractères ASCII (*American Standard Code for Information Interchange* «Code américain normalisé pour l'échange d'information»). Les chaînes SMILES peuvent être importées dans la majorité des éditeurs de structure moléculaire pour être reconverties en représentation 2D ou en modèle 3D, et donc, permettent de construire des bases de données informatiques assez simples.

Les atomes sont représentés par leur symbole chimique entre crochets, les crochets peuvent être omis pour les éléments usuels de la chimie organique: C, N, O, P, S, B, F, Cl, Br et I, tous les autres éléments doivent être mis entre crochets.

Lorsque les crochets sont omis, les valences libres de chaque atome sont implicitement supposées être complétées par des atomes d'hydrogène. Les liaisons simples ne sont pas représentées (elles sont facultatives, afin de ne pas surcharger la séquence), la double liaison est représentée par le symbole "=", la triple liaison par le symbole "#" et la fermeture des cycles est représentée par des chiffres placés après les atomes qui sont reliés.

c) Gaussian 03

Gaussian 03⁽⁵⁹⁾ est un logiciel basé sur les lois de la mécanique quantique. Il permet de déterminer de nombreuses propriétés d'atomes et de molécules. La modélisation se fait en utilisant un grand nombre de méthodes de calculs, incluant ceux de la mécanique moléculaire, les méthodes semi-empirique (AM1, PM3,...), *ab initio* (Hartree-Fock, ...) et de la théorie de la fonctionnelle de la densité (B3LYP,.....)

d) GaussView

GaussView⁽⁶⁰⁾ est une interface graphique complète de Gaussian. Ce logiciel permet de visualiser, avec la possibilité de les manipuler, un large panel de résultats Gaussian : les structures optimisées, orbitales moléculaires, les densités électroniques, les potentiels électrostatiques et d'autres surfaces.

Nous avons représenté les orbitales moléculaires HOMO des composés modélisés à l'aide de ce logiciel

2- Domaine de pH du milieu gastro-intestinal

Dans le but d'appréhender la dégradation en fonction du milieu digestif, nous avons étudié l'évolution des résultats des propriétés physicochimiques de l'ensemble des composés modélisés dans un intervalle de pH compris entre celui de l'estomac et celui de l'intestin. Comme le montre le tableau 3, le pH varie de 1.7 à 8.

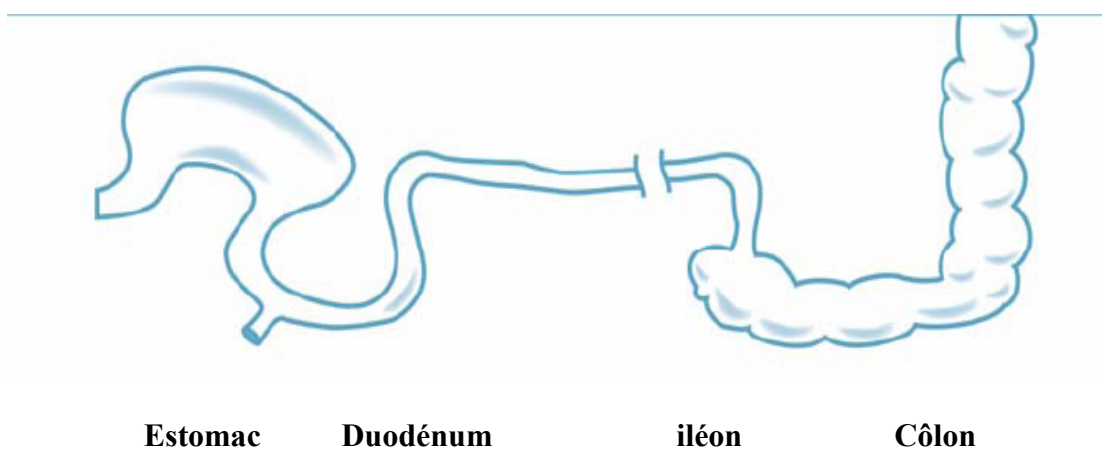


Figure 8: Représentation du système gastro-intestinal

Nous présentons dans le tableau 3 les différents milieux du pH du tube digestif dans lequel nous avons calculé les propriétés physico-chimiques

Tableau 3 : Valeurs de pH dans le tractus gastro-intestinal

pH	Milieu digestif
1.7	Estomac
4.6	Duodenum
6.5	Jéjunum et iléon
8.0	Côlon ou gros intestin

VII- Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté un aperçu général de l'ensemble des méthodes de calcul utilisées en chimie théorique. La méthodologie utilisée dans le cadre de ce travail a également été présentée avec les logiciels ayant servi à effectuer les calculs des diverses propriétés physico-chimiques.

Dans le prochain chapitre, nous présentons les résultats obtenus pour l'ensemble des composés qui ont pu être modélisé à l'aide de ces logiciels. Nous donnons aussi une discussion des résultats obtenus en fonction du pH gastro-intestinal.

Références bibliographiques

- 1- Leach, A.R. Quantum Mechanical Models, in Molecular modelling: Principles and applications. *Addison Wesley Longman: Harlow*. 25-130, **1996**
- 2- Schrodinger, E. *Ann.Physik*, 61,126, **1930**
- 3- Levine, I. N. *Quantum Chemistry*, 5th edition. 455, **1999**
- 4- Doucet, J. P., Weber, J. Computer-aided molecular design: Theory and applications. *Academic Press*, London. 2661, **1996**
- 5- Born, M. J.R Oppenheimer, *Ann.Physik*. 84, 457, **1927**
- 6- Hartree, D. R. *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, 24, 89, **1928**.
- 7- Fock, V. *Z. Physik*, 61, 126, **1930**.
- 8- Pauli, W. *Z. Physik*, 31, 765, **1925**
- 9- Hariharan, P.C., Pople, J.A. *Mol.Phys.* 27, 209, **1974**
- 10- Slater, J.C. *Phys. Rev.* 35,509, 1930, *ibid*, 34, 1293, **1929**
- 11- Rivail, J.L. Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes, deuxième édition. *Interditions et CNRS Editions*, pp: 313, **1994**.
- 12- Slater, J. C., *Phys. Rev.*, 35, 210, **1930**.
- 13- Roothaan, C.C.J., *Rev. Mod. Phys.*, 23, 69, **1951**.
- 14- Hall, G.G., *Proc. Roy. Soc. London*, A205, 541, **1951**
- 15- Pople, J. A., Beveridge, D. L., approximate molecular orbital theory, *Mc Graw-Hill, NewYork*, P330, **1970**
- 16- Slater, J. C., Atomic Shielding Constants, *Phys. Rev.* vol. **36**, p. 57, **1930**
- 17- Boys, S. F., *Proc. R. Soc. London Ser. A* 200, 542, **1950**
- 18- M. S. Gordon, J. S. Binkley, J. A. Pople, W. J. Pietro et W. J. Hehre, "Self-consistent molecular-orbital methods. 22. Small split-valence basis sets for second-row elements", *J.Am. Chem. Soc.*, vol. 104, no. 10, p. 2797-2803, **1982**.
- 19- (a) Hehre, W.J., Stewart, R.F., Pople, J.A. *J. Chem. Phys.* 2657, **1969**. (b) Binkley, J.S., Pople, J.A., Hehre, W.J. *J. Am. Chem. Soc.* 102, 939, **1980**.
- 20- Dewar, M. J. S., Zoebisch, E. G., F.Healy, E., Stewart, J. J., *J. Amer. Chem. Soc.*, 107,3902, **1985**.
- 21- Stewart, J. P., Programme MOPAC, Quantum Chemistry Programm Exchange, N°455, *Indiana University, Mloomings, U. S. A.*

- 22- Pople, J.A., Beveridge, D.L., Dobosh, P.A., *J. Chem. Phys.* 47, 2026-2033; **1967**.
- 23- (a) Pople, J. A., Beveridge, D. L.: Approximate molecular Orbital Théory, *Mac Graw-Hill* **1970** ; (b) Pople, J. A., Segal, G. A., *J. Chem. Phys.*, 43, S136-S149 , **1965**; 44, 3289,**1966**.
- 24- Dewar, M.J.S., Thiel, W., *J. Am. Chem. Soc.* 99, 4899-4907, **1977**.
- 25- Dewar, M. J. S., Merz, K. M., *Organometallics*, 5, 1494, **1986**.
- 26- Stewart, J.J.P., *Rev. Comp. Chem.*, Lipkowitz, K.B., Boyd, D.B., *VCH Publishers, New York*, P45, **1990**
- 27- Dewar, M.J.S., Zoebisch, E., Healy, E.F., Stewart, J.J.P., *J. Am. Chem. Soc.* 107, 3902-3909, **1985**.
- 28- Rivail, J.L., "Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes". *Intereditions et du CNRS, Paris*, pp : 318, **1989**.
- 29- Dewar, M.J.S., Jie, C., and Yu, J., *Tetrahedron Letters* 49, 5003, **1993**
- 30- Kohn, W., Becke, A. D., Parr, R. G., Density Functional Theory of Electronic Structure", *J. Phys. Chem.*, vol. 100, no. 31, p. 12974-12980, **1996**.
- 31- Goodman, J. Chemical Applications of Molecular Modelling, *Royal society of Chemistry, Cambridge, UK*, **1998**.
- 32- Comba, P., Hambley, T. W. Molecular Modelling of Inorganic Compounds, *VCH, New York*, **1995**.
- 33- Browen, J. P., Allinger, N. L. reviews in computational chemistry, *VCH, K. B. Boyd* , New York. 2,81,**1991**
- 34- Maple, J. R. Encyclopedia of Computational Chemistry, Wiley , Chichester, P.v .R. Schleyer , 2, 1015, **1998**
- 35- Taïri-Kellou, S., Thèse de Doctorat d'état, Conception Assistée par Ordinateur des Complexes ligand/récepteur de la Cholécystokinine, Alger, USTHB, N° d'ordre :04/**2002**-E/CH.
- 36- Lomas, J. S., l'actualité chimique, La Mécanique Moléculaire, une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entité moléculaire, 7, **1986**
- 37- K. B. Lipkowitz, Abuses of molecular mechanics : Pitfalls to avoid. *J. Chem.* **1995**, 72, 1070-1075.
- 38- H. Senderowitz, F. Guarieri, W. C. Still., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 8211.
- 39- E. Leontidis, J. J. de Pablo, M. Laso, U. W. Suter, *Adv. Polym. Sci*, **1994**, 116, 283.
- 40- Whitaker-Brothers, K. Uhrich K. Investigation into the erosion mechanism of salicylate-based poly(anhydride-esters). *J Biomed Mater Res A.*, 76(3), 470-9, **2006**

- 41- Sangster, J. Octanol-Water Partition Coefficients: Fundamentals and Physical Chemistry, Vol. 2 of Wiley Series in Solution Chemistry. *Chichester: John Wiley & Sons Ltd.*, pp. 178 pages, **1997**
- 42- Leo, A., Hansch, C., and Elkins D. "Partition coefficients and their uses". *Chem Rev* 71 (6): 525-616, **1971**
- 43- Scherrer, RA., Howard, SM. Use of distribution coefficients in quantitative structure-activity relationships. *J Med Chem* 20 (1): 53-8, **1977**
- 44- Stryer, L .Biochemistry. *W H Freeman & Co, San Francisco*. pp 42–44, **1975**
- 45- Yalkowsky, S. H. Estimation of the Aqueous Solubility of Complex Organic Compounds. *Chemosphere*, 26, 1239-1261, **1993**
- 46- Poda, G. I., Tetko, I. V., Rohrer, D. C. Towards predictive ADME profiling of drug candidates: Lipophilicity and solubility, *In 229th American Chemical Society National Meeting & Exposition; ACS: San Diego, CA*, p MEDI 514, **2005**
- 47- Marvin Sketch. © Copyright, ChemAxon Ltd, **1999-2010**
- 48- Miller, K. J., Savchik, J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 7206-7213, **1979**
- 49- Glen, R. C. *J. Comput-Aided Mol. Des.* 8, 457-466, **1994**
- 50- Slater, J. C. Atomic shielding constants. *Phys. Rev.* 36, 57-64.
- 51- Palm, K., Luthman K., Ungell A.-L., Strandlund G., Artursson P. Correlation of Drug Absorption with Molecular Surface Properties. *J. Pharm. Sci.*, 85, 32-39, **1996**
- 52- Li, S.F., He, H.D., Parthiban, L.J., Yin, H.Q., Serajuddin A.T.M. IV-IVC considerations in the development of immediate-release oral dosage form. *J. Pharm. Sci.*, 94, 1396-417, **2005**
- 53- Stenberg, P., Luthman, K., Artursson, P. Prediction of Membrane Permeability to Peptides from Calculated Dynamic Molecular Surface Properties. *Pharm. Res.* 16, 205-212, **1999**
- 54- Clark, D.E. Rapid calculation of polar molecular surface area and its application to the prediction of transport phenomena. 1. Prediction of intestinal absorption. *J. Pharm. Sci.*, 88, 807-14, **1999**
- 55- Ertl, P., Rohde, B., Selzer, P., Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties. *J. Med. Chem.*, 43 (20), pp 3714–3717, **2000**
- 56- Fukui, K., Yonezawa, T., Shingu, H., *J. Chem. Phys.*, 20, 722, **1952**
- 57- ADME Boxes . © Pharma Algorithms, *Physicochemical & ADMET Prediction*, **2008**, <http://pharma-algorithms.com/solubility.htm>

- 58- Weininger, D. SMILES, a chemical language and information system. 1. Introduction to methodology and encoding rules, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 28, 31-36, **1988**
- 59- Frisch, MJ., Camions, GW., Schlegel, HB., Gill, PMW., Johnson, BG., Robb, MA., Cheesman, JR., Keith, TA., Peterson juge Montgomery, GA.,. Ragavachari, K., Al-Alaham, MA., Zakrewski, VG., Ortiz Foresam, JB JV., Cioslowski, J., Stefanov, BB., Nanyakkara, A., Challacombe, M., Peng, CY., Ayala, PY., Chen, W., Yong, MW., Andres, JL, Replogle, ES., Gomperts, R., Martin, RL., Fox, DJ., Binkley, JS., Defrees, DJ., Baker, J., Stewart, JP., Head-Gordon, M., Gonzalez, C., et Pople, JA. gaussian '94 (révision a.1). gaussian Inc, *Pittsburgh, PA*, **1995**
- 60- GaussView., © Copyright, Gaussian, *Inc*, **2003**

CHAPITRE III

RESULTATS ET DISCUSSIONS

Créé avec

 **nitro**^{PDF} professional

télécharger la version d'essai gratuite sur nitropdf.com/professional

I - Introduction

Dans le chapitre I, nous avons noté que la dégradation de la PolyAspirine (figure 1) est réalisée en milieu alcalin, ce qui autorise la libération de l'acide salicylique (figure 2), représentant le principe actif, au niveau de l'intestin⁽¹⁾. Rappelons que l'objectif de ce travail consiste à rechercher la taille du polymère, à partir de laquelle se manifeste l'absence de dégradation en milieu acide, en l'occurrence l'estomac.

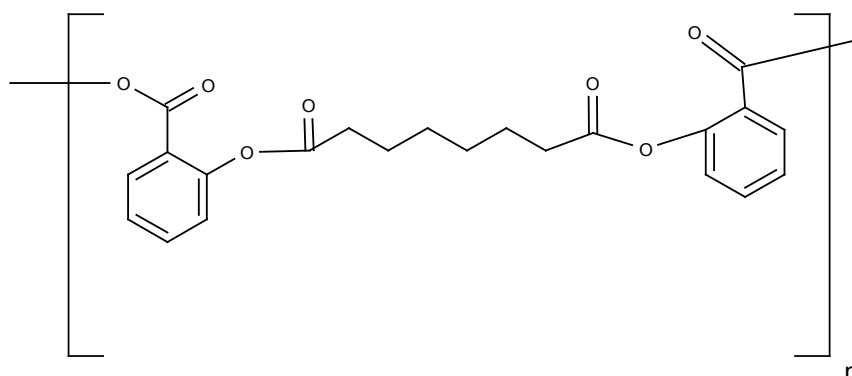


Figure 1 : Structure générique du polymère de l'aspirine (PolyAspirine)

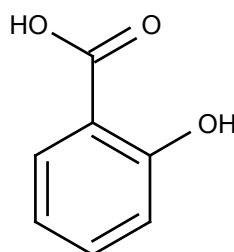


Figure 2 : structure de l'acide salicylique

Nous donnons, dans ce chapitre, les résultats des calculs des propriétés physico-chimiques en fonction du pH gastro-intestinal, obtenus sur les modèles que nous avons élaborés au moyen des techniques de la modélisation moléculaire. Rappelons que ces modèles concernent l'aspirine et une série de ses polymères. Nous reportons également notre discussion de ces résultats et la limite des modèles utilisés.

Le point de départ de la modélisation des matériaux considérés, l'aspirine et ses polymères, a été le dessin de la structure 2D suivi d'une recherche conformationnelle dans le cadre de la

mécanique moléculaire. A l'issue de cette recherche, nous avons sélectionné le conformère le plus stable dans l'échantillonnage obtenu et comprenant 9 conformères.

Ce conformère a servi pour calculer certaines propriétés physico-chimiques, décrites dans le précédent chapitre, dans un intervalle de pH représentant sa variation tout le long du tractus gastro-intestinal.

La détermination de ces propriétés physico-chimiques, pris ici comme des descripteurs, a été réalisée au moyen de 2 chaînes de programmes : ChemAxon⁽²⁾, Gaussian⁽³⁾ et le logiciel ADMETox/Web⁽⁴⁾, disponible en ligne. Ce dernier, disposant d'une banque de données interne limitée, ne prend en charge que la lecture de structures écrites en format SMILES⁽⁵⁾, format défini dans le chapitre II. Par conséquent, dans un premier temps, nous avons converti toutes les structures à modéliser en format SMILES⁽⁵⁾. Cette opération a été effectuée, au moyen de MarvinSketch de ChemAxon⁽²⁾.

II- Résultats et discussions

Une petite illustration du procédé utilisé dans la conversion en format SMILES est présentée ci-après.

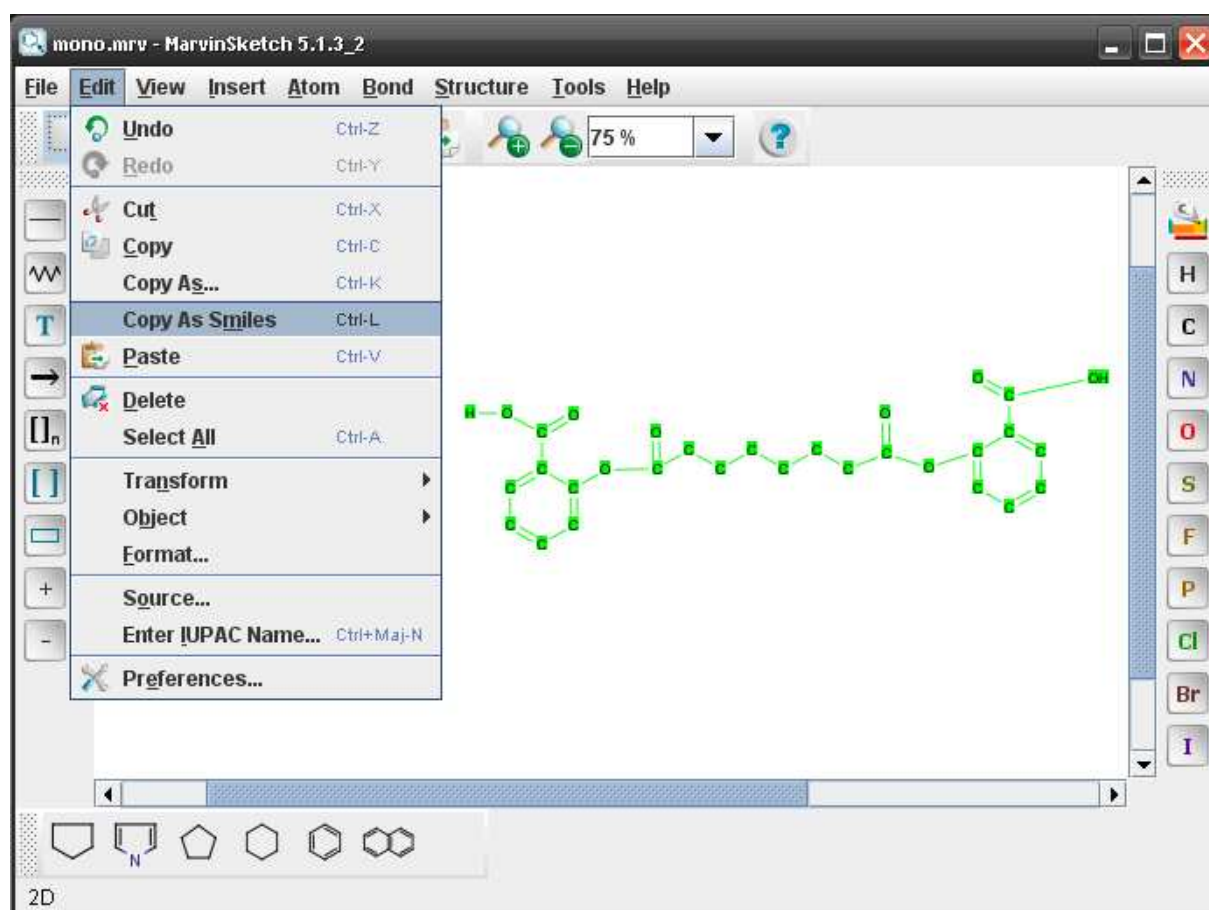


Figure 3 : Fenêtre de conversion en format SMILES du monomère

Nous présentons, dans le tableau 1, l'écriture en format SMILES⁽⁶⁾ de chacun des composés étudiés dans le cadre de ce mémoire. Il faut noter que nos moyens de calcul ont limité notre modélisation à 9 composés. A titre indicatif, le dernier polymère considéré contient 8 motifs et 395 atomes.

Tableau 1 : Ecriture en format SMILES des composés étudiés

Composé	Format SMILES
Aspirine	<chem>CC(=O)OC1=CC=CC=C1C(O)=O</chem>
Monomère	<chem>[H]OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=CC=CC=C1C(O)=O</chem>

Dimère	<chem>[H]OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=CC=CC=C1C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(O)=O</chem>
Trimère	<chem>[H]OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(O)=O</chem>
Poly4	<chem>[H]OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC2=CC=CC=C2C(O)=O)C=CC=C1</chem>
Poly5	<chem>[H]OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC2=CC=CC=C2C(O)=O)C=CC=C1</chem>
Poly6	<chem>[H]OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC2=CC=CC=C2C(O)=O)C=CC=C1</chem>
Poly7	<chem>[H]OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC2=CC=CC=C2C(O)=O)C=CC=C1</chem>
Poly8	<chem>[H]OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC1=C(C=CC=C1)C(=O)OC(=O)C1=CC=CC=C1OC(=O)CCCCCCC(=O)OC2=CC=CC=C2C(O)=O)C=CC=C1</chem>

La notation Polyn avec $n \in [1, 8]$ signifie le polymère de taille n

1- La constante d'acidité

Les résultats de calcul de la constante d'acidité représentée ici par le pKa (pKa1 et pKa2, pour les diacides), que nous avons effectué à l'aide de MarvinSketch⁽²⁾, sont présentés dans le tableau 2. Ces résultats sont suivis d'une discussion.

Tableau 2 : Valeurs numériques des pKa des composés étudiés

Composé	pKa1	pKa2
Aspirine	3.449	
Monomère	3.159	3.738
Dimère	3.159	3.738
Trimère	3.113	3.715
Poly4	3.113	3.715
Poly5	3.113	3.715
Poly6	3.113	3.715
Poly7	3.113	3.715
Poly8	3.113	3.715

L'examen des résultats de nos calculs montre que le pKa de l'Aspirine est de 3.449, une valeur très voisine de la valeur expérimentale qui est de 3.5 ; **ce qui conforte la fiabilité de nos résultats.**

Les valeurs de pKa1 obtenues diminuent de l'aspirine au trimère et demeurent ensuite constantes au-delà de ce polymère. L'analyse d'un tel résultat montre que le pouvoir acide des composés considérés augmente de l'aspirine au trimère et demeure ensuite constant pour les

polymères de taille supérieure à 3 motifs. En revanche, nous observons que la deuxième acidité des polymères, estimée par la valeur de pK_{a2} , est plus faible que celle de l'aspirine. Il faut rappeler que l'acidité, de ces composés, est liée à la mobilité de l'hydrogène carboxylique. Ce qui indique le premier proton des polymères est plus labile que celui de l'aspirine c'est-à-dire que la déprotonation est plus facile dans les polymères de taille supérieure ou égale à 3 motifs.

Il est important de noter que ce descripteur a été évalué dans ce travail qu'à titre indicatif. Il permet certes de classer les forces d'acidité des composés mais ne permet pas de renseigner sur la dégradation du composé en principe actif.

2 - Le coefficient de distribution

Rappelons que le coefficient de distribution, noté $\log D^{(6,7)}$ et dépendant du pH du milieu a été calculé au moyen du logiciel ADMETox/Web⁽⁴⁾.

Il est bon de noter que ce descripteur $\log D$ a été défini dans le chapitre II. Une illustration du protocole de calcul de ce coefficient est présentée ci-dessous :

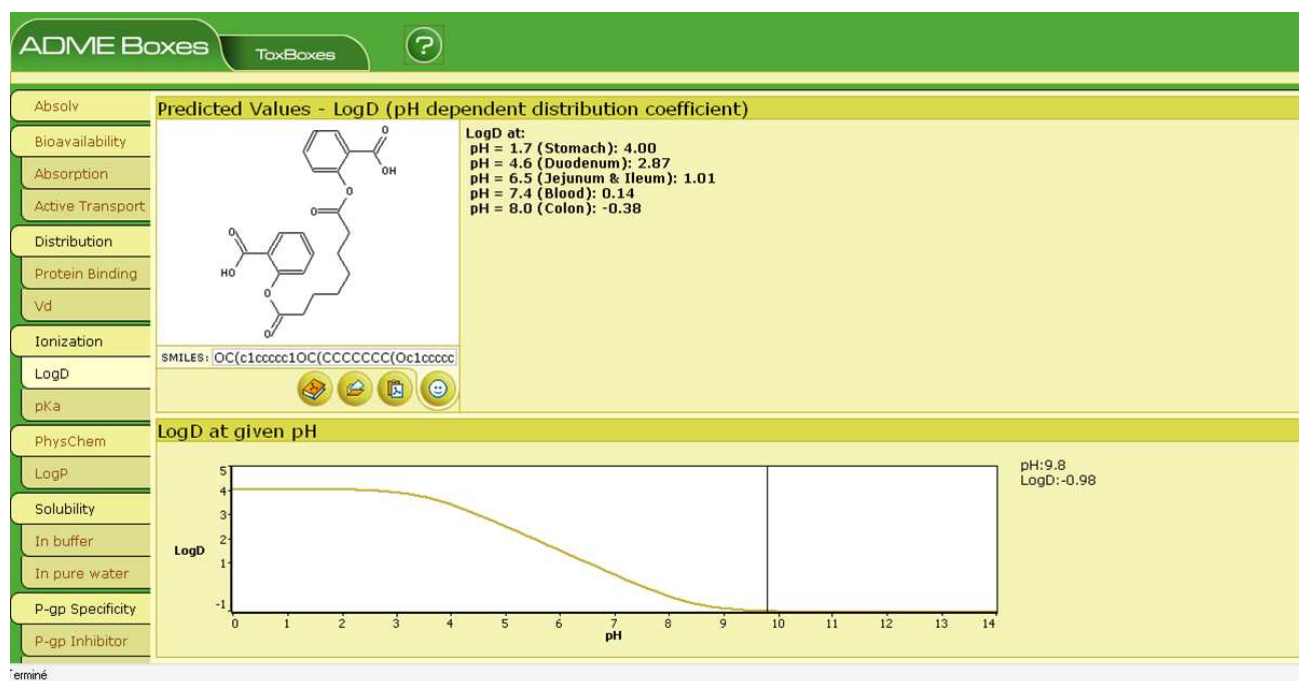


Figure 4 : Protocole de calcul de $\log D$ du monomère en fonction du pH

Les résultats obtenus, des calculs effectués 'on line' de ce descripteur logD, sont reportés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Valeurs de logD obtenues en fonction du pH

Composé	pH	log D
Aspirine	1.7	1.21
	4.6	0.08
	6.5	-1.75
	7.4	-2.47
	8.0	-2.74
Monomère	1.7	4.00
	4.6	2.87
	6.5	1.01
	7.4	-0.14
	8.0	-0.38
Dimère	1.7	7.20
	4.6	6.07
	6.5	4.21
	7.4	3.34
	8.0	2.82
Trimère	1.7	10.40
	4.6	9.27
	6.5	7.41
	7.4	6.54
	8.0	6.02
Poly4	1.5	13.60
	4.6	12.47
	7.4	10.61
	8.0	9.74
		9.22
Poly5	1.7	16.80
	4.6	15.67
	6.5	13.81
	7.4	12.94
	8.0	12.42
Poly6	1.7	20.00
	4.6	20.00
	6.5	20.00
	7.4	20.00
	8.0	20.00
Poly7	1.7	23.20
	4.6	23.20
	6.5	23.20
	7.4	23.20
	8.0	23.20

Poly8	1.7	26.40
	4.6	26.40
	6.5	26.40
	7.4	26.40
	8.0	26.40

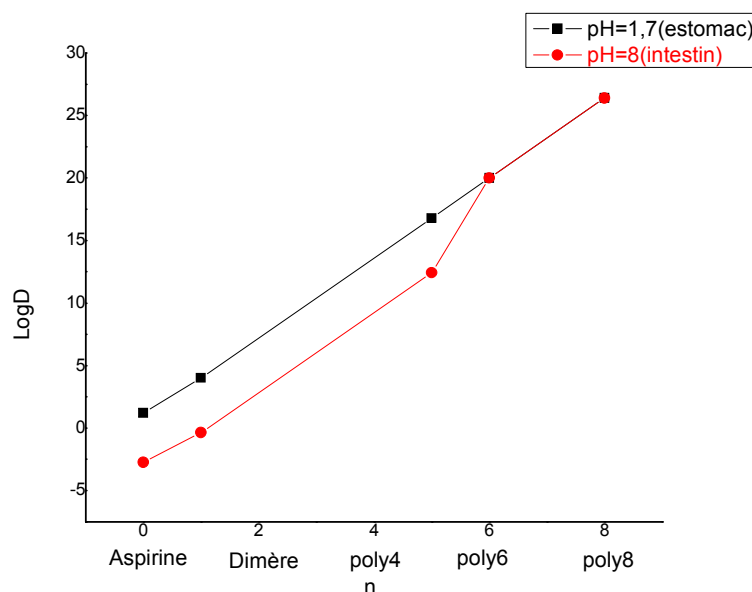


Figure 5 : Variation de $\log D$ en fonction de la taille du polymère (en noir : estomac et en rouge : intestin)

Il est bon de rappeler que le $\log D$ donne une idée sur le taux de présence de la micro espèce considérée dans le milieu.

Nous observons que pour chaque composé, les valeurs de $\log D$ diminuent en fonction du pH croissant ; ce qui signifie que la micro espèce devient de moins en moins présente tout le long du tractus gastro-intestinal. Nous observons que les valeurs de $\log D$ augmentent avec la taille du polymère et cela jusqu'à celui ayant six motifs. Au-delà de ce polymère et pour ceux calculés, les valeurs de $\log D$ deviennent constantes tout au long du milieu du pH étudié. Nous relevons également que le taux d'augmentation de $\log D$ est de 3 unités, en augmentant d'un motif la taille du composé. Ce résultat, que nous jugeons très important car en accord avec les prédictions de K. Uhrich⁽¹⁾, montre que le temps de séjour en milieu acide augmente à partir du monomère ($\log D > 3$)⁽⁸⁾

Par ailleurs, le logD diminue du milieu acide au milieu basique pour l'aspirine et les polymères de taille inférieure à 6 ; ce qui signifie que ces composés sont déprotonnés majoritairement en milieu acide.

Les valeurs négatives à pH basique, observées pour l'aspirine et le monomère, semblent signifier que ces composés n'atteignent pas l'intestin ; ce qui est cohérent avec la toxicité gastrique de l'Aspirine, due incontestablement à sa forte dégradation au niveau de l'estomac (pH =1.7) et du duodénum (pH =4.6). D'après la littérature, une valeur négative de logD signifie une absence totale de la micro espèce considérée dans le milieu⁽⁸⁾.

3 - La solubilité

Les résultats de calcul de logS⁽⁹⁾, obtenus au moyen de ADMETox/Web⁽⁴⁾ sont donnés dans le tableau suivant et illustrés dans la figure 6

Tableau 4 : Valeurs de logS obtenues en fonction du pH gastro-intestinal

Composé	pH	logS
Aspirine	1.7	-1.76
	4.6	-0.70
	6.5	0.43
	7.4	0.68
	8.0	0.71
Monomère	1.7	-4.62
	4.6	-3.49
	6.5	-1.63
	7.4	-0.78
	8.0	-0.28
Dimère	1.7	-5.45
	4.6	-4.33
	6.5	-2.46
	7.4	-1.56
	8.0	-0.98
Trimère	1.7	-8.55
	4.6	-7.41
	6.5	-5.54
	7.4	-4.64
	8.0	-4.04

Poly4	1.7	-10.47
	4.6	-9.35
	6.5	-7.48
	7.4	-6.58
	8.0	-5.98
Poly5	1.7	-12.43
	4.6	-11.30
	6.5	-9.44
	7.4	-8.54
	8.0	-7.94
Poly6	1.7	-15.21
	4.6	-15.21
	6.5	-15.21
	7.4	-15.21
	8.0	-15.21
Poly7	1.7	-17.15
	4.6	-17.15
	6.5	-17.15
	7.4	-17.15
	8.0	-17.15
Poly8	1.7	-19.10
	4.6	-19.10
	6.5	-19.10
	7.4	-19.10
	8.0	-19.10

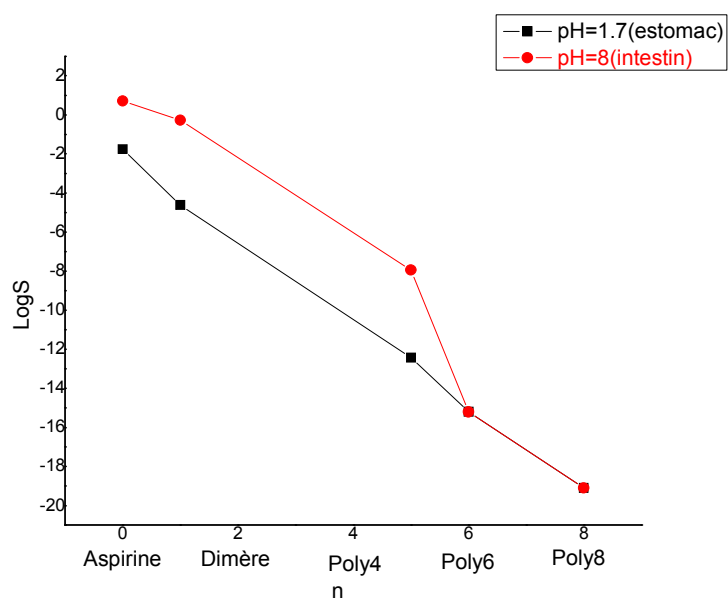


Figure 6 : Variation de $\log S$ en fonction de la taille du polymère (en noir : estomac et en rouge : intestin)

Les résultats obtenus montrent qu'à pH acide, le logS diminue avec l'augmentation de la taille du polymère ; ce qui signifie que plus le composé est de grande taille moins il est soluble. Nous observons aussi que jusqu'au polymère de taille 6, **les composés sont moins insolubles à pH basique qu'à pH acide**. Il faut noter qu'au-delà du polymère de taille 6, la solubilité devient constante tout au long du milieu du pH étudié.

Toutefois, il faut signaler le caractère négatif de toutes les valeurs de logS pour tous les composés étudiés, à l'exception de l'aspirine, et cela tout au long du pH étudié. Un tel résultat signifie que la solubilité des polymères modélisés est très faible tout au long du tractus gastro-intestinal.

Il est vrai que ces résultats ne permettent pas *à priori* de se prononcer sur la dégradation des composés tout au long du pH, mais il est important de noter leur convergence avec ceux obtenus pour logD.

4 - La polarisabilité:

Nous avons calculé la polarisabilité moléculaire et la polarisabilité des atomes d'oxygène figurant par des numéros dans la figure 7, à l'aide de MarvinSketch⁽²⁾. Rappelons que ce logiciel utilise une technique de calcul basée sur un modèle empirique de la polarisabilité moyenne⁽¹⁰⁾ (cf Chapitre II).

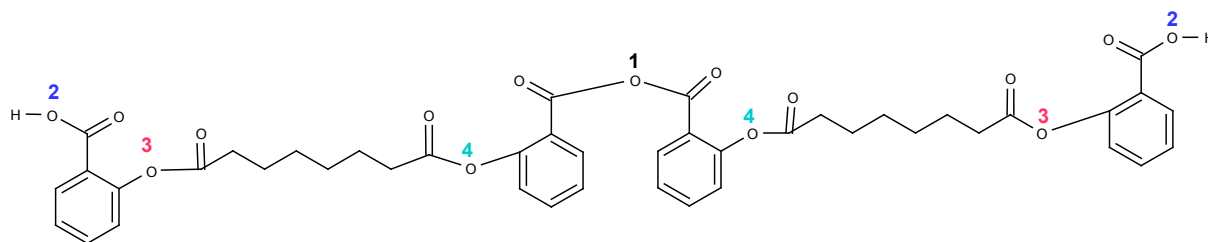


Figure 7: Numérotation des atomes pour lesquels la polarisabilité est calculée

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant

Tableau 5 : Valeurs numériques de la polarisabilité moléculaire et atomique

Composé	pH	Polarisabilité Moléculaire ($\text{\AA}^3$)	Polarisabilités atomiques			
			-O-(2)	-O-(1)	-O-(3)	-O-(4)
Aspirine	1.7	17,16	0.66		0.66	
	4.6	17,07	0.83		0.83	
	6.5	17,07	0.83		0.83	
	7.4	17,07	0.83		0.83	
	8.0	17,07	0.83		0.83	
Monomère	1.7	40,92	0.66	0.66	0.83	0.83
	4.6	40,73	0.83	0.83	0.83	0.83
	6.5	40,73	0.83	0.83	0.83	0.83
	7.4	40,73	0.83	0.83	0.83	0.83
	8.0	40,73	0.83	0.83	0.83	0.83
Dimère	1.7	80,87	0.66	0.83	0.83	0.83
	4.6	80,69	0.83	0.83	0.83	0.83
	6.5	80,69	0.83	0.83	0.83	0.83
	7.4	80,69	0.83	0.83	0.83	0.83
	8.0	80,69	0.83	0.83	0.83	0.83
Trimère	1.7	120,83	0.66	0.83	0.83	0.83
	4.6	120,65	0.83	0.83	0.83	0.83
	6.5	120,65	0.83	0.83	0.83	0.83
	7.4	120,65	0.83	0.83	0.83	0.83
	8.0	120,65	0.83	0.83	0.83	0.83
Poly4	1.7	160,79	0.66	0.83	0.83	0.83
	4.6	160,65	0.83	0.83	0.83	0.83
	6.5	160,65	0.83	0.83	0.83	0.83
	7.4	160,65	0.83	0.83	0.83	0.83
	8.0	160,65	0.83	0.83	0.83	0.83
Poly5	1.7	200,75	0.66	0.83	0.83	0.83
	4.6	200,57	0.83	0.83	0.83	0.83
	6.5	200,57	0.83	0.83	0.83	0.83
	7.4	200,57	0.83	0.83	0.83	0.83
	8.0	200,57	0.83	0.83	0.83	0.83
Poly6	1.7	240,71	0.66	0.83	0.83	0.83
	4.6	240,53	0.83	0.83	0.83	0.83
	6.5	240,53	0.83	0.83	0.83	0.83
	7.4	240,53	0.83	0.83	0.83	0.83
	8.0	240,53	0.83	0.83	0.83	0.83
Poly7	1.7	280,67	0.66	0.83	0.83	0.83
	4.6	280,49	0.83	0.83	0.83	0.83
	6.5	280,49	0.83	0.83	0.83	0.83
	7.4	280,49	0.83	0.83	0.83	0.83
	8.0	280,49	0.83	0.83	0.83	0.83

Poly8	1.7	320,63	0.66	0.83	0.83	0.83
	4.6	320,44	0.83	0.83	0.83	0.83
	6.5	320,44	0.83	0.83	0.83	0.83
	7.4	320,44	0.83	0.83	0.83	0.83
	8.0	320,44	0.83	0.83	0.83	0.83

De façon générale, les résultats montrent que la polarisabilité augmente avec l'augmentation de la taille du polymère. Nous observons également que la polarisabilité moléculaire est plus faible en milieu basique qu'en milieu acide. En effet, pour chaque composé considéré, la polarisabilité diminue du pH égal à 1.7 au pH égal à 4.6 et devient constante pour les valeurs de pH supérieures ; ce qui signifie que les composés sont plus polarisables en milieu acide qu'en milieu basique.

Bien que faibles, nous observons les **variations contraires** pour la polarisabilité atomique de l'oxygène (O-2) du groupement carboxylique. Quant aux atomes d'oxygène (O-3 et O-4) impliqués dans la dégradation conduisant à la formation de l'acide salicylique, nous constatons une constance dans les résultats pour tous les composés à l'exception de l'aspirine. En effet, pour l'aspirine nous observons une augmentation de la polarisabilité de O-3, du milieu acide au milieu basique.

Cependant, la faiblesse des variations observées ne nous permet pas de conclure ni de considérer ces résultats sans prudence ; cette inaptitude pourrait être imputé au modèle empirique utilisé.

5 - L'aire de surface polaire

Nous avons déterminé l'aire de la surface polaire, notée PSA^(11,12), pour chaque composé étudié en utilisant le logiciel MarvinSketch⁽²⁾. **Le calcul a été effectué en tenant compte de l'espèce majoritaire dans le pH considéré.**

Nous présentons ci-dessous une illustration du calcul de la PSA du monomère

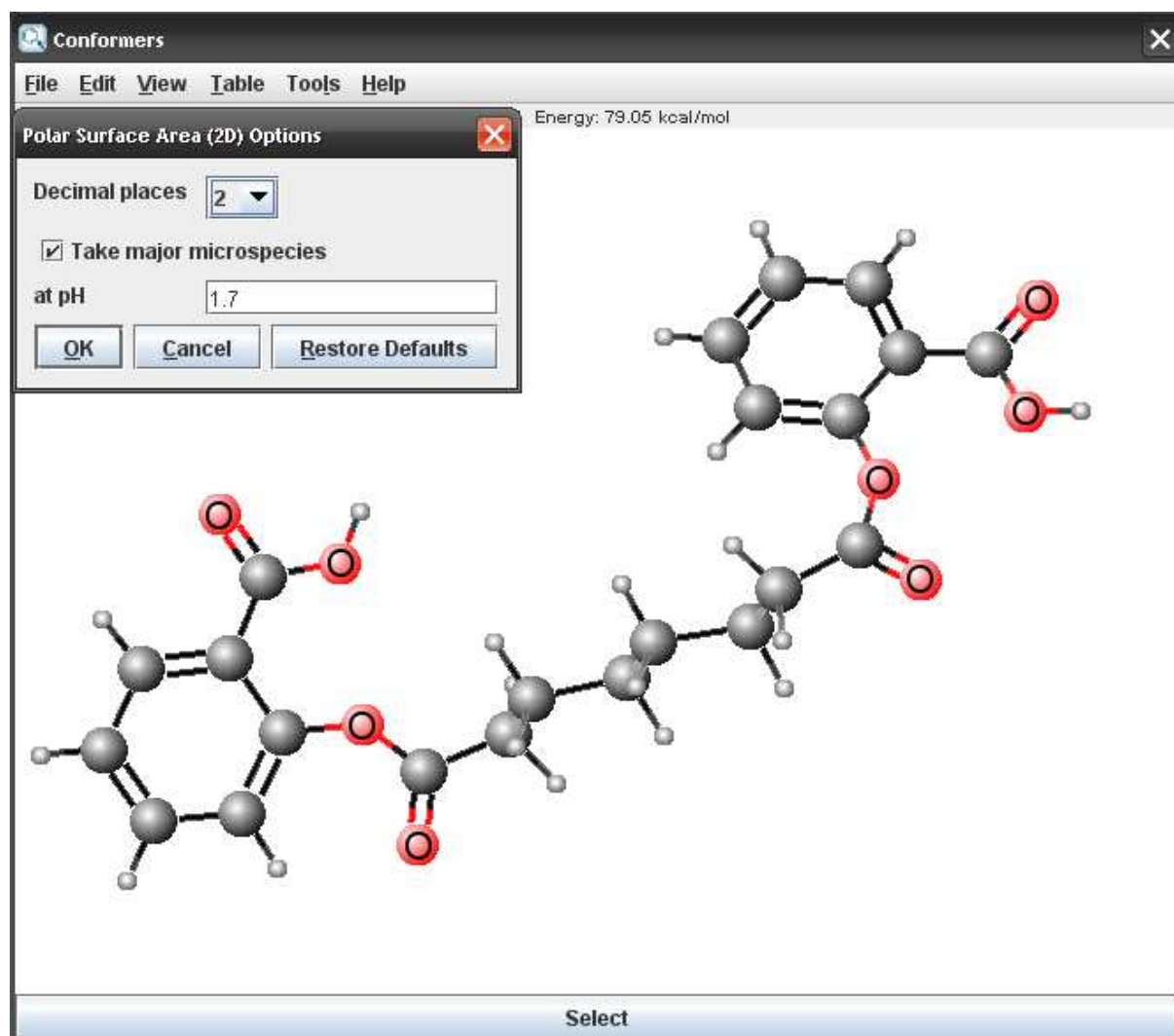
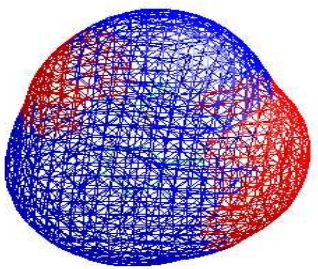
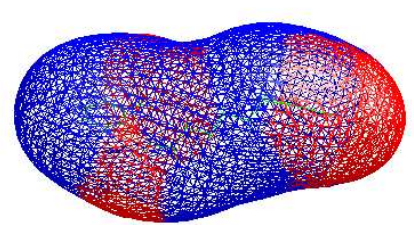
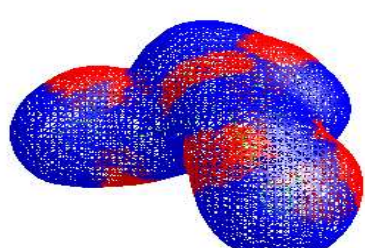
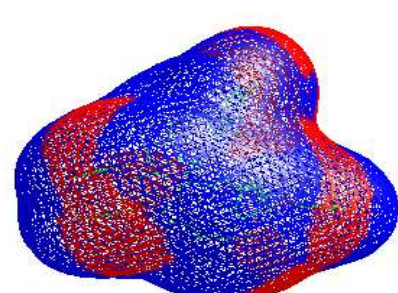
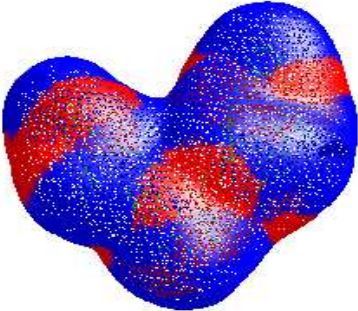
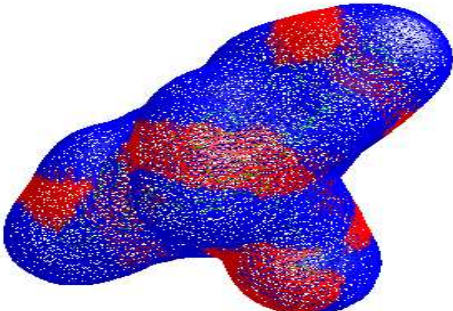
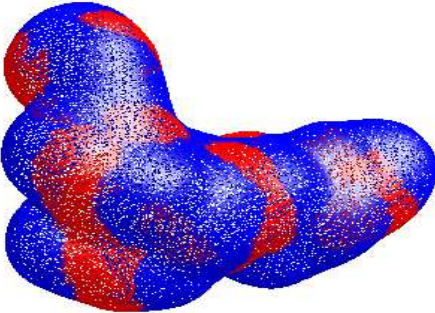
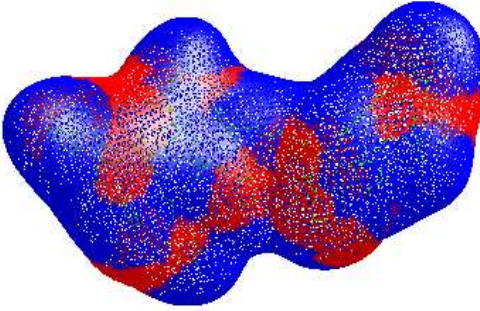


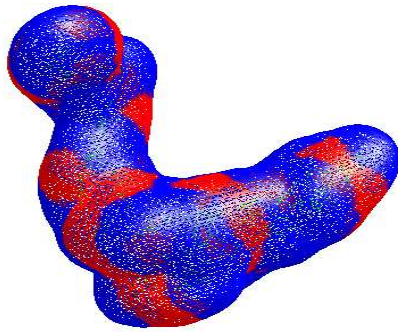
Figure 8 : Exemple de calcul de la PSA du monomère

Les résultats obtenus pour les polymères étudiés sont reportés dans le tableau 6 :

Tableau 6 : Valeurs numériques et illustrations graphiques de l'aire de la surface polaire (PSA)

Composé	pH	PSA ($\text{\AA}^2$)	Forme structurale de la PSA des composés
Aspirine	1.7	63.60	
	4.6	66.43	
	6.5	66.43	
	7.4	66.43	
	8.0	66.43	
Monomère	1.7	127.20	
	4.6	132.86	
	6.5	132.86	
	7.4	132.86	
	8.0	132.86	
Dimère	1.7	223.17	
	4.6	226.83	
	6.5	226.83	
	7.4	226.83	
	8.0	226.83	
Trimère	1.7	319.14	
	4.6	324.80	
	6.5	324.80	
	7.4	324.80	
	8.0	324.80	

Poly4	1.7	415.11	
	4.6	420.77	
	6.5	420.77	
	7.4	420.77	
	8.0	420.77	
Poly5	1.7	511.08	
	4.6	516.74	
	6.5	516.74	
	7.4	516.74	
	8.0	516.74	
Poly6	1.7	605.07	
	4.6	612.71	
	6.5	612.71	
	7.4	612.71	
	8.0	612.71	
Poly7	1.7	703.02	
	4.6	708.68	
	6.5	708.68	
	7.4	708.68	
	8.0	708.68	

Poly8	1.7	798.99	
	4.6	804.65	
	6.5	804.65	
	7.4	804.65	
	8.0	804.65	

Il faut noter que la couleur rouge correspond aux zones chargées négativement et la couleur bleue représente les zones chargées positivement.

L'examen des valeurs obtenues montre que les surfaces polaires augmentent avec la taille du composé. Pour chaque molécule, nous observons une augmentation de la PSA du milieu acide au milieu basique. Les augmentations relevées sont quasiment comparables d'un composé à un autre : elles sont de l'ordre de 5 unités. Au-delà du duodénum, nous pouvons dire que la PSA devient constante ; ce qui laisse penser que ces composés sont moins polaires en milieu acide.

Cependant, nous devons dire que cette analyse de résultat, contraire à celle obtenue pour les résultats des polarisabilités, est à prendre avec prudence compte tenu du nombre limité des composés étudiés.

6 - Les charges partielles

Les charges partielles, des atomes d'oxygène figurant par une numérotation dans la figure 9, déterminées à l'aide de MarvinSketch⁽²⁾ sont répertoriées dans le tableau 7. Nous indiquons que ces charges sont calculées dans le cadre de la mécanique moléculaire. Le calcul a été effectué sur le conformère sélectionné de l'échantillonnage conformationnel obtenu. Il faut noter que ce calcul a été réalisé sur la micro espèce la plus majoritaire dans le milieu considéré.

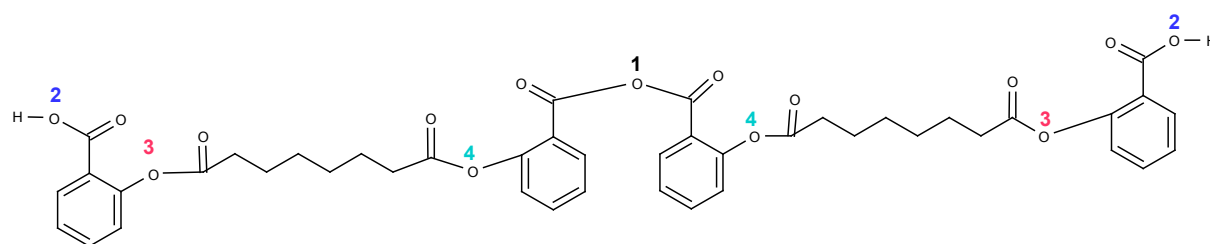


Figure 9: Numérotation des atomes pour lesquels les charges partielles sont calculées

Tableau 7 : Valeurs numériques des charges partielles des atomes d'oxygène

Composé	pH	-O-(1)	-O-(2)	-O-(3)	-O-(4)
Aspirine	1.7		-0.2591	-0.1941	
	4.6		-0.4537	-0.2251	
	6.5		-0.4537	-0.2251	
	7.4		-0.4537	-0.2251	
	8.0		-0.4537	-0.2251	
Monomère	1.7	-0.2391	-0.2391	-0.1682	-0.1682
	4.6	-0.4574	-0.4574	-0.1884	-0.1884
	6.5	-0.4574	-0.4574	-0.1884	-0.1884
	7.4	-0.4574	-0.4574	-0.1884	-0.1884
	8.0	-0.4574	-0.4574	-0.1884	-0.1884
Dimère	1.7	-0.1259	-0.2284	-0.1548	-0.1524
	4.6	-0.1259	-0.4594	-0.1693	-0.1524
	6.5	-0.1259	-0.4594	-0.1693	-0.1524
	7.4	-0.1259	-0.4594	-0.1693	-0.1524
	8.0	-0.1259	-0.4594	-0.1693	-0.1524
Trimère	1.7	-0.1152	-0.2247	-0.1502	-0.1485
	4.6	-0.1152	-0.4601	-0.1627	-0.1485
	6.5	-0.1152	-0.4601	-0.1627	-0.1485
	7.4	-0.1152	-0.4601	-0.1627	-0.1485
	8.0	-0.1152	-0.4601	-0.1627	-0.1485
Poly4	1.7	-0.1098	-0.2228	-0.1479	-0.1466
	4.6	-0.1098	-0.4604	-0.1594	-0.1466
	6.5	-0.1098	-0.4604	-0.1594	-0.1466
	7.4	-0.1098	-0.4604	-0.1594	-0.1466
	8.0	-0.1098	-0.4604	-0.1594	-0.1466
Poly5	1.7	-0.1066	-0.2217	-0.1466	-0.1454
	4.6	-0.1066	-0.4606	-0.1574	-0.1454
	6.5	-0.1066	-0.4606	-0.1574	-0.1454
	7.4	-0.1066	-0.4606	-0.1574	-0.1454
	8.0	-0.1066	-0.4606	-0.1574	-0.1454

Poly6	1.7	-0.1044	-0.2210	-0.1455	-0.1446
	4.6	-0.1044	-0.4608	-0.1560	-0.1446
	6.5	-0.1044	-0.4608	-0.1560	-0.1446
	7.4	-0.1044	-0.4608	-0.1560	-0.1446
	8.0	-0.1044	-0.4608	-0.1560	-0.1446
Poly7	1.7	-0.1029	-0.2204	-0.1448	-0.1440
	4.6	-0.1029	-0.4609	-0.1551	-0.1440
	6.5	-0.1029	-0.4609	-0.1551	-0.1440
	7.4	-0.1029	-0.4609	-0.1551	-0.1440
	8.0	-0.1029	-0.4609	-0.1551	-0.1440
Poly8	1.7	-0.1017	-0.2200	-0.1443	-0.1436
	4.6	-0.1017	-0.4609	-0.1543	-0.1436
	6.5	-0.1017	-0.4609	-0.1543	-0.1436
	7.4	-0.1017	-0.4609	-0.1543	-0.1436
	8.0	-0.1017	-0.4609	-0.1543	-0.1436

L'examen des valeurs obtenues montre que les atomes d'oxygène (O-2) du groupement carboxylique sont plus chargés que tous les autres (O-1, O-3 et O-4) concernés par notre étude ; ce qui caractérise l'acidité prononcée de ces composés.

Nous remarquons également que les charges atomiques calculées sont plus importantes en milieu basique qu'en milieu acide.

Nous relevons aussi que l'oxygène numéroté 3, impliqué dans une éventuelle dégradation en acide salicylique, est plus chargé en milieu acide pour l'aspirine que pour ses polymères ; **ce qui signifie que l'aspirine est plus susceptible de se dégrader en principe actif que les autres polymères et cela en milieu acide.** Un tel résultat est en accord avec les prédictions de K. Uhrich⁽¹⁾. Nous pouvons ajouter aussi que compte tenu de la **diminution** de la charge de l'atome **O-3**, en fonction de la taille du polymère et en milieu acide, la **dégradation** des polymères en principe actif diminue avec la taille du polymère. Toutefois, notons que cette charge tend à se stabiliser puisque la variation s'atténue avec la taille du polymère. En effet, la variation passe approximativement de **0.02 à 0.0005**. **Un tel résultat laisse présager que l'absence de dégradation en milieu acide peut être obtenue avec un polymère de taille relativement moyenne.** En l'état actuel de nos résultats nous ne pouvons pas nous prononcer sur cette taille avec exactitude.

Dans le tableau suivant, nous présentons les résultats de calcul des charges du polymère en utilisant le logiciel Gaussian⁽³⁾ au niveau *ab initio* avec la base STO-3G ^(13,14), dans l'eau et dans le vide. Les calculs sans optimisation de géométrie ont été effectués sur le conformère utilisé dans le calcul des autres descripteurs empiriques. Il est important de signaler que Gaussian⁽³⁾ n'offre pas la possibilité de réaliser ces calculs en milieu acide ou basique simulant le tractus gastro-intestinal.

Tableau 8: Valeurs numériques des charges partielles des atomes d'oxygène de la figure 9

Composé	Milieu	-O-(1)	-O-(2)	-O-(3)	-O-(4)
Aspirine	Eau		-0.409	-0.297	
	Vide		-0.378	-0.291	
Monomère	Eau	-0.374	-0.374	-0.286	-0.286
	Vide	-0.380	-0.380	-0.284	-0.284
Dimère	Eau	-0.301	-0.378	-0.292	-0.292
	Vide	-0.301	-0.378	-0.292	-0.285
Trimère	Vide	-0.308	-0.375	-0.289	-0.310
Poly4	Vide	-0.303	-0.365	-0.288	-0.320

Malgré que les calculs aient été effectués sans optimisation de géométrie (single point), nous n'avons pas pu pousser les calculs, dans le vide, plus loin que le polymère ayant 4 motifs. Il faut noter que dans l'eau, les calculs ont été limités au dimère.

Les résultats relatifs au même milieu ne présentent pas une évolution cohérente ; ce qui laisse penser que cela est vraisemblablement due au fait que les calculs sont effectués sur des structures non optimales. Par conséquent, une discussion de ces résultats serait entachée d'erreur, en raison des modèles 'non fiables' utilisés. Cette conclusion nous a incités à relancer les calculs avec optimisation de la géométrie.

Dans le tableau suivant nous présentons les calculs des charges partielles avec optimisation de géométrie. Les calculs effectués ont été limités à l'aspirine et à son monomère, compte tenu des ressources informatiques nécessaires pour un tel calcul relativement rigoureux.

Tableau 9: Valeurs numériques des charges partielles des atomes d'oxygène de la figure 9

Composé	Milieu	-O-(1)	-O-(2)	-O-(3)	-O-(4)
Aspirine	Eau		-0.304	-0.267	
	Vide		-0.295	-0.251	
Monomère	Eau	-0.283	-0.283	-0.254	-0.254
	Vide	-0.287	-0.287	-0.247	-0.253

La charge de l'atome d'oxygène (O-3) impliqué dans la dégradation du composé en acide salicylique diminue de l'aspirine au monomère, et cela est constaté dans les deux milieux considérés. Un tel résultat signifie que l'aspirine est plus prédisposée à se dégrader que le monomère.

Nous observons également que la charge de l'atome d'oxygène O-2 est plus importante que celle de son homologue dans le monomère. Ce résultat caractérise la mobilité supérieure de l'hydrogène hydroxylique de l'aspirine par rapport à celui du monomère. **Cependant, nous**

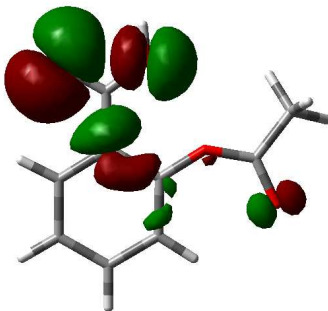
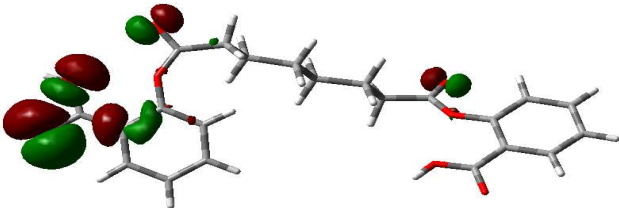
devons signaler que ce résultat ne converge pas avec ceux obtenus à travers d'autres descripteurs, d'origine empirique, mentionnant l'acidité accrue des polymères sur l'aspirine.

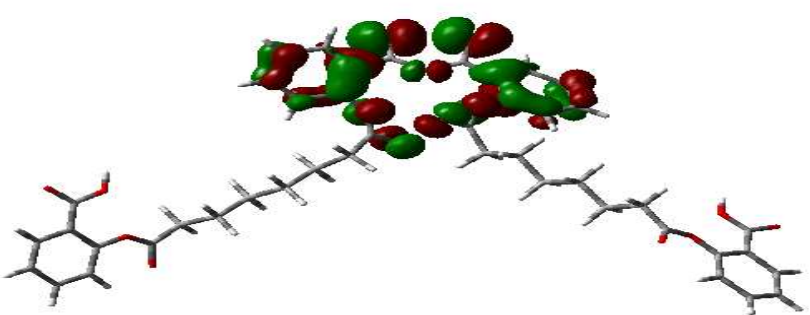
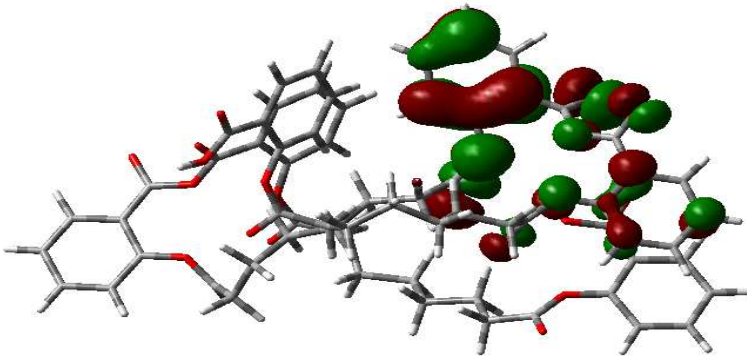
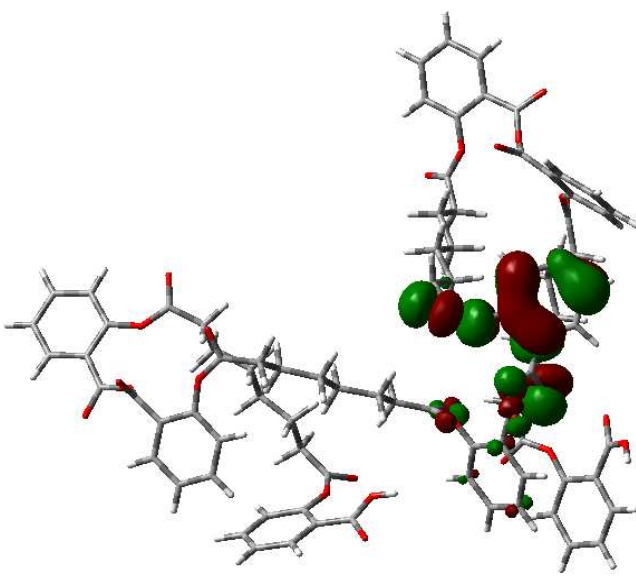
7- Orbitale moléculaire HOMO

Dans le but de localiser le site d'attaque du proton, dans le milieu acide de l'estomac, des composés considérés dans ce travail, nous avons tenté de représenter la HOMO. Rappelons que la HOMO est la plus haute orbitale moléculaire occupée⁽¹⁵⁾. Pour cela, nous avons utilisé le logiciel Gaussian⁽³⁾, au niveau *ab initio* et avec la base STO-3G^(13,14). Il faut préciser que ce niveau de calcul est issu d'un compromis entre la précision et le temps de calcul.

Dans un premier temps nous avons déterminé cette orbitale moléculaire sans optimisation de géométrie et le calcul a été fait sur le conformère utilisé pour le calcul des autres descripteurs empiriques. Compte tenu de la taille croissante de ces polymères et donc de leur simulation gourmande en ressources informatiques, le nombre considéré est limité au **poly4**. Nous donnons les résultats dans le tableau suivant :

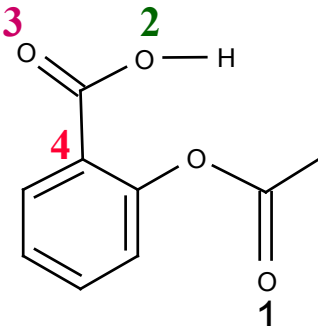
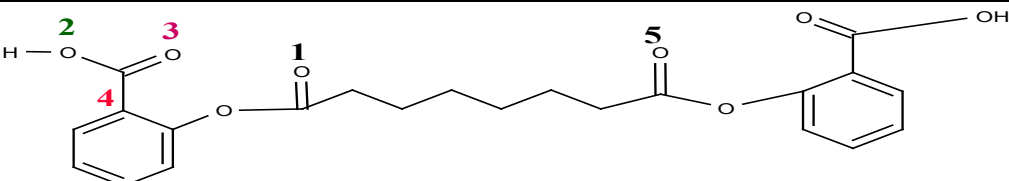
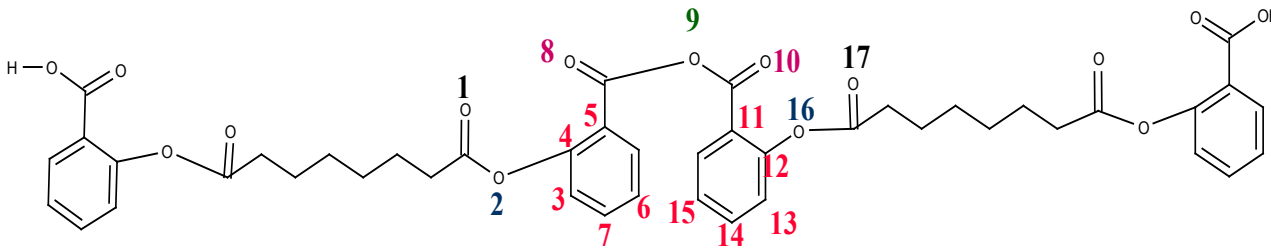
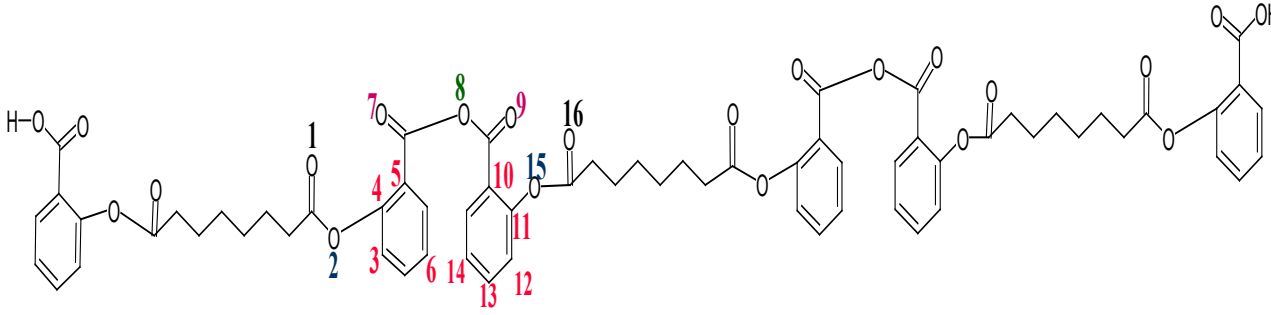
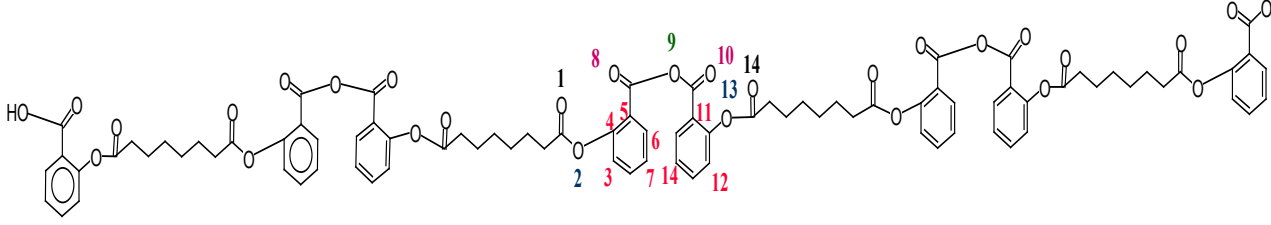
Tableau 10 : Représentation de la HOMO (sans optimisation de géométrie)

Composé	Représentation de la HOMO (sans optimisation de géométrie)
Aspirine	
Monomère	

Dimère	
Trimère	
Poly4	

Par souci de clarté de la représentation précédente, nous donnons ci-dessous le tableau récapitulant les atomes impliqués dans la formation de la HOMO.

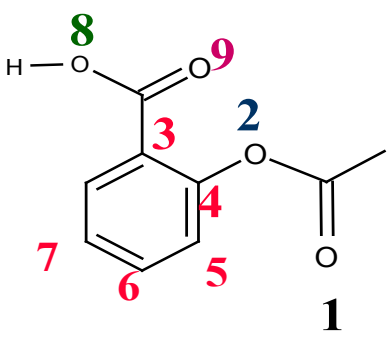
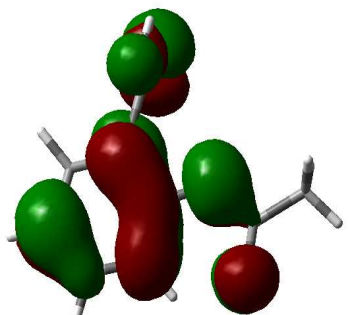
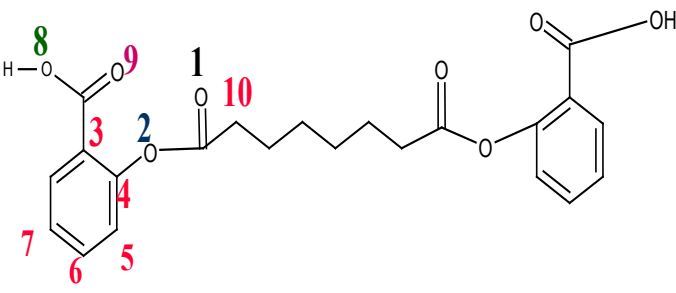
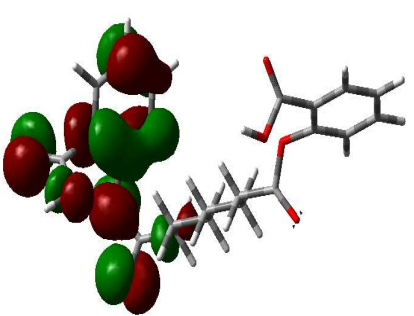
Tableau 11 : Localisation des atomes contribuant à la HOMO (calcul sans optimisation de géométrie)

Composé	Structure avec indication des atomes contribuant à la HOMO
Aspirine	
Monomère	
Dimère	
Trimère	
Poly4	

L'analyse des résultats montre que la contribution de l'oxygène qui serait impliqué dans la dégradation du composé en acide salicylique est totalement absente dans la HOMO ; ce qui indique que cet oxygène ne serait pas privilégié pour une attaque électrophile, en l'occurrence une protonation en milieu acide représentant le premier milieu que traverse le composé dans le tractus gastro-intestinal. **Le problème, ici, est qu'un tel résultat concerne aussi l'aspirine ; ce qui contredit l'information expérimentale !**

Cette analyse des résultats, ne permettant pas d'expliquer la dégradation de l'aspirine, nous a donc incités à relancer nos calculs avec optimisation de la géométrie utilisée précédemment et dans les mêmes conditions opératoires. Cependant, nous n'avons pas pu poursuivre nos calculs au-delà du monomère, à cause des moyens informatiques prohibitifs exigés par les conditions de simulation. Les résultats sont donnés dans le tableau suivant :

Tableau 12 : Indication des atomes contribuant à la HOMO (avec optimisation de la géométrie).

Composé	Structure de la molécule	Représentation de la HOMO
Aspirine		
Monomère		

L'examen des résultats obtenus pour l'aspirine et le monomère montre que l'atome d'oxygène (numéroté 2, dans les deux structures) participe par ses orbitales atomiques (OA) à la

formation de la HOMO. ; ce qui est cohérent avec les informations expérimentales concernant l'aspirine.

Ce résultat est corroboré par les valeurs des coefficients des orbitales atomiques de l'atome d'oxygène contribuant à la formation de la HOMO et que nous donnons dans le tableau 13.

Tableau 13 : Valeurs des coefficients de l'OA de l'atome d'oxygène dans la HOMO

Composé	Coefficient de l'OA de O-3 dans la HOMO
Aspirine	0.45304
Monomère	0.08457

L'examen de ces coefficients traduit une protonation prononcée de l'aspirine par rapport au monomère.

Bien qu'insuffisant, compte tenu du nombre de simulations que nous avons pu réaliser sur notre PC, un tel résultat est satisfaisant voire conforme à nos attentes et donc nous encourage à poursuivre notre recherche, ultérieurement, dans cette voie.

III – Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons donné nos résultats de modélisation de l'aspirine et de ses polymères ayant pu être simulés par les moyens de calcul disponibles au sein de notre équipe.

Nous pouvons dire que l'examen et l'analyse des résultats ont pu mettre en évidence la supériorité du phénomène de dégradation, en milieu acide, de l'aspirine par rapport à ses polymères. De manière générale, ce phénomène s'estompe avec la taille croissante du polymère. Cependant, la limitation de nos calculs et vraisemblablement de nos modèles n'a pas permis d'indiquer avec certitude la taille du polymère qui manifesterait l'absence de dégradation en acide salicylique, dans l'estomac.

En ce qui concerne l'acidité des composés étudiés, nous avons remarqué une incohérence entre les résultats issus de la mécanique moléculaire et ceux issus de la mécanique quantique. Il faut noter que les résultats de type quantique s'avèrent plus compatibles avec l'intuition du chimiste.

L'ensemble des résultats que nous qualifions de préliminaires est encourageant et mérite d'être poursuivi avec des outils informatiques plus performants.

Références bibliographiques

- 1- Whitaker-Brothers, K., Uhrich, K. Investigation into the erosion mechanism of salicylate-based poly(anhydride-esters). *J Biomed Mater Res A.*, 76(3), 470-9, **2006**
- 2- Marvin Sketch. © Copyright, ChemAxon Ltd, **1999-2010**
- 3- Frisch, MJ., Camions, GW., Schlegel, HB., Gill, PMW., Johnson, BG., Robb, MA., Cheesman, JR., Keith, TA., Peterson juge Montgomery, GA., Ragavachari, K., Al-Alaham, MA., Zakrewski, VG., Ortiz Foresam, JB JV., Cioslowski, J., Stefanov, BB., Nanyakkara, A., Challacombe, M., Peng, CY., Ayala, PY., Chen, W., Yong, MW., Andres, JL, Replogle, ES., Gomperts, R., Martin, RL., Fox, DJ., Binkley, JS., Defrees, DJ., Baker, J., Stewart, JP., Head-Gordon, M., Gonzalez, C., et Pople, JA. gaussien '94 (révision a.1). gaussien Inc, Pittsburgh, PA, **1995**
- 4- ADME Boxes . © Pharma Algorithms, *Physicochemical & ADMET Prediction*, **2008**, <http://pharma-algorithms.com/solubility.htm>
- 5- Weininger, D. SMILES, a chemical language and information system. 1. Introduction to methodology and encoding rules, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 28, 31-36, **1988**
- 6- Leo, A., Hansch, C., and Elkins D. Partition coefficients and their uses. *Chem Rev* 71 (6): 525-616, **1971**
- 7- Scherrer, RA., Howard, SM. Use of distribution coefficients in quantitative structure-activity relationships. *J Med Chem* 20 (1): 53-8, **1977**
- 8- Di L and Kerns EH.. Profiling drug-like properties in discovery research. *Current Opinion in Chemical Biology*, 7: 402-408. **2003**
- 9- Yalkowsky, S. H. Estimation of the Aqueous Solubility of Complex Organic Compounds. *Chemosphere*, 26, 1239-1261, **1993**
- 10- Miller, K. J., Savchik, J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 7206-7213, **1979**
- 11- Clark, D.E. Rapid calculation of polar molecular surface area and its application to the prediction of transport phenomena. 1. Prediction of intestinal absorption. *J. Pharm. Sci.*, 88, 807-14, **1999**
- 12- Ertl, P., Rohde, B., Selzer, P., Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties. *J. Med. Chem.*, 43 (20), pp 3714–3717, **2000**
- 13- Gordon, M. S., Binkley, J. S., Pople, J. A., Pietro, W. J et Hehre, W. J., \Self-consistent molecular-orbital methods. 22. Small split-valence basis sets for second-row elements, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 104, no. 10, p. 2797-2803, **1982**.
- 14- (a) Hehre, W.J., Stewart, R.F., Pople, J.A. *J. Chem. Phys.* 2657, **1969**. (b) Binkley, J.S., Pople, J.A., Hehre, W.J., *J. Am. Chem. Soc.* 102, 939, **1980**.
- 15- Fukui, K., Yonezawa, T., Shingu, H., *J. Chem. Phys.*, 20, 722, **1952**

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Les travaux présentés dans ce mémoire consistent en une recherche des propriétés physico-chimiques de l'aspirine et de ses polymères dans le système gastro-intestinal. Pour cela, nous avons utilisé les méthodes de la chimie théorique pour déterminer quelques propriétés pertinentes de l'aspirine et d'un certain nombre de ses polymères issus de la PolyAspirine.

L'aspirine a été synthétisée en **1899** au sein de la firme pharmaceutique Bayer. Elle doit son origine lointaine au monde des plantes comme d'autres médicaments. Cette substance représente aujourd'hui le médicament le plus utilisé dans le monde et surtout en automédication : elle est qualifiée de 'molécule miracle'. Il est important de noter que son efficacité thérapeutique contre la fièvre, la douleur et l'inflammation est incontestée. Cependant, le véritable facteur limitant le recours à l'aspirine réside dans sa toxicité gastrique due à sa dégradation en milieu acide. En effet, à doses élevées, elle favorise la survenue d'hémorragies digestives et contribue au développement de l'ulcère gastrique chronique. Il faut noter que son sel de sodium, tout aussi efficace et moins agressif, est mal accepté à cause de sa saveur particulièrement amère.

Cet effet secondaire a suscité une motivation au sein de la communauté scientifique pour le développement d'un dérivé, de l'aspirine, permettant de préserver le principe actif, l'acide salicylique, en milieu acide. L'idée est de combiner plusieurs molécules d'aspirine pour obtenir un polymère, dont les propriétés physiques ressemblent à celles du plastique. Ce composé est la PolyAspirine présenté par l'équipe du Professeur Kathryn Uhrich, à l'Université Rutgers dans le New Jersey, lors du 220e Congrès Annuel de l'American Chemical Society. C'est un polymère composé d'une centaine de molécules d'acide acétylsalicylique reliées par estérification et qui se dégrade dans l'intestin. Dans ce dernier, le milieu alcalin tempère le surplus d'acidité.

En limitant la libération d'acide salicylique dans l'estomac, un tel polymère éviterait les ulcères gastriques ou les hémorragies digestives associées à la prise d'aspirine. Avec les indications prometteuses de ce polymère, l'aspirine semble pouvoir bénéficier d'une seconde renaissance. En effet, ce polymère a une structure moléculaire semblable à des polyesters utilisés pour fabriquer les vêtements. Il peut être transformé en fil, pouvant être utilisé en chirurgie ou en d'autres lésions des tissus mous. Ainsi, la suture elle-même peut combattre la douleur et l'inflammation. Il est important de noter que cette découverte ouvre la voie de la polymérisation à un grand nombre de molécules thérapeutiques.

Les travaux présentés dans ce manuscrit consistent à étudier l'influence de la taille du polymère sur ses propriétés physico-chimiques et en particulier sa dégradation dans le tractus gastro-intestinal.

Dans le premier chapitre nous avons présenté l'aspirine : son historique jusqu'à sa découverte, son mécanisme d'action, ses effets secondaires et sa possible renaissance grâce à la synthèse de son dérivé : la PolyAspirine.

Dans le second chapitre, nous avons présenté, d'une part, les deux types approches théoriques de base permettant de déterminer des modèles moléculaires et les diverses propriétés structurales et physico-chimiques des matériaux étudiés et, d'autre part, les outils informatiques ou logiciels qui nous ont permis de déterminer et d'analyser ces descripteurs. Les propriétés calculées ont été également définies ainsi que la méthodologie utilisée pour leur détermination.

Le troisième chapitre rapporte essentiellement les résultats obtenus au cours de ce travail et ils concernent le calcul de propriétés tout le long du tractus gastro-intestinal, d'un certain nombre de matériaux modélisés. Nous avons accompagné chaque résultat relatif à une propriété, d'une analyse suivie d'une discussion, de commentaires relatifs aux limites des modèles utilisés et enfin de suggestions de nouvelles méthodologies.

En conclusion, nous pouvons dire que les recherches réalisées, au cours de ce travail de mémoire, ont permis de mettre en évidence la supériorité du phénomène de dégradation, en milieu acide, de l'aspirine par rapport à ses polymères. De manière générale, ce phénomène s'estompe avec la taille croissante du polymère. Cependant, il est important de signaler que la limite de nos moyens logistiques disponibles ne nous a pas permis d'indiquer avec certitude la taille du polymère qui manifesterait l'absence de dégradation en acide salicylique, dans l'estomac.

Certains résultats relatifs à des propriétés particulières calculées dans le cadre de la mécanique moléculaire n'ont pas conduits à des analyses concluantes ; ce qui peut être imputé au niveau d'approximation utilisé dans le cadre de cette théorie. En revanche, la théorie quantique semble conduire à des résultats concluants et cela en dépit du très faible nombre de matériaux modélisés. Nos résultats ont mis en évidence l'importance de l'obtention de la géométrie optimale pour le calcul des descripteurs en mécanique quantique.

Cependant, l'importance des ressources informatiques requises pour des simulations en théorie quantique a limité notre recherche à des matériaux de très faible taille.

Ces résultats préliminaires encourageants nous incitent à poursuivre notre recherche en utilisant des descripteurs de type quantique et au moyen d'outils informatiques plus performants.

En perspective, nous comptons aborder notre problématique en utilisant des approches plus rigoureuses, telle que la réactivité, et en tenant compte explicitement du milieu acide.