

N° d'ordre : 14/2006-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



Mémoire

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Magister
En : Chimie
Spécialité : Physico-chimie Théorique et Chimie Informatique

Par

Souhila BOUAZIZ-TERRACHET

Sujet

**Conception d'inhibiteurs sélectifs de l'activité enzymatique
de la cyclo-oxygénase-2 : COX-2**

Soutenue le 14 Novembre 2006, devant le jury composé de :

B. MAUCHE	Professeur, Faculté de Chimie USTHB	Président
S. KELLOU-TAIRI	Maître de conférences, Faculté de Chimie	Directrice de thèse
G. MOREAU	Professeur, Faculté d'Orsay	Examineur
B. DJERDJOURI	Professeur, Faculté des Sciences Biologiques	Examinatrice
H. MEGHEZZI	Professeur, Faculté de Chimie	Examineur
M. BRAHIMI	Maître de conférences, Faculté de Chimie	Examineur

A ma grand-mère, Mes parents, Mes frères et soeur

A Hakim, Katia et Anis

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, Maître de conférences à l'USTHB.

Je souhaiterais tout d'abord exprimer ma gratitude à Monsieur le professeur Boubekeur MAOUCHE pour m'avoir accueillie dans son laboratoire et pour son soutien durant ce parcours, ses encouragements constants, ses précieux conseils et pour ses nombreuses discussions scientifiques très 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 proposé un sujet aussi passionnant. Je lui suis vraiment reconnaissante pour son soutien constant, son expertise en modélisation moléculaire, son esprit critique, la confiance qu'elle m'a accordée et pour les moyens qu'elle a su mettre à ma disposition pour la réalisation de ces travaux.

Je tiens à remercier tout particulièrement Monsieur le professeur Gilles MOREAU, directeur de recherches dans la société pharmaceutique Sanofi-Aventis pour la confiance qu'il nous a accordée en nous donnant ses programmes d'analyse de données et pour ses judicieux conseils méthodologiques. Avoir dans ce jury cette personnalité scientifique est un honneur exceptionnel : qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude d'avoir accepté de venir à Alger afin de participer au jury en dépit de ses nombreuses tâches.

J'exprime mes remerciements chaleureux et respectueux à Madame Bahia DJERDJOURI, Professeur à la Faculté des Sciences Biologiques de l'USTHB, pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant de juger ce travail.

Mes sincères remerciements s'adressent à Monsieur Hacène MEGHEZZI, Professeur à la Faculté de Chimie à l'USTHB qui a bien voulu examiner mes travaux.

Je remercie très respectueusement Monsieur Meziane BRAHIMI, Maître de conférences à la Faculté de Chimie de l'USTHB, pour ses conseils judicieux, au cours des séminaires organisés au sein du laboratoire, et pour avoir accepté de juger ce travail.

Je ne saurais oublier dans mes remerciements le docteur Alain CARTIER de l'Université Henri Poincaré de Nancy (UMR 7565), pour sa contribution en vérifiant le calcul de quelques propriétés moléculaires.

Je tiens à remercier respectueusement tous les enseignants de Post-graduation de physicochimie théorique et de chimie informatique. Que Madame le Professeur Ourida OUAMERALI trouve ici l'expression de ma gratitude.

J'associe à ces remerciements le docteur Madame salima EL AOUMI, chargée de cours à la faculté des Sciences Biologiques de l'Usthb, pour ses discussions, ses critiques, ses conseils touchant à l'aspect biologique de nos travaux et également pour son agréable sympathie.

Je voudrais adresser un remerciement particulier à toutes les personnes de l'EMP (Ecole Militaire Polytechnique) qui m'ont aidée et soutenue.

Je voudrais aussi remercier tous mes collègues du laboratoire de Physico-chimie Théorique et de Chimie Informatique pour l'aide qu'ils ont pu m'apporter et pour leur sympathie.

Que tous ceux qui ont contribué à faire de ces années de thèse une expérience très enrichissante, scientifiquement et humainement, trouvent ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Je tiens à remercier ma famille et plus particulièrement mes parents, mes frères et sœur pour le soutien constant et l'affection qu'ils m'ont toujours et sans cesse témoignés.

Enfin, je tiens à remercier tout particulièrement mon époux, HAKIM, pour avoir toujours été à mes côtés pendant ces années, pour avoir partagé mes doutes et mes espoirs, pour m'avoir encouragée et soutenue. Merci pour ta grande patience et ta redoutable efficacité dans l'utilisation rationnelle de ma machine. Merci aussi à ANIS et KATIA, qui m'ont permis d'écrire ce manuscrit dans les meilleures conditions.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS

INTRODUCTION GENERALE.....9

BIBLIOGRAPHIE.....12

CHAPITRE I: LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS ET LEURS CIBLES BIOLOGIQUES

I) INTRODUCTION.....13

II) METABOLISME DES PROSTAGLANDINES.....13

II.1) Cascade de l'acide arachidonique.....13

II.2) Biosynthèse des prostaglandines.....14

II.3) Rôle physiologique des prostaglandines.....16

III) LES ISO-ENZYMES DE LA CYCLO-OXYGENASE.....17

III.1) Mise en évidence et structure.....17

III.2) Structure, localisation et fonction.....18

III.3) Rôle physiologique de la cyclo-oxygénase 2.....25

IV) CLASSIFICATION DES AINS26

IV.1) Anti-COX-1 préférentiels.....26

IV.2) Anti -COX-2 non sélectifs.....27

IV.3) Anti-COX-2 préférentiels27

IV.4) Anti-COX-2 sélectifs.....28

V) CONCLUSION29

BIBLIOGRAPHIE.....30

CHAPITRE II : LES METHODES DE LA CHIMIE THEORIQUE ET DU DRUG DESIGN

I) INTRODUCTION.....	35
II) LA MECANIQUE QUANTIQUE.....	35
<i>II.1) Equation de Schrödinger.....</i>	<i>35</i>
<i>II.1.1) Approximation de Born-Oppenheimer</i>	<i>36</i>
<i>II.1.2) Approximation orbitale.....</i>	<i>37</i>
<i>II.1.3) Approximation LCAO.....</i>	<i>37</i>
<i>II.2) Les différentes méthodes quantiques.....</i>	<i>38</i>
<i>II.2.1) Méthode ab initio.....</i>	<i>38</i>
1) <i>Formalisme Hartree-Fock.....</i>	<i>38</i>
a) <i>Energie moyenne associée à un déterminant de Slater</i>	<i>38</i>
b) <i>Méthodes de champ auto-cohérent et équations de HF</i>	<i>39</i>
c) <i>Equations de Roothaan et Hall.....</i>	<i>40</i>
2) <i>Calcul ab initio et les bases d'orbitales atomiques utilisées</i>	<i>41</i>
<i>II.2.2) Méthodes semi-empiriques.....</i>	<i>43</i>
1) <i>Principe.....</i>	<i>43</i>
2) <i>Versions basées sur l'approximation NDDO.....</i>	<i>44</i>
3) <i>Conclusion.....</i>	<i>44</i>
III) MECANIQUE MOLECULAIRE.....	45
<i>III.1) Bases et principes.....</i>	<i>45</i>
<i>III.2) Champs de forces.....</i>	<i>45</i>
<i>III.3) Minimisation de l'énergie.....</i>	<i>46</i>
IV) CHOIX DE LA METHODE THEORIQUE DE BASE.....	46
V) TECHNIQUES DU DRUG DESIGN.....	47
<i>V.1) Introduction.....</i>	<i>47</i>

V.2) <i>La régression multilinéaire (RM)</i>	48
V.2.1) <i>Concepts de base utilisés</i>	48
• <i>Le coefficient de corrélation</i>	48
• <i>Le test statistique</i>	49
• <i>La déviation standard</i>	49
• <i>La validation croisée</i>	50
V.3) <i>Analyse en composantes principales</i>	50
V.3.1) <i>Approche mathématique de l'ACP</i>	51
V.3.2) <i>Inertie totale</i>	52
V.3.3) <i>Axes principaux</i>	52
V.3.4) <i>Facteurs principaux</i>	52
V.3.5) <i>Composantes principales</i>	52
V.4) <i>Analyse discriminante</i>	53
V.4.1) <i>Centre de gravité</i>	53
V.4.2) <i>Classement de nouveaux points</i>	54
BIBLIOGRAPHIE	54

**CHAPITRE III : ETUDE QUANTITATIVE DE RELATIONS STRUCTURE-
ACTIVITE D'UNE SERIE D'ANTI-INFLAMMATOIRES NON
STEROIDIENS, LES BENZOPYRANES : APPLICATION DE LA
REGRESSION MULTILINEAIRE.**

I) INTRODUCTION	58
II) PRESENTATION DES MOLECULES ETUDIEES.....	58
III) METHODOLOGIE UTILISEE.....	61
III.1) <i>Calculs des descripteurs</i>	61
III.2) <i>Descripteurs calculés</i>	61
• <i>Descripteurs calculés par GEOMOP et ses programmes dérivés</i>	61
• <i>Descripteurs calculés par Chem3D</i>	63

• <i>Descripteurs calculés à l'aide de CODESSA et de DRAGON</i>	63
* <i>Descripteurs topologiques classiques</i>	63
* <i>Descripteurs géométriques</i>	65
* <i>Descripteurs de constitution</i>	65
IV) ANALYSE STATISTIQUE	65
IV.1) <i>Valeurs numériques des descripteurs retenus</i>	66
IV.2) <i>Corrélations obtenues</i>	67
IV.3) <i>Discussion</i>	70
IV.4) <i>Validation des modèles obtenus</i>	71
IV.5) <i>Conclusion</i>	73
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	74

**CHAPITRE IV : ETUDE STRUCTURE-ACTIVITE D'ANTI-INFLAMMATOIRES
NON STERIODIENS, APPLICATION DE L'AUTOCORRELATION**

I) INTRODUCTION.....	76
II) PRESENTATION DES MOLECULES ETUDIEES	76
III) METHODOLOGIE UTILISEE	78
IV) RESULTATS.....	80
IV.1) <i>Analyse en composantes principales</i>	80
IV.2) <i>Régression multilinéaire</i>	83
IV.3) <i>Validation</i>	86
IV.4) <i>Analyse Discriminante</i>	88
V) CONCLUSION.....	90
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	92
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	93
Annexe 1.....	95
Annexe 2.....	100

ABBREVIATIONS

1D, 2D, 3D... : unidimensionnel (le), bidimensionnel (le), tridimensionnel (le)...

AA : Acide Arachidonique

ACP : Analyse en Composantes Principales

AD: Analyse Discriminante

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens.

AIS : Anti-Inflammatoires Stéroïdiens

AM1: Austin Model 1

AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique

Anadis 2: Analyse discriminante 2.

APC : Adenoma Prevention with Célécoxib

Arg : Arginine

ATP : Adenosine Triphosphate

CNDO: Complet Neglect of Differential Overlap

CODESSA: COmprehensive DEscriptors for Structural and Statistical Analysis

COX : Cyclo-oxygénase.

cPGE₂ : Prostaglandine E₂ synthase cytosolique

cPLA₂ : Phospholipase A2 cytosolique

DFT: Density Functional Theory.

EGF : Epidermal Growth Factor.

GEOMOP: GEOMetry OPTimization Protein

GI : Gastro-Intestinaux

HF : Hartree-Fock

IC : Interaction de Configuration

IC₅₀ : Concentration nécessaire à inhiber de 50% l'activité, dans un système *in vitro*

IL-1 : Interleukin 1

IL-1 α : Interleukine-1 α .

IL-6 : Interleukin 6

Ileu : Isoleucine

INDO: Intermediate Neglect of Differential Overlap

ISC : Inhibiteurs Sélectifs de la Cyclo-oxygénase-2.

K: degree Kelvin.

kb : kilobase

kDa : kilodalton

K_i : Constante d'inhibition

LCAO: Linear Combination of Atomic Orbitals.

LO : Lipoxygénase.

MINDO: Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap

MM : Mécanique Moléculaire

MNDO: Modified Neglect of Diatomic Overlap

MOPAC : Molecular Orbital Package

mPGE_S : Prostaglandine E synthase membranaire

MQ : Mécanique Quantique

MSD-Chibret : Merck Sharp et Dohme-Chibret

NDDO: Neglect of Diatomic Differential Overlap

NF-IL-6: Nuclear Factor-Interleukin-6

NF-kB : Nuclear Factor-kB

OA : Orbitale Atomique.

OM : Orbitales Moléculaires.

PGD₂ : Prostaglandine D2

PGE₂: Prostaglandine E2

PGG₂: Prostaglandine G2

PGH₂: Prostaglandine H2

PGHS : Prostaglandine H Synthase.

PGI₂ : Prostacycline

PGs : Prostaglandines

PLA₂ : Phospholipase A2

PM3 : Parametric Method 3

QSAR : Quantitative Structure Activity Relationships

RDN : Recouvrement Différentiel Nul

RHF: Restricted Hartree-Fock

RM : Régression Multilinéaire

SCF: Self Consistent Field.

SDF: Structure Data File

SE : Semi Empiriques

SINDO: Symmetrically orthogonalized INDO

sPLA₂ : Phospholipase A2 sécrétée

TNF- α : Tumor Necrosis Factor-Alpha

TxA₂ : Thromboxane A₂

Tyr : Tyrosine

UHF: Unrestricted Hartree-Fock

Val : Valine

ZDO: Zero Differential Overlap

ZINDO: Zerner Intermediate Neglect of Differential Overlap

INTRODUCTION GENERALE

Le développement important des moyens informatiques (mémoire et espaces plus importants, rapidité de calcul, infographie, développement de logiciels scientifiques, multiplicité de langages et de plate-formes informatiques) a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques dont l'objectif est la représentation tridimensionnelle des systèmes moléculaires. Ce nouvel outil, offrant au chimiste la possibilité de mieux appréhender les problèmes liés au domaine moléculaire voire atomique, est appelé la modélisation moléculaire ou la conception assistée par ordinateur. Elle est considérée aujourd'hui comme une nouvelle technique de compréhension des phénomènes chimiques et un outil de recherche et d'analyse, à part entière, dans le domaine de la chimie structurale. On peut dire également qu'elle permet d'épargner le chimiste de quelques expériences en l'orientant, par exemple, dans le choix des molécules à synthétiser.

Le point de départ de la modélisation est la construction de la structure moléculaire tridimensionnelle de la molécule étudiée, et lorsque c'est possible, de celle qu'elle adopte lors de son interaction avec sa cible biologique. Le modélisateur utilise, ensuite, les méthodes théoriques pour obtenir des modèles sur lesquels il peut évaluer les propriétés physico-chimiques. L'identification des propriétés essentielles aux activités biologiques de ces molécules permet la synthèse systématique ou aléatoire d'un grand nombre de dérivés, et ainsi de focaliser les efforts de recherche vers les molécules les plus sélectives.

Le choix des outils, de modélisation moléculaire, à utiliser dépend en grande partie des informations structurales disponibles. Deux principaux cas de figure se présentent, en fonction du degré de connaissance de la cible biologique⁽¹⁾. Si la structure de cette dernière est inconnue, on parle de conception indirecte de molécules actives sur la base des molécules analogues. Dans ce cas, la recherche de nouveaux composés actifs se fera uniquement par l'étude et la comparaison de molécules dotées de propriétés biologiques recherchées. Cette technique conduit généralement à la définition d'un pharmacophore, qui peut être considéré comme l'ensemble des groupes fonctionnels importants et pertinents pour l'activité d'une molécule donnée. Si la structure de la cible biologique est connue, il s'agit alors de conception directe ou de conception *de novo* selon que l'on dispose ou non d'un ligand de départ à optimiser. Un nombre important et toujours croissant de structures cristallographiques des cibles biologiques est, à présent, connu grâce aux expériences de diffraction de rayons X.

L'étude des relations structure-activité des molécules ou QSAR (Quantitative Structure Activity Relationships) est une technique de conception assistée par ordinateur de molécules d'intérêt biologique et plus particulièrement pharmaceutique. Le QSAR, généralement utilisé dans le cas où la cible biologique est inconnue, a pour objectif la prédiction de l'activité biologique de nouvelles molécules voire hypothétiques, à partir de données structurales qui peuvent être calculées par ordinateur et sans qu'il soit nécessaire de synthétiser la molécule. Le pharmacophore obtenu par cette approche conduit à l'identification de la tête de série puis à la synthèse de composés-candidats qui seront ensuite soumis à des tests biologiques.

Les recherches menées et présentées dans ce manuscrit constituent une élaboration de modèles de relations structure-activité sur des séries d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ces derniers sont des médicaments utilisés contre l'inflammation et la douleur et constituent l'une des classes thérapeutiques les plus consommées dans le monde.

Le plus ancien AINS, l'aspirine, a été synthétisé en 1897 par le jeune chimiste allemand Félix Hoffmann. Les recherches de ce dernier étaient stimulées par l'état de son père qui souffrait d'un rhumatisme inflammatoire ; il se soignait alors par du salicylate de sodium à haute dose, ce qui lui provoquait de fortes irritations gastriques, des nausées et des vomissements. Pour rendre moins nocive cette molécule, Hoffmann a essayé de faire réagir la molécule d'acide salicylique avec de l'alcool (estérification) et a découvert, par hasard, l'acide acétylsalicylique (aspirine) présentant une meilleure tolérance.

Les études concernant le mode d'action des AINS ont révélé que leur effet est lié principalement à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (PGs) via le blocage de la cyclo-oxygénase (COX). Cette dernière est une protéine membranaire monotopique qui existe sous deux formes structurales : COX-1 et COX-2. La première joue un rôle important dans le bon fonctionnement de l'organisme tandis que la deuxième elle est induite essentiellement par l'inflammation. La COX-2 est impliquée dans de nombreuses pathologies inflammatoires chroniques comme l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde et de ce fait, elle est responsable de la douleur et de l'inflammation. Les liens de l'activité de ces isoenzymes aux effets physiologiques et indésirables ont suscité le développement d'AINS sélectifs pour la COX-2 possédant une marge potentielle de sécurité plus favorable.

L'objectif de ce travail est de concevoir des anti-inflammatoires qui n'agiraient que sur l'excès de PGs au niveau du site inflammatoire sans influencer l'activité physiologique de la COX-1. Cette conception est réalisée au moyen de modèles permettant de prédire l'activité d'une nouvelle

molécule ou de classer celle-ci selon l'intensité de son activité : active ou peu active. Pour cela, nous avons élaboré des modèles de relations structure-activité sur des séries de molécules présentant une activité inhibitrice sur l'activité enzymatique de la COX-2.

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

Dans le premier chapitre, nous reportons les résultats de notre revue bibliographique sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens et leurs cibles biologiques.

Dans le deuxième chapitre, nous décrivons brièvement les méthodes théoriques qui sont utilisées généralement dans la détermination des modèles moléculaires et les méthodes du « drug design » qui nous ont servi dans l'élaboration des modèles mathématiques de prédiction des activités pharmacologiques de nouvelles molécules.

Le troisième chapitre est consacré à une étude quantitative de relations structure-activité (QSAR) sur une série de molécules présentant une activité inhibitrice de l'enzyme cyclo-oxygénase-2⁽²⁻⁴⁾. Cette étude a pour but de mettre en évidence les éléments structuraux responsables de la sélectivité d'une molécule pour la COX-2.

Le quatrième chapitre concerne l'utilisation de l'autocorrélation dans l'étude de relations structure activité à deux dimensions (QSAR-2D) de plusieurs séries de molécules et de quelques AINS⁽⁵⁾ classiques. Ces molécules présentent une activité inhibitrice sur la COX-2.

Dans la conclusion générale, nous résumons les principaux apports de nos travaux. Nous essayerons ensuite de cerner les limites et les insuffisances de nos modèles. Nous terminerons par quelques perspectives permettant d'affiner nos modèles ou même d'aller plus loin dans nos investigations.

Dans les annexes, sont reportés des compléments aux chapitres III et IV.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. Wouters, F. Ooms, Small molecule crystallography in drug design. *Current Pharmaceutical Design*, **2001**. 7(7): p. 529-545.
- [2] S. BOUAZIZ-TERRACHET et S. TAIRI-KELLOU ; modélisation et étude structurale d'une série d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, Les 7^{ème} Journées de Chimie Théorique, Oran, Algérie, 14-15 Novembre ; **2005**, (communication orale).
- [3] S. BOUAZIZ-TERRACHET et S. TAIRI-KELLOU, Modélisation et relations structure-activité d'une série d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, JSNM_06, Mascara, Algérie, 25-27 Mars ; **2006** (communication orale).
- [4] S. BOUAZIZ –TERRACHET, A. CARTIER et S. TAIRI-KELLOU, Modélisation et Etude QSAR d'une série d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2, X^{ème} Rencontre des Chimistes Théoriciens Francophones du 10 au 13 Juillet **2006** à Nancy, France. (Communication par affiche).
- [5] S. BOUAZIZ–TERRACHET, Y. ASSES, G. MOREAU et S. TAÏRI-KELLOU, Utilisation de l'autocorrélation dans la modélisation de l'inhibition enzymatique COX-2 (QSAR-2D) : Apprentissage et validation ; XXXIIème Congrès du CHITEL, Tunis (Tunisie) ; 1-6 Septembre **2006**. (Communication par affiche).

CHAPITRE I

LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS ET LEURS CIBLES BIOLOGIQUES

I) INTRODUCTION

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une classe thérapeutique très prescrite en raison de leur action antipyrétique, antalgique, anti-inflammatoire et anti-agrégante.

L'inflammation est un processus extrêmement fréquent en médecine expliquant l'utilisation très large des AINS ainsi que leur banalisation. Elle représente une réaction normale de l'organisme en réponse à divers *stimuli* de nature biologique, physique ou chimique entraînant une altération de certaines cellules.

En 1971, Vane démontre que l'action des AINS dépend de l'inhibition de la cyclo-oxygénase⁽¹⁾ (COX), l'enzyme cytoplasmique dont il existe actuellement trois isoformes notées par ordre chronologique de découverte : COX-1, COX-2 et COX-3.

Malgré leur hétérogénéité chimique, les AINS ont un mode d'action commun qui est celui de diminuer, voire d'inhiber, la production de médiateurs cellulaires dont certains sont responsables des stigmates de l'inflammation. Cette dernière se manifeste cliniquement par une vasodilatation se traduisant par une rougeur, œdème, douleur et chaleur. Le processus inflammatoire met en jeu des médiateurs cellulaires qui sont, entre autres, les prostanoïdes ou les prostaglandines (PGs).

II) METABOLISME DES PROSTAGLANDINES

II.1) Cascade de l'acide arachidonique

Suite à un stimulus physiologique ou pro-inflammatoire, des phospholipides membranaires se transforment, sous l'action d'une enzyme membranaire, en un dérivé d'acide gras insaturé à 20 atomes de carbone, appelé acide arachidonique (AA) ou eicosa-5, 8, 11, 14-tétraénoïque (figure 1). Cette activité, consistant à libérer l'AA par hydrolyse de la phosphatidylcholine⁽²⁾, est principalement assurée par les phospholipases A₂, cytosoliques (cPLA₂, 85 kDa) ou sécrétées (sPLA₂, 14 kDa), qui sont régulées de façon différente par la concentration en ions Ca²⁺.

L'AA subit ensuite des modifications catalysées soit, par la lipoxygénase conduisant à des leucotriènes, soit par la cyclo-oxygénase conduisant à des médiateurs cellulaires ou lipides biologiquement actifs qu'on appelle prostaglandines (PGs).

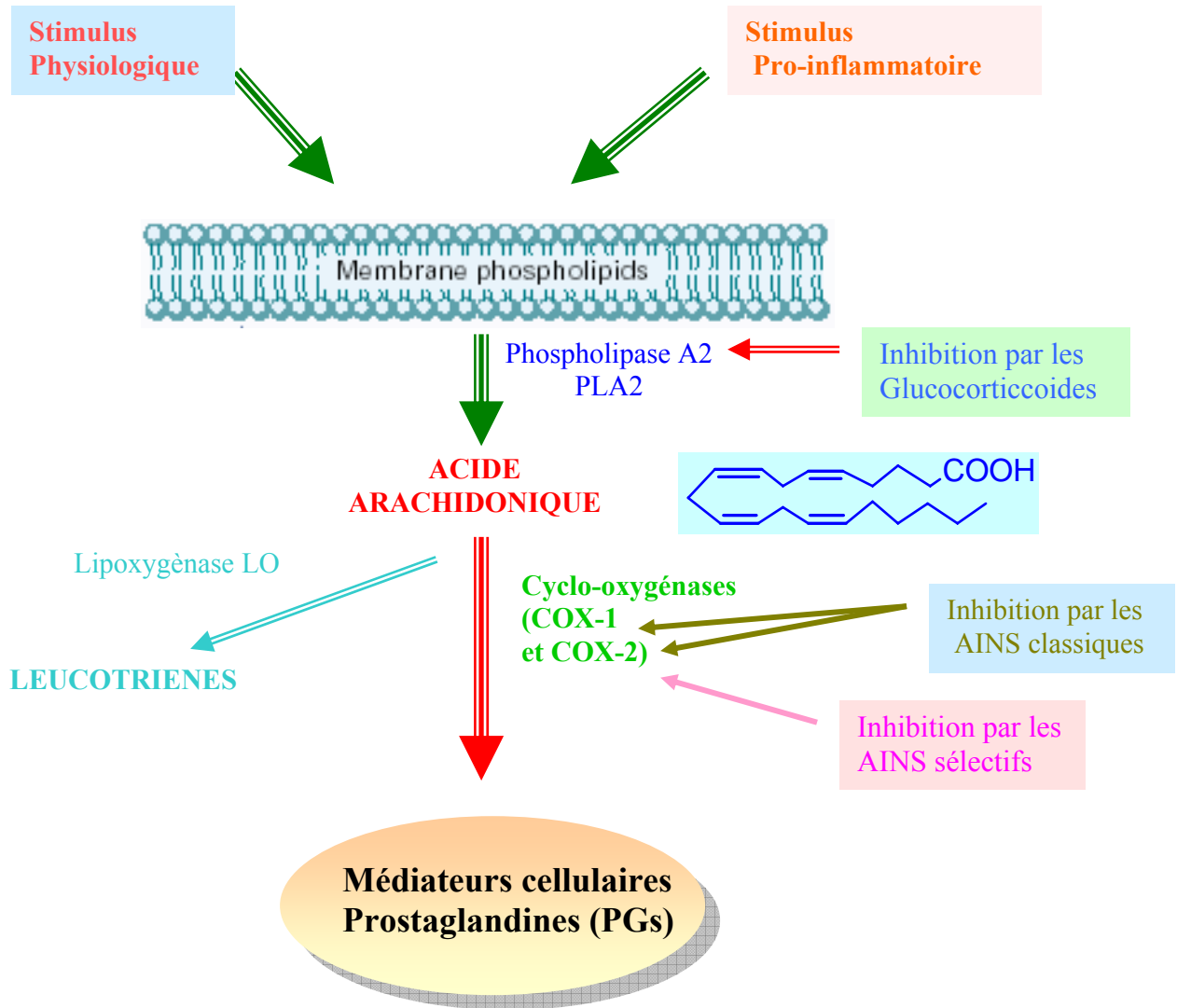


Figure 1 : Cascade métabolique de l'acide arachidonique

II.2) Biosynthèse des prostaglandines

La cyclo-oxygénase, appelée également prostaglandine H synthase (PGHS) ou COX, englobe en fait deux activités que nous illustrons dans la figure 2.

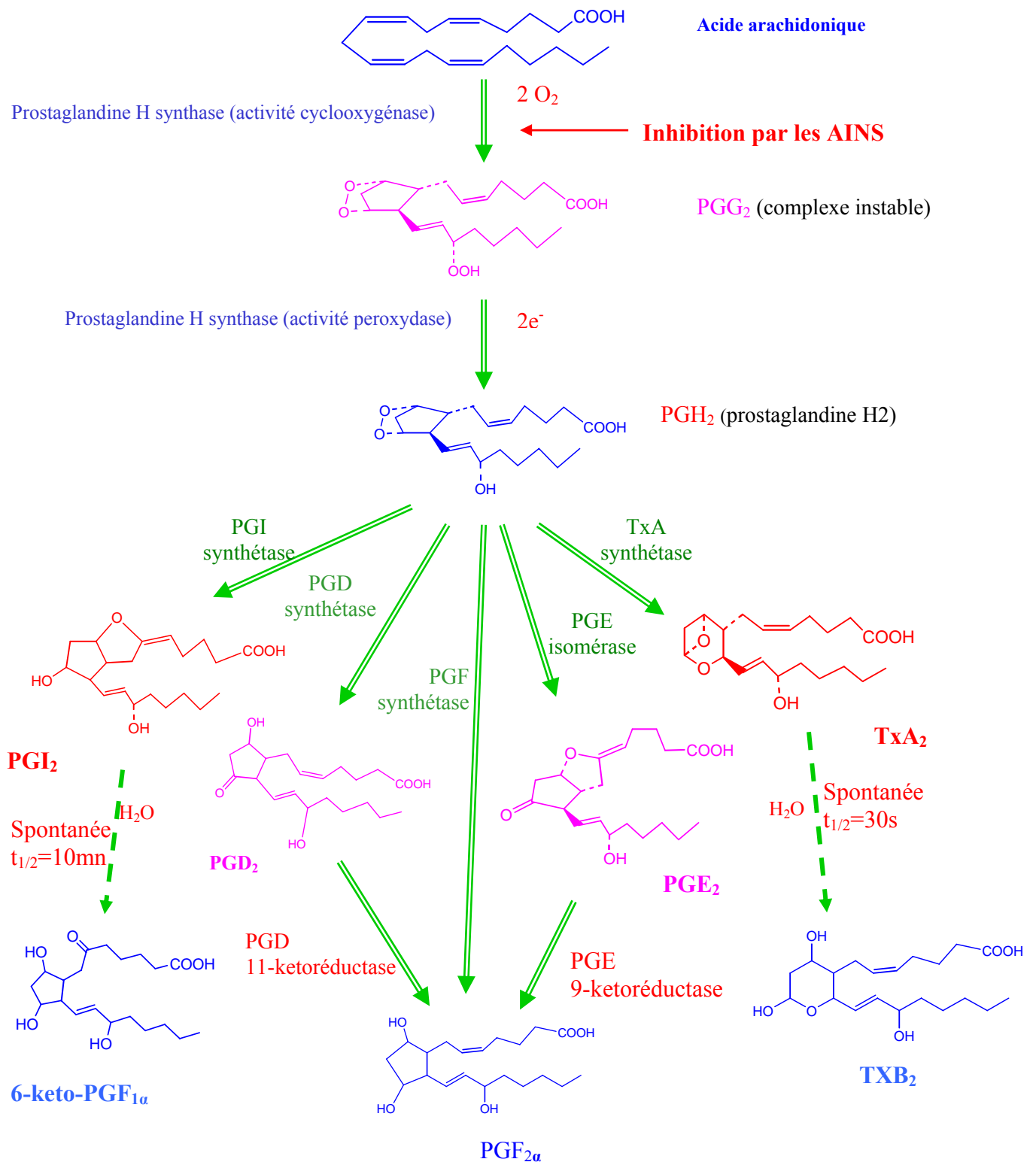


Figure 2 : Synthèse des prostaglandines

La première activité, bi-oxygénasique, consiste à fixer deux molécules d'oxygène sur l'AA conduisant à la formation d'un complexe instable la prostaglandine G_2 , qui sous l'effet de l'activité peroxydasique catalysant une réduction, va évoluer pour former la prostaglandine H_2 (PGH_2). Cette dernière étant fortement instable, va s'isomériser sous l'action de diverses enzymes en divers métabolites (Fig.2). Sous l'action de la PGI synthétase, il se forme la PGI_2 ou prostacycline qui évolue en 6-keto- $PGF_{1\alpha}$. La TxA synthétase conduit à la formation du thromboxane A_2 (TxA_2). Cette dernière, étant très instable (sa demi-vie « in vivo » ne dépasse pas 30 secondes), évolue vers sa forme hydrolysée, stable mais inactive : le thromboxane B_2 ⁽³⁾. Sous l'action de la PGE isomérase, la PGH_2 se transforme en PGE_2 . La PGH_2 est également à l'origine de la formation de la PGD_2 , sous l'action de la PGD synthétase et de la $PGF_{2\alpha}$ sous l'action de la PGF synthétase. La $PGF_{2\alpha}$ peut également se former par action de la PGE 9-ketoréductase sur la PGE_2 où par action de la PGD 11-ketoréductase sur la PGD_2 . Ces différents métabolites ont un rôle à jouer dans diverses manifestations de l'inflammation.

II. 3) Rôle physiologique des prostaglandines

Les prostaglandines (PGs) sont des médiateurs biologiques, impliqués dans des processus physiologiques normaux comme le maintien de la perfusion rénale par leur activité vasodilatatrice (PGE_2) ⁽⁴⁾, le maintien de l'intégrité de la muqueuse gastro-intestinale (PGI_2), la régulation de l'agrégation plaquettaire (TxA_2). Les PGs qui sont également des lipides biologiquement actifs participent à l'ovulation, la migration du sperme, la fertilisation, le développement foetal et les contractions utérines précédant l'accouchement ⁽⁵⁾. Malheureusement, elles sont également impliquées dans des processus pathologiques comme l'inflammation, la fièvre, la douleur et la polyarthrite rhumatoïde ⁽⁶⁾. Dans les états inflammatoires chroniques, les PGs pourraient moduler une large variété de fonctions cellulaires incluant la prolifération lymphocytaire, l'activation des macrophages, la cytotoxicité des cellules T et la mobilité leucocytaire ⁽⁷⁾.

Les fonctions différentes des prostanoïdes sont dues aux types et sous-types de récepteurs existants. Pour ne citer que la PGE_2 , ses multiples actions sont expliquées par la grande diversité des sous-types de récepteurs auxquels elle peut se fixer ⁽⁸⁾. Il existe au moins 5 types et 11 sous-types de récepteurs à 7 hélices α transmembranaires, qui sont couplés, via des protéines Gs, Gi ou Gp, à l'adénylate cyclase ou à la phospholipase C.

Les modes d'action de ces eicosanoïdes peuvent être classés en trois types. Le premier est une action directe qui consiste en : la dilatation des artérioles et le maintien de l'intégrité de la muqueuse gastro-intestinale grâce à la PGI₂, l'agrégation plaquettaire due au TxA₂. Le deuxième est une potentialisation d'action : la PGE₂ et la PGI₂ potentialisent l'activité de l'histamine, de la substance P et de la bradykinine en augmentant la perméabilité vasculaire. En effet, la douleur produite sous l'action des prostaglandines concernées est négligeable mais elles sensibilisent la terminaison nerveuse permettant une augmentation de la douleur par la bradykinine. Quant au troisième type, c'est une action de rétrocontrôle qui se situe dans les tissus où est présente l'inflammation, en produisant la PGE₂ par l'intermédiaire de cytokines comme TNF- α , IL-1 et IL-6. La PGE₂ serait capable de supprimer la production de noradrénaline par les terminaisons des nerfs sympathiques périphériques⁽⁹⁾. En effet, des données expérimentales montrent une participation des COXs dans l'initiation et l'entretien de la douleur au niveau spinal⁽¹⁰⁾.

III) LES ISO-ENZYMES DE LA CYCLO-OXYGENASE

III.1) Mise en évidence et structure

Dès les années 70, on a soupçonné l'existence de plusieurs activités cyclo-oxygénasiques, en raison de la différence du pouvoir inhibiteur des AINS selon les tissus⁽¹¹⁾ et de l'influence variable des hydroperoxydes sur la catalyse enzymatique⁽¹²⁾. A cette époque, on a constaté que les composés appartenant à la même classe que l'aspirine ont la propriété de diminuer la production de prostaglandines (figure 3). Cette inhibition a été attribuée à une action sélective sur la COX-1⁽¹³⁾, enzyme isolée pour la première fois en 1976. Ensuite, la découverte d'une autre enzyme, la cyclo-oxygénase-2 en 1990⁽¹⁴⁾, a fait abandonner cette hypothèse. Le clonage de ces deux iso-enzymes a été le point de départ de nombreuses expériences visant à étudier leur expression dans les différents tissus de l'organisme, à l'état basal ou à l'état pathologique, ainsi que leur régulation par les médiateurs de la réaction inflammatoire ou les facteurs de croissance. Une troisième iso-enzyme COX-3 a été suggérée pour expliquer les effets antalgiques du paracétamol, qui n'est qu'un anti-inflammatoire très modeste et un inhibiteur faible et peu sélectif de COX-1 et de COX-2⁽¹⁵⁾.

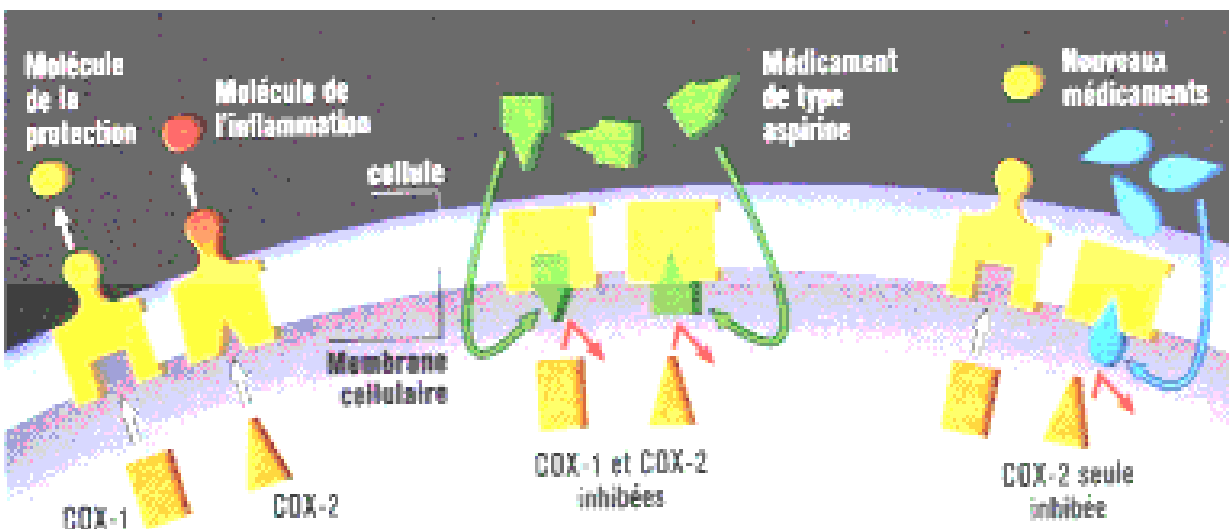


Figure 3 : Interaction des COXs avec différents ligands.

III.2) Structure, localisation et fonction

D'un point de vue enzymatique, les trois isoformes possèdent des sites actifs, de type dioxygénase et peroxydase, capables d'assurer la biotransformation classique de l'acide arachidonique en PGH₂⁽¹⁶⁾. Les protéines ont, chez l'espèce humaine, plus de 60% d'homologie de séquence⁽¹⁷⁾, avec une conservation importante des acides aminés composant le site actif cyclo-oxygénase. La structure cristallographique des COXs, qui a été résolue récemment^(18,19), a permis de montrer qu'il s'agit de protéines membranaires monotopiques. Elles sont structurées en homodimères glycosylés⁽¹⁴⁾. Leur localisation permet le passage direct de l'acide arachidonique libéré dans la membrane, vers le site actif.

Comme le montre la structure cristallographique de la COX-2⁽¹⁸⁾ (**figure 4**), chaque monomère comprend trois domaines distincts :

- un petit domaine rappelant la structure de l'EGF ("Epidermal Growth Factor"), formé de deux doubles feuillets β reliés par trois ponts disulfures. Ce domaine favorise la stabilisation du dimère.
- un motif hydrophobe de liaison à la membrane composé de quatre hélices α . Ce domaine permet l'insertion du dimère et le transit de l'AA.
- un domaine enzymatique globulaire, de type héminique, comprenant un site dioxygénase et un site peroxydase distincts.

Les motifs structuraux du site enzymatique interagissent étroitement avec l'une des hélices du motif de liaison à la membrane, et l'ensemble s'organise en un long canal hydrophobe dans lequel est métabolisé l'acide arachidonique.

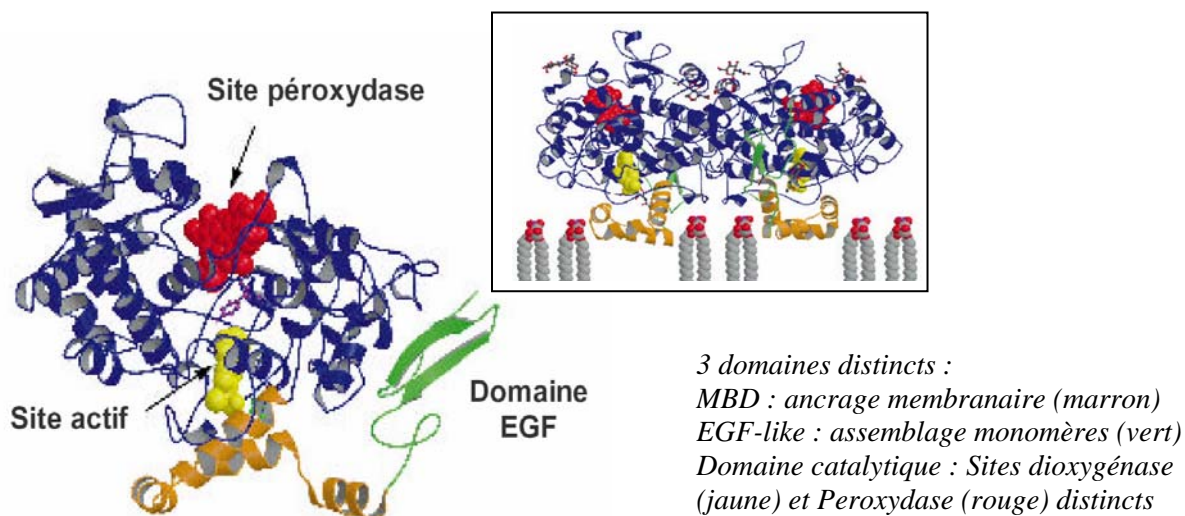


Figure 4 : Représentation cristallographique de la COX-2⁽¹⁸⁾

Contrairement aux premières expériences de microscopie confocale ayant suggéré une localisation préférentielle de COX-2 dans la membrane nucléaire⁽²⁰⁾, on admet désormais que les 2 iso-enzymes ont une répartition uniforme dans les membranes cellulaires⁽²¹⁾. Ces deux iso-enzymes proviennent de deux gènes distincts régulés différemment dans les cellules⁽¹⁶⁾. Les principales différences entre ces iso-enzymes se situent dans leur structure et leur localisation.

La COX-1 est une enzyme de régulation constitutive. Elle a été découverte en 1976 dans les vésicules séminales du bélier⁽²²⁾ et clonée douze ans plus tard⁽²³⁾. C'est une protéine de 71 kDa composée de 600 acides aminés⁽²⁴⁾. Des modifications post-transcriptionnelles, conduisant à la N-glycosylation des asparagines 68, 144 et 410, sont indispensables à l'activation de l'enzyme⁽²⁵⁾.

La COX-1 est codée par un gène du chromosome IX⁽²⁶⁾, le promoteur de ce gène ne contient pas de TATA box, impliquant que cette enzyme n'est pas régulée d'où son caractère constitutif⁽²⁵⁾.

Cette protéine est hautement exprimée dans les plaquettes sanguines⁽²⁷⁾, dans les cellules endothéliales vasculaires⁽²⁸⁾, dans l'estomac⁽²⁹⁾ et dans les reins⁽³⁰⁾.

Les prostaglandines synthétisées par la COX-1 sont présentes dans de nombreux tissus et ont des fonctions diverses⁽³¹⁾. Il est important de citer leur rôle dans la cytoprotection au niveau de la muqueuse gastrique, dans le maintien du flux sanguin au niveau rénal, ou dans le maintien de l'homéostasie vasculaire⁽³²⁾.

La cyclooxygénase-2 (COX-2) a été mise en évidence suite aux études qui ont prouvé que la quantité de protéines COXs augmentait dans les états inflammatoires, suggérant ainsi la présence d'une forme inductible de la COX⁽³³⁾.

La COX-2 humaine est une protéine de 72 kDa composée de 604 acides aminés⁽²⁴⁾. Elle est codée par un gène du chromosome I dont le promoteur contient une zone TATA et des zones de fixation pour des régulateurs transcriptionnels comme le NF- κ B, le NF-IL-6 et la protéine de liaison pour la réponse à l'AMP cyclique⁽³⁴⁾. La COX-2 est inductible dans la plupart des tissus stimulés par les cytokines comme IL-1 α ⁽³⁵⁾ et IL-1 β ⁽³⁶⁾. Cependant, les corticoïdes, l'IL-4, l'IL-10 et l'IL-13 suppriment son induction⁽³⁴⁾. Il faut noter que la COX-2 est exprimée également en l'absence de stimuli inflammatoires dans quelques tissus comme la prostate, le cerveau, la moelle épinière⁽³⁷⁾, les reins⁽³⁸⁾ et certains tissus pathologiques comme les cellules cancéreuses du colon⁽³⁹⁾. La présence de COX-2 a également été mise en évidence au niveau des articulations de patients souffrant d'arthrite rhumatoïde⁽⁴⁰⁾.

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

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

Tableau 1 : *Caractéristiques des isoenzymes COX-1 et COX-2*^(41,42).

La comparaison des propriétés de la COX-2 avec celles de la COX-1^(17,43) 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 5.

Caractéristiques		COX-1	COX-2
Gène (homme)		Chromosome 9 (25 kb)	Chromosome 1 (8 kb)
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		étroite	assez large
Structure rayons X		résolue (ovine, 1994)	résolue (humaine, 1996)
Localisation subcellulaire		Reticulum endoplasmique et probablement le Noyau	Noyau et Reticulum endoplasmique

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

- La COX-2 a une sélectivité de substrat plus large que celle de COX-1, ce qui est cohérent avec la plus grande largeur de son site actif. Cette observation est en accord avec le fait que COX-2 permet de synthétiser une plus grande variété de médiateurs lipidiques⁽⁴⁴⁾.
- La COX-2 est beaucoup plus sensible que COX-1 au tonus peroxydasique, de sorte qu'en présence d'un taux faible de peroxydes endogènes, l'acide arachidonique sera métabolisé préférentiellement par COX-2 que par COX-1⁽⁴⁵⁾.
- Leurs différences structurales résident surtout au niveau de leurs extrémités N et C-terminales. On note la présence de 18 acides aminés supplémentaires dans la partie C-terminale de COX-2.
- L'activité fonctionnelle de COX-1 est couplée à celles de la cPLA2 en amont et de la cPGES en aval, alors que celle de COX-2 dépend également de la sPLA2 en amont et uniquement de la mPGES en aval, suggérant une biotransformation différente de l'acide arachidonique selon que la cellule fait appel à des enzymes constitutionnelles (homéostasie) ou inductibles (stimulation)⁽⁴⁶⁾.

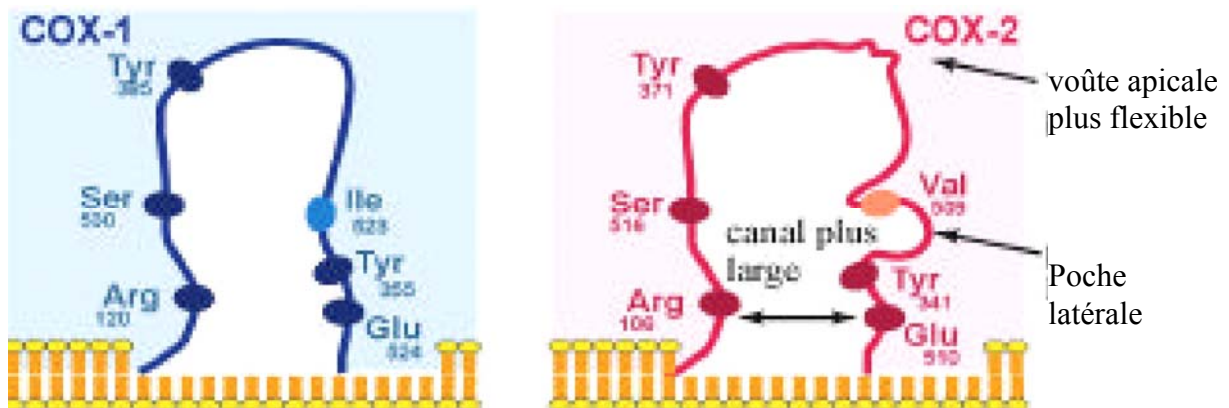


Figure 5 : Principales différences structurales entre COX-1 et COX-2⁽⁴⁷⁾

La comparaison des 2 sites actifs des iso-enzymes de COX a confirmé le rôle commun essentiel de plusieurs acides aminés :

- Arg120 ou 106, située à l'entrée du site actif et maintenue sous une forme protonée (NH_3^+) grâce à un pont salin avec un Glu524 ou 510, qui est le site de fixation des dérivés carboxyliques (COO^-), qu'il s'agisse de l'acide arachidonique ou des AINS.

- Tyr385 ou 371, située au sommet du site actif, qui est l'acide aminé catalytique nécessaire à l'insertion d'une première molécule d'oxygène sur l'acide arachidonique. La tyrosine 355 dans la COX-1 constitue avec l'arginine 120 un rétrécissement du canal hydrophobe dans sa zone médiane.
- les repliements de la protéine font que le site d'acétylation (la sérine 530 ou 516) par l'aspirine est situé au milieu du site actif, mais à proximité de l'acide aminé catalytique de type bioxygénase (Tyr385) de sorte que ces deux sites se trouvent au sommet du canal.

Parmi les principales différences entre les iso-enzymes nous pouvons encore citer (voir figure 5):

- le site actif de COX-2 est plus large (+ 25 %) et plus volumineux (+ 17 %) que celui de COX-1⁽³³⁾.
- le site actif de COX-2 possède une poche latérale supplémentaire par rapport à celui de COX-1, cette différence étant due à la substitution d'un acide aminé très volumineux de COX-1 (Ileu523) par un acide aminé peu volumineux (Val509) dans COX-2.
- le site actif de COX-2 possède une voûte apicale plus flexible que celle de COX-1.
- La Leu503 située tout au sommet du canal hydrophobe dans COX-2 suggère qu'à ce niveau également le site actif de COX-2 serait un peu plus large puisque dans la COX-1 on trouve une phénylalanine, un acide aminé plus volumineux.

Les co-cristallisations des iso-enzymes avec l'acide arachidonique et certains AINS ont montré⁽⁴⁸⁾ que :

- les AINS classiques se fixent prioritairement sur l'Arg120 ou 106 selon l'iso-enzyme, de façon compétitive avec l'acide arachidonique (figure 6).
- les AINS de nouvelle génération se positionnent prioritairement dans le site actif de COX-2 via des interactions hydrophobes, mais pénètrent mal dans le site actif de COX-1 (figure 7)

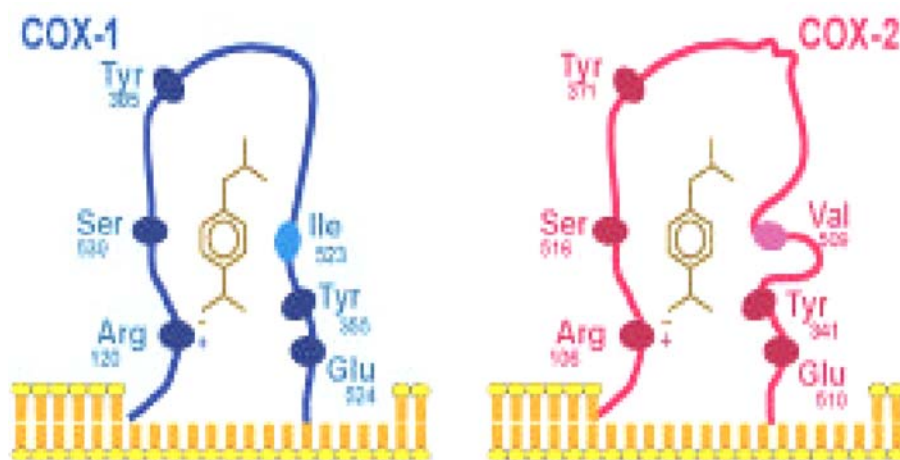


Figure 6: Inhibition des isoenzymes de la COX par un AINS classique (ibuprofène)⁽⁴⁷⁾

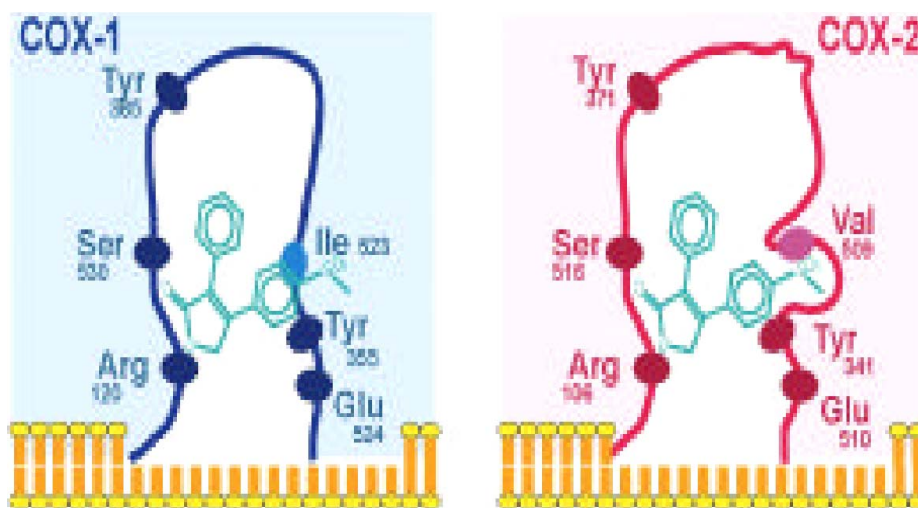
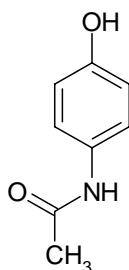


Figure 7: Inhibition des isoenzymes de la COX par un inhibiteur sélectif de COX-2 (rofecoxib)⁽⁴⁷⁾

La troisième iso-enzyme ou la cyclo-oxygénase-3 a été mise en évidence en 2002⁽⁴⁹⁾, son gène dérive du même gène que celui de COX-1. Elle est détectée majoritairement dans le cortex cérébral et le coeur. Elle est sensible à la glycosylation et son rôle physiopathologique est actuellement inconnu. Son expression préférentielle dans le système nerveux central la prédispose à participer à la transmission des processus douloureux, et son gène la singularise surtout par sa séquence qui dérive de celle de COX-1 par la persistance de l'intron 1⁽⁴⁹⁾. La COX-3 a des propriétés catalytiques nettement inférieures à celles des 2 autres iso-enzymes, même si elle est la plus sensible au pouvoir inhibiteur du paracétamol⁽⁵⁰⁾.



Paracétamol

III.3) Rôle physiologique de la cyclo-oxygénase 2

La cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2) est une enzyme inductible exprimée essentiellement dans le site de la réaction inflammatoire. L'inhibition de cette enzyme préserve les effets bénéfiques de la COX-1 au niveau du rein et du tube digestif. Par ailleurs, il semble qu'il existe un feed-back positif sur la production de COX-2 par l'induction périphérique de l'enzyme⁽⁵¹⁾. A l'origine on croyait que seule la COX-1 était exprimée dans les reins. Les données actuelles révèlent l'implication conjointe de la COX-1 et de la COX-2 dans l'homéostasie rénale⁽⁵²⁾. La COX-2 joue un rôle important dans le tonus vasculaire et par conséquent, interfère avec la COX-1 la balance hydrosodée et la croissance du rein⁽⁵²⁾. Chez l'être humain, l'expression de la COX-2 présente des différences avec l'animal et prédomine au niveau des membranes amniotiques et du trophoblaste. Elle est stimulée en fin de grossesse et participe au déclenchement des contractions utérines⁽⁵³⁾. Ces observations sont confortées par une étude qui consiste à étudier l'effet de l'absence de la COX-2 sur l'organisme d'une souris⁽⁵⁴⁾. L'absence du gène de la COX-2 chez la souris a plus d'effets délétères que l'absence du gène de la COX-1. En effet, les souris déficientes en COX-1 survivent bien et présentent moins de toxicité gastrique sous indométhacine (AINS) que les souris type sauvage. Ces souris présentent également une diminution de l'agrégation plaquettaire et une diminution de la réponse inflammatoire à l'acide arachidonique. En revanche, les souris déficientes en COX-2 répondent de manière similaire que les souris type sauvage dans différents modèles d'inflammation mais présentent des dysplasies rénales, un dommage hépatocellulaire, des fibroses cardiaques et une stérilité⁽⁵⁵⁾. Il faut noter que la COX-2 est à l'œuvre dans plusieurs processus physiologiques dont la réparation de tissus endommagés telle la guérison d'ulcères gastriques⁽⁵⁶⁻⁶⁰⁾. En revanche, elle est responsable de la douleur et de l'inflammation associées à l'arthrose et à la polyarthrite rhumatoïde⁽⁶¹⁻⁶³⁾. Ces faits laissent suggérer une grande prudence quant à la prise des inhibiteurs COX-2.

IV) CLASSIFICATION DES AINS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) demeurent une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde, que ce soit dans le cadre de la prescription médicale ou de celui de l'automédication, en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques, antalgiques et anti-agrégantes⁽⁶⁴⁾. Les classifications des AINS qui sont proposées dans la littérature sont basées soit sur leur structure chimique, soit sur leur puissance, soit sur leur mode d'action et soit sur leur sélectivité anti-COX. Conventionnellement, le pouvoir inhibiteur d'un AINS s'exprime par la concentration nécessaire à inhiber de 50% l'activité de la COX étudiée dans un système *in vitro*: «IC₅₀».

Nous donnons ci-dessous, avec quelques AINS bien connus et dont certains sont encore commercialisés, quatre catégories appartenant à la classification basée sur la sélectivité anti-COX⁽⁶⁵⁻⁷⁰⁾.

IV.1) Anti-COX-1 préférentiels

Les anti-COX-1 préférentiels sont définis comme des inhibiteurs préférentiels de la COX-1 et affectent peu COX-2 à faibles posologies mais l'inhibent significativement aux posologies maximales. Parmi les médicaments de cette catégorie, nous pouvons citer : *l'Aspirine*, *l'Indométhacine* et *le Piroxicam*.

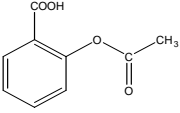
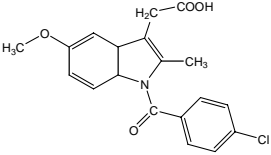
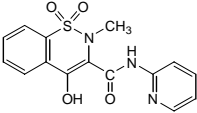
Nom commercial	Aspirine	Indométhacine	Piroxicam
Structure			
Laboratoires	Bayer	Divers	EG labo et divers
IC ₅₀ (µM)	590 ⁽⁷¹⁾	0,46 ⁽⁷²⁾	8,99 ⁽⁷²⁾

Tableau 3 : Quelques anti-COX-1 préférentiels

IV.2) Anti-COX-2 non sélectifs

Les Anti-COX-2 non sélectifs sont des AINS qui inhibent significativement COX-1 aux différentes posologies utilisées. Parmi les médicaments de cette catégorie, nous pouvons citer : *Le Diclofénac, l'Ibuprofène et le Naproxène.*

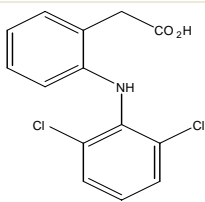
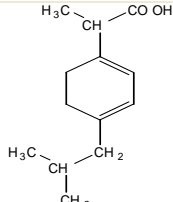
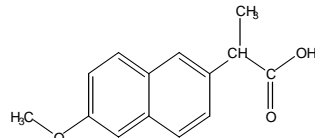
Nom commercial	Diclofénac	Ibuprofène	Naproxène
Structure			
Laboratoires	EG Labo, <u>Genevrier</u> , Novartis et autres	Knoll Pharma, Boehringer Ingelheim et autres	<u>Grünenthal</u> , <u>Roche Nicholas</u> et autres
IC ₅₀ (μM)	0,05 ⁽⁷²⁾	1,53 ⁽⁷³⁾	73,74 ⁽⁷²⁾

Tableau 4 : Quelques anti-COX-2 non sélectifs

IV. 3) Anti-COX-2 préférentiels

Les anti-COX-2 préférentiels affectent peu COX-1 à faible posologie mais l'inhibent significativement aux posologies maximales. L'activité d'inhibition de la COX-2 est 2 à 100 fois plus grande que celle pour la COX-1. Parmi les médicaments de cette catégorie, nous pouvons citer : *Le Meloxicam, le Nimésulide et l'Etodolac.*

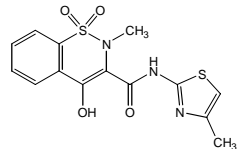
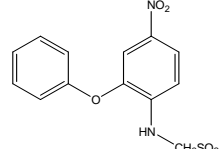
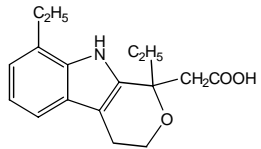
Nom commercial	Meloxicam	Nimésulide	Etodolac
Structure			
Laboratoire	Boehringer Ingelheim	Therabel Lucien Pharma	Fornet
IC ₅₀ (μM)	0,7 ⁽⁷²⁾	1.27 ⁽⁷³⁾	

Tableau 5 : Quelques anti-COX-2 préférentiels

IV. 4) Anti-COX-2 sélectifs (COXIBs)

Les anti-COX-2 sélectifs sont des AINS spécifiques de l'iso-enzyme de type 2. Ces AINS sont, en effet, caractérisés par un rapport des IC_{50} (COX-2/COX-1) très faible. Leur développement s'est basé sur l'hypothèse selon laquelle les prostaglandines impliquées dans la fièvre, la douleur et l'inflammation seraient uniquement produites par la COX-2. Cette enzyme est avant tout induite par des stimuli qui augmentent son expression tissulaire, particulièrement lors de la réponse inflammatoire où son activité augmente de plus de vingt fois. En revanche, les prostaglandines exerçant un rôle protecteur au niveau de la muqueuse gastro-intestinale ou la perfusion (l'hémodynamique) rénale sont produites uniquement par la COX-1. Ainsi, les effets secondaires des AINS classiques découleraient de leur manque de sélectivité vis-à-vis de ces deux isoformes⁽⁷⁴⁾. Ces observations sont à la base du développement de la famille des inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Ces inhibiteurs, s'appelant également les coxibs, constituent une nouvelle génération d'AINS. Ces derniers ont le même potentiel analgésique et anti-inflammatoire que les AINS classiques et présentent moins d'effets indésirables sur le tractus gastro-intestinal^(75,76). Théoriquement, le profil d'innocuité des coxibs devrait être supérieur à celui des AINS classiques. Nous présentons dans le tableau suivant les six coxibs qui ont été mis sur le marché de l'Europe, des Etats-Unis et de l'Amérique latine. Signalons que suite aux nombreux cas de décès causés par la prise du rofécoxib (Vioxx[®]), celui-ci a été retiré mondialement en Septembre 2004.

Nom commercial	Structure	Laboratoires	IC_{50} (μ M)
Célécoxib		Pfizer	1,0 ⁽⁷²⁾
Rofécoxib		Merck Sharp et Dohme-Chibret (MSD-Chibret)	0,5 ⁽⁷²⁾
Etoricoxib		MSD-Chibret	1,0 ⁽⁷²⁾

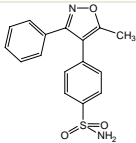
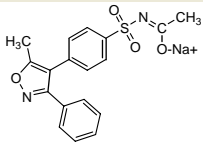
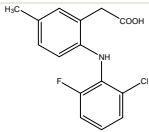
Valdécoxib		<i>Pfizer</i>	0,89 ⁽⁷²⁾
Parécoxib		<i>Pharmacia</i>	20 ⁽⁷⁷⁾
Lumiracoxib*		<i>Novartis</i>	0.01 ⁽⁷⁷⁾

Tableau 6 : Quelques Anti-COX-2 sélectifs (COXIBs)

* pour le Lumiracoxib, c'est le Ki qui est donné

V) CONCLUSION

Les prostaglandines sont des médiateurs cellulaires exerçant une action purement locale. Mais leur distribution quasi ubiquitaire leur permet d'intervenir dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. Elles sont synthétisées à partir de l'acide arachidonique, lui-même issu des phospholipides membranaires, grâce à la cyclo-oxygénase, dont il existe deux isoenzymes : la COX-1 et la COX-2. La COX-1 est constitutive de la majorité des tissus et stimule la production de prostaglandines qui sont nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme. La COX-2 est elle aussi, bien qu'en plus petite quantité que la COX-1, constitutive de quelques tissus et joue un rôle important dans l'homéostasie. De plus, elle apparaît aux sites d'inflammation lors d'un stimulus inflammatoire. Les AINS classiques les inhibent toutes les deux à divers degrés selon le médicament et le dosage, tandis que les AINS sélectifs inhibent de préférence la COX-2. Les premiers sont doués d'un effet anti-inflammatoire par inhibition de la COX-2, au prix d'une gastrotoxicité par le biais d'une inhibition de la COX-1. Par contre, une inhibition sélective de la COX-2 devrait améliorer les symptômes d'inflammation sans provoquer de lésions gastro-intestinales.

La gravité des effets indésirables rapportés avec les trois molécules : le Rofecoxib, le Valdécoxib et le Parécoxib et qui a conduit à leur retrait volontaire du marché mondial, risque de soulever la suspicion vis-à-vis de l'ensemble de la classe des AINS COX-2 sélectifs. Les données disponibles avec les autres médicaments de cette classe sont rassurantes, notamment pour le Lumiracoxib qui a donné une réduction importante d'effets indésirables sur le système GI et CV

par rapport aux autres AINS⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾. Nous pensons que le retrait de ces trois molécules est probablement dû à certaines propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du produit plutôt qu'à une activité pharmacologique propre à toute la classe. Il est important de noter que les mécanismes physiopathologiques fondamentaux des cyclo-oxygénases dans les systèmes organiques humains tels que l'utérus, les ovaires, le cartilage, les os et le cerveau sont encore mal connus. Il est, par conséquent, difficile d'évaluer de manière définitive l'ensemble des effets pharmacologiques potentiels et surtout les effets secondaires rares des inhibiteurs de la COX. La sélectivité *in vitro* dépend d'abord de la structure et de la concentration du médicament. A la sélectivité *in vivo* viennent s'ajouter des facteurs physio-pathologiques et pharmacologiques, ainsi que des différences individuelles. De ce fait, une utilisation continue et prolongée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens doit, à l'avenir, faire l'objet d'une attention et d'un suivi médical particuliers.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J.R. Vane, *Nat. New Biol.*, **1971**; 231: 232-235.
- [2] A. Tomlinson, I. Appleton, A.R. Moore, D.W. Gilroy, D. Willis, J.A. Mitchell, *Br. J. Pharmacol.*, 113:693: 698, **1994**.
- [3] M. Hamberg, J. Svensson, B. Samuelsson, *Proc Natl Acad Sci USA* **1975**; 72:2994.
- [4] M. J. Dunn, M. Simpson, E.W. Davidson, L.A. Scharschmidt, J.R. Sedor, *J Clin Pharmacol.* 28: 524-520; **1988**.
- [5] J. Desmeules, AINS et inhibiteurs sélectifs de la COX., Hôpital Universitaire, Genève ; **1999**.
- [6] S. Kargman, S. Charleson, M. Cartwright, J. Frank, D. Riendeau, J. Mancini, J. Evans, G. O'Neill, *Gastroenterology*, 111 : 445-45, **1996**.
- [7] J.S. Goodwin, J. Ceuppens, *J Clin Immunol.* 3: 295-315; **1983**.
- [8] R.A. Coleman, W.L. Smith, S. Narumiya, *Pharmacol. Rv.*, 46: 206-229, **1994**.
- [9] I. Utsunomiya, S. Nagai, S. Oh-Ishi, *Eur. J. Pharmacol.*, 252 :213-218, **1994**.
- [10] D.M. Dirig, T.L. Yaksh, *Br. J. Pharmacol.* 126: 1333-40; **1999**.
- [11] R.J. Flower, J.R. Vane, *Nature* **1972**; 240:410-1.
- [12] W.L. Smith, W.E. Lands *Biochemistry*; **1972**; 11:3276-85.
- [13] J.B. Smith et A.L. Willis, **1971**.
- [14] W. Xie, J.G. Chipman, D.L. Robertson, R.L. Erikson, D.L. Simmons, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88 : 2692-2696, **1991**.
- [15] R.M. Botting, *Clin Infect Dis* **2000**; 31 Suppl 5:S202-S210.
- [16] D. De Witt, *biochim, Acta*, 1083:121-13, **1991**.
- [17] T. Hla, K. Neilson, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 89: 7384-7388, **1992**.
- [18] D. Picot, P.J. Loll, Garavito R.M., *Nature* **1994**; 367:243-9.
- [19] R.G. Kurumbail, A.M. Stevens, J.K. Gierse, J.J. McDonald, R.A. Stegeman., J.Y. Pak, *Nature* **1996**;384:644-8.
- [20] I. Morita, M. Schindler, M.K. Regier, J.C. Otto, T. Hori, D.L. Dewitt, *J Biol Chem* **1995**; 270:10902-8.
- [21] A.G. Spencer, J.W. Woods, T. Arakawa, I.I. Singer, W.L. Smith, *J Biol Chem* **1998**;273:9886-93.
- [22] M. Hemler, W. E. Lands, *J. Biol. Chem.* **1976** ; 251, 5575-9.
- [23] D. L. DeWitt, W. L. Smith, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 85, 1412-6. Erratum in: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 85, 5056; **1988**.

- [24] W.L. Smith, D.L. Dewitt, *Advances in immunology*, vol.62. San Diego, CA : Academic Press, **1996**. p. 167-215.
- [25] D. Picot, P.J. Loll, R.M. Garavito, *Natur*, 367: 243-249, **1994**.
- [26] T. Oshima, T. Yoshimoto, S. Yamamoto, S. Kumegawa, C. Yokoyama, T. Tanabe, *J, Biol, Chem.*, 266 :13621, **1991**.
- [27] C.D. Funck, L.B. Funck, M.E. Kenndy, A.S. Pong, G.A. Fitzgerald, *Faseb J.*, 5 : 2304-2312, **1991**.
- [28] M. Goppelt-Strube, 52: 213-222, **1995**.
- [29] W.L. Smith, E.A. Meade, D.L. De Witt, *Ann. New York Acad. Sci.*, 744:50-57, **1994**.
- [30] K. Seibert, Y. Zhang, K. Leahy, S. Hauser, J. Masferrer, W. Perkins, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91: 12013-12017, **1994**.
- [31] J. Greyn, H. Lauwers, C. Vanlrsberghe, F. Camu, *Acta. Anaesth. Belg.*, 49 : 175-183, **1998**.
- [32] D.B. Reitz, P.C. Isakson, *Current Pharmaceutical Design*, 1 : 211-220, **1995**.
- [33] A. Raz, A. Wyche, N. Siegel, P. Nedleman, *J. Biol. Chem.*, 263 : 3022-3028, **1988**.
- [34] B. Hinz, K. Brune, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2002**; 300: 367-375.
- [35] A. Szczepanski, T. Moatter, W.W. Carley, M.E. Gerrisen, *Arthritis Rheum* **1994**; 37 : 495-503.
- [36] D. Rzymkiewicz, K. Leingang, N. Baird, A.R. Morrison, *Am J Physiol*. **1994**; 266: F39-45.
- [37] D.L. Simmons, W. Xie, J.G. Chapman, G.E. Evett, *JM Bradley Ed.* 67-78, *Plenum Press, New York*, **1991**.
- [38] R.C. Harris, J.A. McKanna, Y. Akai, H.R. Jacobson, R.N. Dubois, M.D. Breyer, *J Clin Invest*. 94: 2504-2510; **1994**.
- [39] C.D. Breder, D.L. Dewitt, R.P. Kraig, *J Comp Neurol*. 355; 296-415: **1995**.
- [40] A.R. Amin, M. Attur, S.B. Abramson, *Curr Opin Rheumatol* 11; 202-9: **1999**.
- [41] M. Pairet, G. Engelhardt, *Fundam Clin Pharmacol* **10**, 1-17 (**1996**).
- [42] M. K. O'Banion, *Crit Rev Neurobiol*. **13**, 45-82 (**1999**).
- [43] D.A. Jones, D.P. Carlton, T.M. McIntyre, G.A. Zimmerman, S.M. Prescott, *J. Biol. Chem.* 268:9049-9054; **1993**.
- [44] S. Jr. Fiorucci, A. Mencarelli, B. Palazzetti, E. Distrutti, W. McKnight, *Gastroenterology* **2002**; 123:1598-606.
- [45] G. Lu, A.L. Tsai, H.E. van Wart, Kulmacz R.J., *J. Biol. Chem* **1999**; 274:16162-7.

- [46] N. Ueno, M. Murakami, T. Tanioka, K. Fujimori, T. Tanabe, Y. Urade, *J. Biol. Chem* **2001**;276:34918-27.
- [47] C.J. Hawkey, *Lancet* **1999**; 353:307-14.
- [48] R.M. Garavito, M.G. Malkowski, D.L. Dewitt, *Prostaglandins Other Lipid Mediat* **2002**;68-69:129-52.
- [49] N.V. Chandrasekharan, H. Dai, K.L. Roos, N.K. Evanson, J. Tomsik, T.S. Elton, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**;99:13926-31.
- [50] F. Nantel, D. Denis, R. Gordon, A. Northey, M. Cirino, K.M. Metters, C.C. Chan, *Br. J. Pharmacol.*, **1999** ; 128 : 853-859.
- [51] J.M. Schwab, H.J. Schluesener, S. Laufer, *Lancet* **2003**;361:981-2.
- [52] J. Rossat, M. Maillard, J. Nussberger, H.R. Brenner, M. Burnier, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1999** ; 66 : 76-84.
- [53] W. Gibb, M. Sun, *J Endocrinol* **1996** ; 150 : 497-503.
- [54] R. Langenbach, S.G. Norhans, H.F. Tiano, C.D. Loftin, K.D. Ghanayem, H.S. Kim, O. Smithies, *Cell* 83; 483-493; **1995**.
- [55] J.E. Dinchuk, B.D. Car, R.J. Foch, *Nature* 378 : 406-409; **1995**.
- [56] L.J Crofford, P.E. Lipsky, P. Brooks, *Arthritis Rheum* **2000**; 43(1):4-13.
- [57] C.J. Hawkey, *Lancet* **1999**; 353:307-14.
- [58] Réseau de revue d'utilisation des médicaments (RRUM)., *Montréal, RRUM, avril 2002*, 96p.
- [59] J.L. Wallace, *Am J Med* **1999**; 107:S11-6.
- [60] T.R. Mikuls, K.G. Saag, *Rheum Dis Clin North Am* **2001**; 27:283-303.
- [61] J. Steinmeyer, *Arthritis Res* **2000**; 2:379-85.
- [62] K.M. Verburg, T. J. Maziasz, E. Weiner et al., *Am J Ther* **2001**; 8:49-64.
- [63] L.S. Simon, A.L. Weaver, D.Y. Graham, *JAMA* **1999**; 282(20):1921-8.
- [64] M. Malaise, *Rev Med Liège*, **1996**, 51, 123-125.
- [65] P.F. Bejarano, *Curr Rev Pain* **1999** ; 3 : 432-9.
- [66] J.R. Vane, R.M. Botting, *Inflamm Res* **1995** ; 44 : 1-10.
- [67] M. Piret, J. Van Rijn, A. Mauz, Differential inhibition of COX-1 and COX-2 by NSAIDs: a summary of results using various test systems. In: Vane J, Botting J, eds. Selective COX-2 inhibitors: Pharmacology, clinical effects and therapeutic potential (vol.3) Dordrecht: *Kluwers Academic Press*; **1997**. p. 27-46.

- [68] H. Singh, R.F. Bossard, P.F. White, R.W. Yeatts, *Anesth Analg* **1997** ; 84 : 564-9.
- [69] R. Polisson, *Am J Med* **1996** ; 100 Suppl 2A : 31-6.
- [70] P. Patrignani, M.R. Panara, M.G. Sciulli, G. Santini, G. Renda, C. Patrono, *J Physiol Pharmacol* **1997** ; 48 : 623-31.
- [71] S. Sood, S. J. Shiff, C. S. Yang, X. Chen, Selection of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs for oral cancer chemoprevention ; *Oral Oncology* (**2005**).
- [72] A. K. Chakraborti, R. Thilagavathi, Computer-Aided Design of Selective COX-2 Inhibitors: Molecular Docking of Structurally Diverse Cyclooxygenase-2 Inhibitors using FlexX Method ; *Internet Electronic Journal of Molecular Design* **2003**, 2, 000–000
- [73] J. Barnett, J. Chow, D. Ives, Purification, characterization and selective inhibition of human prostaglandin G/H synthase 1 and 2 expressed in the baculovirus system. *Biochim Biophys Acta* **1994**;1209 (1):130–9.
- [74] S. Hernandez-Diaz, L.A. Garcia-Rodriguez, *Am. J. Med.* **2001**; 110 Suppl 3A: 20S-27S.
- [75] The American College of rheumatology Clinical Guidelines. *Atlanta: American College of Rheumatology*; **1997**.
- [76] Se. Gabriel, L. Jaakkimainen, C. Bombardier, *Ann. Intern. Med* **1991**;115:787-96.
- [77] *British Journal of Pharmacology.*, **2005**; vol 144,538-550.
- [78] M. E. Farkouh, h. Kirshner, R. A. Harrington, *Lancet* **2004**; 364(9435): 675-84.
- [79] T.J. Schnitzer, G. R. Burmester, E. Mysler, M. C. Hochberg, M. Doherty, E. Ehsam, X. Gitton, G. Krammer, B. Mellein, P. Matchaba, A. Gimona, C. J. Hawkey, *Lancet* **2004**; 364(9435): 665–674.
- [80] M. E. Farkouh, H. Kirshner, R. A. Harrington, S. Ruland, F. W.A. Verheugt, T. J. Schnitzer, G. R. Burmester, E. Mysler, M. C. Hochberg, M. Doherty, E. Ehsam, X. Gitton, G. Krammer, B. Mellein, A. Gimona, P. Matchaba, J. H. Chesebro, *Lancet* **2004**; 364(9435):675–684.

CHAPITRE II

LES METHODES DE LA CHIMIE THEORIQUE
ET DU DRUG DESIGN

I) INTRODUCTION

L'élaboration de modèles moléculaires s'effectue actuellement au moyen de deux types d'approches théoriques de base radicalement différentes et qui sont :

La mécanique quantique et la mécanique moléculaire

Dans ce chapitre, nous présentons d'une part les méthodes théoriques utilisées pour concevoir des modèles moléculaires et, d'autre part, les méthodes ou les techniques du drug design qui nous ont servi dans l'élaboration des modèles mathématiques de prédiction des activités pharmacologiques de nouvelles molécules.

II) LA MECANIQUE QUANTIQUE

Les méthodes issues de la mécanique quantique sont basées sur la recherche de la meilleure répartition des électrons dans le champ engendré par les noyaux du système et cela en résolvant l'équation de Schrödinger.

II.1) Equation de Schrödinger

Les propriétés chimiques d'un système quantique sont déterminées par la fonction d'onde Ψ . Cette dernière dépend des variables d'espace de chaque particule et elle est la solution de l'équation de Schrödinger⁽¹⁾, qui s'écrit pour les états stationnaires :

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (1)$$

\hat{H} est l'opérateur hamiltonien moléculaire associé à l'énergie totale E du système étudié. Cet hamiltonien ne prend pas en considération les interactions entre les électrons et les champs extérieurs au système. Il s'écrit pour un système polyélectronique constitué de n électrons et de N noyaux :

$$\hat{H} = \sum_{j=1}^N -\frac{\hbar^2}{2M_j} \Delta_j + \sum_{i=1}^n -\frac{\hbar^2}{2m_e} \Delta_i + \sum_{j=1}^N \sum_{j' > 1}^N Z_j Z_{j'} \frac{e^2}{r_{jj'}} - \sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^n Z_j \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{i=1}^n \sum_{i' > 1}^n \frac{e^2}{r_{ii'}} \quad (2)$$

énergie cinétique
des noyaux

énergie cinétique
des électrons

énergie de
répulsion entre
les noyaux

énergie
d'attraction
noyau-électron

énergie de
répulsion entre les
électrons

Δ_i et Δ_j sont les *laplaciens* de l'électron i et du noyau j . Δ_i est donné par la relation :

$$\Delta_i = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} \quad (3)$$

m_e est la masse de l'électron, M_j , Z_j et Z_j sont respectivement la masse du noyau j , les numéros atomiques des atomes j et j .

$r_{ii'}$ est la distance entre deux électrons i et i' , $r_{jj'}$ est la distance entre deux noyaux j et j' .

r_{ij} la distance entre un électron i et un noyau j et e la charge de l'électron.

$$\eta = \frac{h}{2\pi} \quad \text{avec } h : \text{ la constante de planck.}$$

Cependant, l'équation (1) ne peut être résolue analytiquement que pour des systèmes monoélectroniques, d'où la nécessité d'introduire des approximations et de résoudre le système numériquement⁽²⁾.

II.1.1) Approximation de Born-Oppenheimer⁽³⁾

Cette approximation permet de séparer le mouvement des électrons de celui des noyaux en négligeant l'énergie cinétique de ces derniers. Elle se base sur le fait que les électrons sont beaucoup plus légers et ils bougent donc beaucoup plus rapidement que les noyaux. Ce qui revient à considérer le troisième terme de l'équation 2 constant pour une géométrie donnée ; en effet, il est omis de l'expression de l'hamiltonien et est rajouté à l'énergie électronique en fin de calcul.

Dans le cadre de cette approximation, l'hamiltonien moléculaire peut se diviser en une partie nucléaire H_N et une partie électronique H_e .

La partie électronique est donnée par la relation :

$$\hat{H}_e = \sum_{i=1}^n h^c(i) + \sum_{i=1}^n \sum_{i' \neq i}^n \frac{e^2}{r_{ii'}} \quad (4)$$

$$\text{Avec :} \quad h^c(i) = -\frac{\eta^2}{2m_e} \Delta_i - \sum_{j=1}^N Z_j \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (5)$$

$h^c(i)$ est l'hamiltonien de cœur relatif à l'électron i , c'est un opérateur mono-électronique qui décrit le mouvement d'un électron dans le champ des N noyaux. Le dernier terme de l'équation (4) empêche la séparation de l'équation de Schrödinger en n équations monoélectroniques d'où la nécessité d'introduire une autre approximation et qui concerne l'expression de la fonction d'onde.

II.1.2) Approximation orbitale^(4,5)

La fonction d'onde électronique doit tenir compte du spin de l'électron, donc en plus des trois coordonnées spatiales définies par le vecteur espace, une quatrième coordonnée est nécessaire pour définir l'état du moment de spin⁽⁶⁾.

$$\chi(i) = \Phi(i)\alpha(i) \quad (6)$$

$$\bar{\chi}(i) = \Phi(i)\beta(i) \quad (7)$$

$\alpha(i)$ et $\beta(i)$ sont les fonctions de spin correspondantes aux valeurs de spin $+\frac{1}{2}$ et $-\frac{1}{2}$ respectivement, $\chi(i)$ et $\bar{\chi}(i)$ sont des spin-orbitales de l'électron i . Ainsi, la fonction d'onde totale sera un simple produit de ces spin-orbitales

$$\Psi = |\chi_1(1)\chi_2(2)\dots\chi_m(n)| \quad (8)$$

Cette fonction d'onde ne satisfait pas au *principe d'exclusion de Pauli*⁽⁷⁾, 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^(8,9).

Ce dernier est construit sur une base orthogonale de m fonctions d'ondes mono électroniques, tenant compte de l'état de spin et qu'on appelle spin-orbitales. La permutation de deux électrons implique la permutation de deux lignes conduisant à un changement de signe. Le problème réside alors dans l'obtention des meilleures spin-orbitales pour obtenir la fonction d'onde du système à n électrons

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \chi_1(1) & \bar{\chi}_1(1) & \dots & \chi_m(1) & \bar{\chi}_m(1) \\ \chi_1(2) & \bar{\chi}_1(2) & \dots & \chi_m(2) & \bar{\chi}_m(2) \\ \cdot & \cdot & \dots & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \dots & \cdot & \cdot \\ \chi_1(n) & \bar{\chi}_1(n) & \dots & \chi_m(n) & \bar{\chi}_m(n) \end{vmatrix} \quad (9)$$

Le facteur de normalisation pour la fonction est $\frac{1}{\sqrt{n!}}$, n étant le nombre d'électrons.

II.1.3) Approximation LCAO

L'approximation LCAO⁽¹⁰⁾ (*Linear Combination of Atomic Orbitals*) est basée sur le fait que la liaison chimique se forme suite au recouvrement de fonctions d'onde appartenant à 2 atomes suffisamment rapprochés. Ainsi, la fonction d'onde monoélectronique d'une molécule peut être considérée comme une combinaison linéaire des fonctions d'onde

atomiques. Ces dernières constituent les *fonctions de base* choisies pour la description du système.

$$\Phi_i = \sum_{r=1}^n C_{ir} \varphi_r \quad (10)$$

φ_r est une orbitale atomique et les coefficients C_{ir} sont inconnus. La recherche de la fonction d'onde revient donc à déterminer les coefficients C_{ir} .

II.2) Les différentes méthodes quantiques

La chimie quantique regroupe actuellement plusieurs méthodes de calculs, toutes basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger. Parmi ces méthodes, il y a celles qui sont basées sur le traitement des intégrales de répulsion inter électronique (*ab initio* et semi empiriques) et celle qui est basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

II.2.1) Méthode Ab-initio

1) Formalisme Hartree-Fock^(4,11)

Dans ce formalisme qui utilise les approximations de Born-Oppenheimer et orbitalaire, on peut se placer soit dans un cadre avec contrainte de spin (RHF : Restricted Hartree-Fock) ou dans celui sans contrainte de spin (UHF : Unrestricted Hartree-Fock). Le premier concerne les couches fermées où les OM sont doublement occupées donc pas d'électron célibataire. Le deuxième (UHF) concerne les couches ouvertes où les OM ne sont plus doublement occupées mais chaque spin-orbitale est remplacée par deux orbitales distinctes : la première décrit le spin α et l'autre le spin β ⁽¹²⁾. Cette méthode de HF a été décrite, dans les deux cas et dans le détail, dans les manuscrits de thèses soutenues à l'USTHB^(12,13). Comme les composés étudiés dans le cadre de cette thèse ne sont pas des radicaux, nous nous limiterons ici à décrire le formalisme RHF.

a) Energie moyenne associée à un déterminant de Slater

L'énergie électronique moyenne associée à la fonction d'onde Ψ est donnée par la relation de Dirac suivante :

$$\langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle = \bar{E}_e \quad (11)$$

Où Ψ est la fonction d'onde de Slater et E_e l'énergie moyenne du système. La résolution de cette équation est très complexe car il y a $n!$ possibilités de répartir les électrons suivant les $m=n/2$ OM occupées, mais comme les spin-orbitales sont orthonormées le calcul se simplifie à cause de l'annulation d'un grand nombre de termes.

Sans donner les détails de calcul, l'intégration de l'équation (11) sur les variables d'espace conduit à l'énergie électronique suivante :

$$\bar{E}_e = \sum_{i=1}^m 2h_{ii}^c + \sum_{i=1}^m \sum_{j \neq i}^m (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (12)$$

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

$$h_{ii}^c = \langle \chi_i(1) | h^c(1) | \chi_i(1) \rangle \quad (13)$$

$$J_{ij} = \langle \chi_i(1) \chi_i(1) \left| \frac{e^2}{r_{12}} \right| \chi_j(2) \chi_j(2) \rangle \quad (14)$$

$$K_{ij} = \langle \chi_i(1) \chi_j(1) \left| \frac{e^2}{r_{12}} \right| \chi_i(2) \chi_j(2) \rangle \quad (15)$$

b) Méthodes de champ auto-cohérent⁽¹⁴⁾ et équations de HF

Le problème posé précédemment, concernant l'obtention des meilleures spin-orbitales pour obtenir la fonction d'onde du système à n électrons (équ. 9), est résolu ici en utilisant le théorème des variations⁽¹⁵⁾. Ce théorème implique que pour une variation $\delta\chi_i$ de la spin-orbitale χ_i appartenant à un ensemble orthonormal, on doit avoir une variation d'énergie δE nulle :

$$\int \delta\chi_i(1) \left[h^c(1) + \sum_{j \neq i}^m (2J_j(1) - K_j(1)) \right] \chi_i(1) d\tau_1 = 0 \quad (16)$$

Ce qui conduit aux équations de Hartree-Fock suivantes :

$$F\chi_i = e_i\chi_i \quad (17)$$

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

$$F(1) = h^c(1) + \sum_{j \neq 1}^m [2J_j(1) - K_j(1)] \quad (18)$$

Comme F , l'opérateur de Fock, n'agit pas sur le spin, on peut remplacer la spin-orbitale par l'orbitale :

$$F\Phi_i = e_i\Phi_i \quad (19)$$

$$J_j(1) = \int \frac{e^2}{r_{12}} \Phi_j(2) \Phi_j^*(2) d\tau_2 \quad (20)$$

$$K_j(1) \Phi_i(1) = \left(\int \frac{e^2}{r_{12}} \Phi_i(2) \Phi_j^*(2) d\tau_2 \right) \Phi_j(1) \quad (21)$$

J_j est un opérateur de Coulomb, il prend en compte la répulsion coulombienne entre les électrons.

K_j est un opérateur d'échange, il provient de l'antisymétrisation de la fonction d'onde, son application sur l'orbitale Φ_i conduit à une autre orbitale : Φ_j .

Les équations (19) aux valeurs propres qu'on appelle équations canoniques sont résolues de manière auto cohérente qui consiste à choisir un jeu d'orbitales pour construire F et ensuite un nouveau jeu d'orbitales est généré. Ces nouvelles orbitales vont à leur tour servir à définir de nouveaux opérateurs J_j et K_j et donc un nouvel ensemble de fonctions propres de F . Cette procédure est répétée jusqu'à ce que la cohérence interne soit atteinte, d'où le nom de méthode du champ auto-cohérent (Self Consistent Field)⁽¹⁴⁾, abrégé en utilisant les initiales anglaises SCF. Ce formalisme utilisant l'approximation LCAO conduit aux équations de Roothaan et Hall.

c) Equations de Roothaan et Hall^(16,17)

Dans ce cadre la fonction d'onde moléculaire s'écrit sous forme d'une combinaison linéaire des OA (équation 10). Plus le nombre de ces orbitales atomiques est grand plus le résultat est proche de la réalité mais plus les calculs sont complexes et onéreux.

En introduisant l'expression (10) dans l'équation (19), on obtient

$$F(1) \sum_s^n C_{is} \varphi_s(1) = e_i \sum_s^n C_{is} \varphi_s(1) \quad (22)$$

La multiplication par φ_r^* et l'intégration sur l'élément de volume $d\tau_1$ donne :

$$\sum_{s=1}^n C_{is} \int \varphi_r^*(1) F(1) \varphi_s(1) d\tau_1 = e_i \sum_{s=1}^n C_{is} \int \varphi_r^*(1) \varphi_s(1) d\tau_1 \quad (23)$$

On peut écrire cette équation en utilisant la notation de Dirac

$$\sum_{s=1}^n C_{is} \langle r | F(1) | s \rangle = e_i \sum_{s=1}^n C_{is} \langle r | s \rangle \quad (24)$$

En introduisant la matrice de recouvrement S_{rs} et la matrice de Fock F_{rs} :

$$\langle r|F(1)|s\rangle = F_{rs} \quad (25)$$

$$\langle r|s\rangle = S_{rs} \quad (26)$$

L'équation (24) devient

$$\sum_{s=1}^n C_{is} F_{rs} = e_i \sum_{s=1}^n C_{is} S_{rs} \quad (27)$$

Les éléments de la matrice de Fock sont donnés par la relation :

$$F_{rs} = h_{rs} + \sum_t \sum_u P_{tu} \left[\langle rs|tu\rangle - \frac{1}{2} \langle ru|ts\rangle \right] \quad (28)$$

$$h_{rs} = \langle \varphi_r | h | \varphi_s \rangle \quad (29)$$

Où

$$P_{tu} = 2 \sum_i^m C_{ti} C_{ui} \quad (30)$$

Et

$$\langle rs|tu\rangle = \langle \varphi_r(1)\varphi_s(1) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \varphi_t(2)\varphi_u(2) \rangle = \int \int \varphi_r^*(1)\varphi_s(1) \frac{1}{r_{12}} \varphi_t^*(2)\varphi_u(2) d\tau_1 d\tau_2 \quad (31)$$

La résolution de ces équations qui consiste à déterminer les coefficients des OM, se fait aussi de manière auto-cohérente comme dans le cas des équations de HF. La difficulté dans la résolution des équations de Roothaan et Hall provient du grand nombre d'intégrales à calculer.

2) Calcul *ab initio* et les bases d'orbitales atomiques utilisées

Le calcul *ab initio* repose sur la résolution des équations de Hartree-Fock Roothaan et considère tous les électrons mis en jeu par chaque atome.

Le terme *ab initio*, apparu dans la littérature scientifique anglo-saxonne, est en réalité bien impropre puisque les résultats, auxquels conduit le calcul, dépendent de la base d'orbitales atomiques utilisées⁽¹⁴⁾. Il faut noter que l'énergie est d'autant plus stable que la base est plus étendue. S'il est facile d'étendre la base, dans la mesure où les capacités de l'ordinateur utilisé l'autorisent, bien choisir cette base est dans une large mesure du domaine de l'intuition du

chimiste. On peut dire que le choix des bases est encore aujourd'hui un problème qui n'est pas parfaitement résolu.

Les bases d'OA utilisées sont généralement des combinaisons linéaires fixées de gaussiennes que l'on appelle contractions. Elles ont été développées par l'équipe de John Pople dès la fin des années 1970. Nous pouvons citer : 3-21G⁽¹⁸⁾, 6-31G⁽¹⁹⁾,.... où 3 et 6 représentent le nombre de gaussiennes contractées et décrivant les couches internes, quant aux couches externes elles sont respectivement décrites par une contraction de 2 ou 3 gaussiennes et 1 gaussienne isolée. La notation : 6-31G* signifie l'ajout d'une fonction type *d* à une base comportant des orbitales *s* et *p*. La notation : 6-31G ** signifie l'ajout d'une orbitale *2p* à l'atome d'hydrogène. L'ajout d'une orbitale diffuse sur un atome lourd est représenté par un signe + devant *G* : 3-21+G. Rappelons qu'une orbitale diffuse a le nombre quantique principal *n* supérieur à celui de valence. L'ajout de deux orbitales diffuses, une sur l'atome lourd et l'autre sur l'atome d'hydrogène, est représenté par un signe ++ devant *G* : 3-21++G.

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

Il faut noter que le calcul *ab initio*, ne tenant pas compte de la corrélation électronique, conduit à une énergie toujours supérieure à la valeur exacte. Pour cela, des méthodes dites 'post Hartree Fock' ont été développées. Nous pouvons citer les méthodes d'interaction de configuration et celles de MØller Plesset.

Le calcul *ab initio* est très gourmand en temps CPU (Central Processing Unit) à cause du nombre d'intégrales à déterminer et qui augmente avec la puissance quatrième du nombre d'OA utilisées⁽¹⁴⁾. De ce fait, des théories moins coûteuses sont parfois nécessaires, même au risque de perdre une partie de l'information. Parmi celles-ci, nous pouvons citer la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)⁽²⁰⁾ et les méthodes semi-empiriques.

La DFT utilise les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn⁽²¹⁾ qui ont établi une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et la densité électronique. Elle a pour objectif de décrire un système en considérant la densité comme variable de base. La précision des résultats obtenus avec la DFT présente un excellent compromis entre les résultats précis mais lents des méthodes *ab-initio* les plus sophistiqués et les résultats rapides mais grossiers des méthodes semi-empiriques que nous décrivons ci-dessous.

II.2.2) Méthodes semi-empiriques

1) Principe

Les méthodes semi empiriques (SE) ont pour but de réduire de façon significative le temps de calcul que nécessitent les méthodes *ab-initio*. Dans une méthode SE, une partie des calculs HF est remplacée par des paramètres ajustés sur des valeurs issues de calcul *ab initio* ou expérimentales. Elle ne considère que les électrons de valence qui sont décrits par les orbitales atomiques de type Slater. Cette approximation est basée sur le fait que les électrons impliqués dans la liaison chimique sont ceux de la couche de valence. Ces méthodes cherchent d'une part, à diminuer considérablement le nombre d'intégrales moléculaires à calculer et d'autre part, à éliminer complètement le calcul des intégrales biélectroniques, à trois et quatre centres. Toutes les méthodes SE négligent les intégrales de recouvrement dans la résolution des équations SCF⁽²²⁾ : c'est ce qu'on appelle approximation du RDN « Recouvrement Différentiel Nul » ou ZDO « Zero Differential Overlap »

L'application du RDN simplifie les intégrales biélectroniques comme suit :

$$(rs|tu) = (rr|tt)\delta_{rs}\delta_{ts} \quad (32)$$

avec $\delta_{rs} = \begin{cases} 0 & r \neq s \\ 1 & r = s \end{cases}$ (symbole de kronecker)

Les différentes méthodes SE qui existent actuellement résultent de la manière dont le RDN est appliqué sur les intégrales biélectroniques. Nous résumons, dans le tableau ci-dessous, les versions successives des méthodes SE générées par le degré d'application de cette approximation.

Degré d'application de RDN ou ZDO	Méthode	Versions
$\varphi_r \neq \varphi_s$	CNDO ^(23,24) (Complete Neglect of Differential Overlap)	CNDO/1
		CNDO/2 ⁽²⁵⁾
		CNDO/s ⁽²⁶⁾
$\varphi_r \neq \varphi_s$ sauf pour les intégrales monocentres (rs/rs)	INDO ^(24,25) (Intermediate Neglect of Differential Overlap) M : Modified Z : Zerner S : Symmetric	INDO
		ZINDO ⁽²⁸⁾
		MINDO/1 ⁽²⁷⁾
		MINDO/2 ⁽²⁷⁾
		MINDO/3 ⁽²⁷⁾
		INDO/s ⁽²⁹⁾
	SINDO ⁽³⁰⁾	

R≠S	NDDO ^(31,32)	MNDO ⁽³³⁻³⁸⁾
	(Neglect of Diatomic Differential Overlap)	AM1
		PM3

Tableau 1 : Différentes méthodes SE utilisées.

En général, toutes ces versions sont précises pour des familles de composés voisines de celles utilisées pour la paramétrisation. Cependant, celles basées sur l'approximation NDDO et que nous présentons ci-après, sont les plus utilisées actuellement.

2) Versions basées sur l'approximation NDDO^(32,33)

L'approximation NDDO consiste à négliger les recouvrements diatomiques différentiels où interviennent les produits de deux orbitales centrées sur deux atomes différents. Les améliorations successives de la paramétrisation ont conduit au cadre MNDO et ses versions successives⁽³⁴⁻³⁹⁾. Cependant, MNDO décrit mal la liaison hydrogène⁽³⁹⁾; ce qui a conduit l'équipe de Dewar à développer AM1⁽⁴⁰⁾ (Austin Model 1), qui ne diffère de MNDO que par le procédé empirique utilisé pour évaluer les répulsions entre cœurs⁽⁴¹⁾. 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 révisée PM3⁽⁴²⁾ (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⁽⁴²⁾. Il faut noter que PM3 présente le défaut de décrire mal les composés comportant des liaisons amides.

3) Conclusion

En résumé, les méthodes SE disponibles dans les logiciels de chimie théorique comportent un nombre substantiel d'avantages qui en font des outils de choix, chaque fois qu'on souhaite étudier l'évolution d'une propriété physico-chimique à l'intérieur d'une famille de composés.

Dans la pratique, le choix de la méthode à utiliser, pour concevoir les modèles moléculaires, est dicté par la taille du système, les informations recherchées concernant les propriétés moléculaires globales ou locales, la précision souhaitée et également les moyens techniques disponibles.

De nos jours, les versions révisées AM1 et PM3 approchent correctement la plupart des propriétés intéressant un chimiste et fournissent, en particulier, des géométries réalistes.

De ce fait, nous avons utilisé la méthode PM3 dans la recherche des modèles moléculaires des composés (géométrie et certaines propriétés) que nous avons étudiés dans le chapitre III.

II) MECANIQUE MOLECULAIRE

III.1) Bases et principes

Contrairement à la mécanique quantique, la mécanique moléculaire ne tient pas compte explicitement des électrons. Elle traite les atomes et les électrons qui leur sont associés comme des masses ponctuelles chargées, obéissant aux lois de la mécanique classique.

L'énergie de la molécule est exprimée sous la forme d'une somme de contributions associées aux écarts de la structure par rapport à des paramètres structuraux de référence :

$$E = E_r + E_\theta + E_\phi + E_\omega + E_{\text{van der Waals}} + E_{\text{électrostatique}} + E_{\text{liaisons hydrogène}} + E_{r\theta} \quad (33)$$

Les variables du calcul sont les coordonnées internes du système : longueur de liaison r , angles de valence θ , angles dièdres ϕ , angles dièdres impropres ω , ainsi que les distances entre atomes non liés dont les interactions sont représentées par un potentiel de van der Waals le plus souvent de type Lennard-Jones et un potentiel électrostatique le plus souvent de type coulombien. Le détail des termes, de l'équation 33, est donné dans un travail antérieur⁽⁴³⁾.

III.2) Champs de forces

La Mécanique Moléculaire (MM) est une méthode empirique qui consiste à dégager, grâce à des résultats de la mécanique classique, les propriétés des atomes et des molécules et à déduire des modèles mathématiques simples appelés *Champs de forces*⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. Le champ de forces permet de décrire les forces agissant lorsque la géométrie d'équilibre est perturbée. Sous ce terme sont en fait regroupés deux éléments : d'une part l'expression des différentes fonctions contribuant au calcul énergétique et d'autre part les valeurs des différentes constantes paramétrant ces fonctions. De nombreux champs de forces sont disponibles dans différents logiciels de modélisation moléculaire. Chacun d'eux est limité à une classe de molécules ayant suffisamment de ressemblance structurelle et fonctionnelle. On peut ainsi trouver des champs de force destinés plus spécialement à la modélisation de petites molécules organiques⁽⁴⁷⁾, de macromolécules⁽⁴⁷⁾, de nucléotides⁽⁴⁸⁾ ou encore de complexes organométalliques⁽⁴⁹⁾. Il est donc dans un premier temps important de vérifier si le champ de force choisi est adapté au système à étudier. Dans ce travail, nous avons utilisé la mécanique

moléculaire pour minimiser les structures des molécules dessinées et à étudier. Pour cela nous avons choisi le champ de force MM₂ qui est bien adapté à la modélisation des petites molécules organiques⁽⁴⁹⁾.

III.3) Minimisation de l'énergie

La minimisation dans tous les programmes de mécanique moléculaire permet de trouver le minimum d'énergie potentielle le plus proche de la structure de la structure initiale dans le champ de force utilisé. Les techniques de minimisation sont basées sur le calcul des dérivées de la fonction d'énergie potentielle et utilisent des processus itératifs : à partir de l'énergie potentielle et du gradient, calculés pour un jeu de coordonnées, ces algorithmes génèrent un nouveau jeu de coordonnées correspondant à une énergie potentielle plus basse.

IV) CHOIX DE LA METHODE THEORIQUE DE BASE

Grâce à l'avantage principal de la mécanique moléculaire qui est la rapidité des calculs, les méthodes, issues de cette mécanique, permettent le traitement de molécules comportant jusqu'à plusieurs milliers d'atomes. Le temps de calcul est fonction de m^2 où m est le nombre d'atomes.

Les méthodes basées sur la mécanique quantique sont plus gourmandes en temps de calcul. Si n est le nombre de fonctions de bases, ce temps de calcul varie avec n^4 pour les méthodes *ab initio* et avec n^2 ou n^3 pour les méthodes semi-empiriques.

Il faut noter que le choix de la méthode à appliquer dépend de l'étude à réaliser, de la taille du système à étudier et également des outils (software + hardware) disponibles.

L'utilisation des méthodes de la mécanique moléculaire s'avère utile lorsqu'on veut faire une minimisation de l'énergie, un échantillonnage conformationnel, une étude des mouvements intramoléculaires ; en fait, elles sont réservées exclusivement aux études structurales. En revanche, les méthodes issues de la mécanique quantique sont appropriées au calcul des propriétés physicochimiques du système étudié et également à l'étude des systèmes impliqués dans la rupture et la formation des liaisons chimiques, tel qu'un site enzymatique.

V) TECHNIQUES DU DRUG DESIGN

V.1) Introduction

Les techniques du *drug design* ont pour objectif la conception rationnelle de médicaments. Elles sont basées soit sur l'étude des relations entre l'activité d'une molécule et sa structure soit sur l'étude du docking moléculaire qui nécessite la connaissance de la cible biologique. Il s'agit ici du premier type dit 'ligand based' et qui utilise des méthodes statistiques sur les données structurales de la molécule ou le ligand.

La structure d'une molécule est définie par un grand nombre de caractéristiques moléculaires globales ou locales. Plus le nombre de propriétés caractérisant la molécule est grand meilleure est sa définition. Il est important de noter qu'on peut représenter une molécule par une structure 2D ou par une structure 3D. Par la structure 2D, qui est plane, on ne peut déterminer que les propriétés topologiques. Par la structure 3D, on peut déterminer un très grand nombre de propriétés physico-chimiques et géométriques à l'aide des méthodes de la chimie théorique.

Pour effectuer une étude de relations structure-activité on doit disposer d'un ensemble de molécules dont on connaît à la fois la structure, données sous forme d'un ensemble de propriétés structurales et l'activité biologique de chacune d'elles. Les relations QSAR (Quantitative Structure Activity Relationships) entre la structure et l'activité sont le résultat d'une analyse statistique. Elles visent à mettre en évidence une corrélation entre les propriétés structurales et l'activité biologique. Si une telle relation est établie, on obtient une équation qui relie mathématiquement les influences réciproques de ces paramètres pris en considération par le modèle obtenu. En d'autres termes, le QSAR recherche toutes les propriétés nécessaires pour construire une structure géométrique de la clé (correspondant à celle de la molécule active) qui pourra s'ajuster dans la serrure que constitue le site actif de la cible biologique. L'objectif est de comprendre, dans un premier temps, les forces gouvernant l'activité d'une série de dérivés afin de proposer un outil prédictif pour des molécules non encore testées et donc d'orienter de manière efficace les synthèses futures.

Il faut noter que ces études de relations structure-activité peuvent être effectuées dans plusieurs dimensions (1D-QSAR⁽⁵⁰⁾, 2D-QSAR⁽⁵¹⁾, 3D-QSAR⁽⁵²⁾, 4D-QSAR⁽⁵³⁾, 5D-QSAR⁽⁵⁴⁾ et 6D-QSAR⁽⁵⁵⁾) et à l'aide de techniques différentes. Parmi ces techniques, nous pouvons citer : la régression multilinéaire, l'analyse en composantes principales et l'analyse discriminante, que nous avons utilisées dans le cadre des travaux de cette thèse.

V.2) La régression multilinéaire (RM)

La régression multilinéaire consiste à construire une relation linéaire entre une variable quantitative à expliquer (ou variable endogène) Y , et un ensemble de variables également quantitatives (dites explicatives, ou régresseurs ou encore variables exogènes), X_1, X_2, \dots, X_p . Quand on dispose de n observables et d'une variable X_i , on dit que c'est une régression linéaire mais quand on dispose de n observables et de p variables : $X_i^1, X_i^2, \dots, X_i^p$, on dit que c'est une régression multilinéaire et dans ce cas, Y_i est donnée en fonction des variables $X_i^1, X_i^2, \dots, X_i^p$ par la formule :

$$Y_i^{cal} = a_1 X_i^1 + a_2 X_i^2 + \dots + a_p X_i^p + E \quad (34)$$

X : la matrice ($n \times p$) constituant les variables explicatives

Y : le vecteur constituant les variables endogènes

n : le nombre d'observations

p : le nombre de variables explicatives

X_i^j : la valeur de la variable X^j sur l'observation i

Y_i^{cal} : la valeur de la variable Y^{cal} sur l'observation i

a_i : les coefficients de régressions des variables X_i .

E : vecteur aléatoire résiduel, il représente l'erreur aléatoire sur Y_i c'est $Y_i^{cal} - Y_i^{obs}$.

A l'aide de la méthode des moindres carrés, on estime les coefficients a_1, \dots, a_p de façon à rendre possible la relation (34). Pour cela, 2 lots de molécules séparées en lot d'apprentissage (ou d'entraînement) et en lot d'essai (ou de validation) sont utilisés. Le premier sert à calculer les coefficients et à prédire la valeur de Y_i^{cal} , tandis que le deuxième permettra de mesurer la qualité du modèle ou de le valider.

V.2.1) Concepts de base utilisés

- *Le coefficient de corrélation*

Le coefficient de corrélation multiple R est donné par la relation

$$R = \sqrt{1 - \frac{\sum_i^n (Y_i^{cal} - Y_i^{obs})^2}{\sum_i^n \left(Y_i^{cal} - \frac{\sum_i^n Y_i^{obs}}{n} \right)^2}} \quad (35)$$

Y_i^{cal} : valeur de l'activité calculée ou prédite par le modèle.

Y_i^{obs} : valeur de l'activité mesurée ou expérimentale.

n : nombre d'observations qui correspond au nombre de molécules soumises à la recherche de régression.

En général, l'ajustement est validé dès que la valeur de ce coefficient est supérieure à $\frac{\sqrt{3}}{2}$

- *Le test statistique*

Un test sur R^2 permet d'apprécier la signification de l'ensemble de la régression, et cela en calculant le quotient

$$F = \frac{R^2}{1 - R^2} \frac{n - K_2}{K_2 - K_1} \quad (36)$$

K_1 : nombre de paramètres dans l'équation de référence.

K_2 : nombre de paramètres ou de variables indépendantes dans l'équation de régression considérée.

F : variable de *Fischer Snedecor*, elle représente la variance de la régression ou le taux de confiance. Pour que le test soit validé, cette valeur F doit être supérieure à la valeur de $F_{(tabulé)}$ qui est l'indice de *Fischer Snedecor* tiré des tables statistiques.

La détermination de la valeur de $F_{(tabulé)}$ s'effectue à l'aide d'une table statistique qui donne la distribution de la variance de la régression.

$$F_{(tabulé)} = F_{\gamma'}^{\gamma} = F_{n-p-1}^{p-1} \quad (37)$$

avec $\gamma = p - 1$ et $\gamma' = n - p - 1$

p est le nombre de variables indépendantes et n le nombre de molécules soumises à la recherche de régressions.

- *La déviation standard*

L'écart type ou déviation standard d'une valeur correspond à l'incertitude basée sur la moyenne arithmétique des valeurs observées et calculées pour une même série de composés.

Plus la valeur de s est petite, meilleure est la corrélation obtenue. Ce terme est donné par la relation suivante :

$$S = \sqrt{\frac{\sum_i^n (Y_i^{cal} - Y_i^{obs})^2}{n - K - 1}} \quad (38)$$

K : nombre de variables indépendantes (ou nombre de paramètres de la corrélation).

- *La validation croisée*

L'application de la technique de RM requiert énormément de mémoire machine pour de gros systèmes, et nécessite de longs temps de calcul. En 1988, Cramer a essayé d'adapter cette méthode par l'introduction de la validation croisée⁽⁵⁶⁾. Cette technique consiste à enlever, à chaque étape de la RM, des observations choisies aléatoirement. Le nouveau modèle ainsi obtenu donne une nouvelle équation de corrélation qui permet de prédire une nouvelle activité biologique. Par conséquent, la validation croisée ou cross-validation est une méthode qui donne une estimation du pouvoir prédictif du modèle, elle permet de contrôler la validité du modèle de la régression.

Le coefficient de cross-validation est donné par la relation

$$R_{cv}^2 = 1 - \frac{\sum_1^n (Y_i^{obs} - Y_i^{cal})^2}{\sum_1^n (Y_i^{obs} - \bar{Y}_i^{obs})^2} \quad (39)$$

Y_{obs} : activité observée

Y_{cal} : activité calculée

\bar{Y}_{obs} : moyenne de la somme des activités observées.

Plus cette valeur est proche de R^2 , meilleure est la prédiction du modèle obtenu. Un modèle ayant un R_{cv}^2 nul ou très proche de zéro n'a pas de pouvoir prédictif.

V.3) Analyse en composantes principales

L'analyse en composantes principales (ACP) a été introduite en 1901 par K. Pearson et développée par H. Hotelling en 1933. Elle permet, à partir d'un espace de nuage de points de dimension élevée, de donner un sous-espace de dimension raisonnable telle que la projection sur ce sous-espace retienne le plus d'informations possibles.

Chimiquement, l'ACP consiste à rechercher les ressemblances au sein d'un ensemble de N molécules décrites par K variables. Ces dernières sont représentées par des descripteurs moléculaires qui sont souvent inter-corrélés. L'ACP consiste donc à utiliser des combinaisons de plusieurs descripteurs théoriques jusqu'à obtenir les combinaisons principales d'un nombre raisonnable n de descripteurs qui renferment le plus d'informations sur la structure moléculaire. Les N molécules seront représentées dans un espace non plus à K mais à n ($\ll K$) dimensions. Le nouveau repère du système est représenté par n axes principaux ou composantes principales, qui ne sont plus inter-corrélés et où les molécules sont décrites avec

les descripteurs les mieux corrélés à l'activité expérimentale. Ainsi, deux molécules proches l'une de l'autre sur le graphe 3D auront des propriétés qui varient dans le même sens, et il sera alors possible d'interpréter la formation du nuage de points comme un groupe de molécules possédant des propriétés communes.

V.3.1) Approche mathématique de l'ACP

Le système est défini par une matrice rectangulaire X à N lignes et K colonnes où N représente le nombre de molécules et K le nombre de variables d'origine.

$$X = \{A(d)_{ij} ; 1 \leq i \leq N ; 1 \leq j \leq K\} \quad (40)$$

Graphiquement cette matrice peut être assimilée à un nuage de N points définis par K variables.

Pour donner la même importance à toutes les propriétés, on définit la métrique (matrice) diagonale suivante :

$$M_{1/\sigma^2} = \begin{bmatrix} 1/\sigma_1^2 & 0 & . & . & . & 0 \\ 0 & 1/\sigma_2^2 & . & . & . & 0 \\ . & . & . & . & . & . \\ . & . & . & . & . & . \\ . & . & . & . & . & . \\ 0 & 0 & . & . & . & 1/\sigma_k^2 \end{bmatrix} \quad (41)$$

Une métrique est une matrice permettant de définir un produit scalaire et donc des distances entre points ou entre variables. σ_j est l'écart type du vecteur d'autocorrélation j donné par la relation suivante

$$\sigma_j = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (A(d)_{ij} - \bar{A}(d)_j)^2}{N}} \quad (42)$$

L'avantage majeur de cette métrique est que la distance entre les atomes ne dépend plus des unités de mesure.

V.3.2) Inertie totale

L'inertie ou la variance expliquée par le sous espace engendré par les k' premiers vecteurs propres de la matrice d'inertie est la somme de leurs valeurs propres λ_i et également le carré de l'écart type σ

$$I_{k'} = \sigma^2 = \sum_{i=1}^{k'} \lambda_i \quad (43)$$

Chaque valeur propre mesure la part de variance expliquée par l'axe factoriel correspondant.

La matrice de variance-covariance entre les variables des données centrées réduites est

$$C_{xx} = \frac{1}{N} [(X - I_N g^t) M_{1/\sigma}]' [(X - I_N g^t) M_{1/\sigma}] \quad (44)$$

Où I_N est la matrice identité.

V.3.3) Axes principaux

On appelle axes principaux d'inertie les vecteurs propres a de la matrice de $C_{xx} M_{1/\sigma}$ qui maximisent l'inertie du nuage projeté, c'est-à-dire la moyenne pondérée des carrés des distances des points projetés à leur centre de gravité.

V.3.4) Facteurs principaux

A l'axe principal a est associé le facteur principal $F = M_{1/\sigma} a$
 a est déterminé par le vecteur propre de $C_{xx} M_{1/\sigma}$ correspondant et F est déterminé par les vecteurs propres de $M_{1/\sigma} C_{xx}$ correspondant.

V.3.5) Composantes principales

Les composantes principales sont les n vecteurs ayant pour coordonnées celles des projections orthogonales des N éléments du nuage de points sur les k axes principaux. Ce sont les variables C_i définies par les facteurs principaux :

$$C_i = X F_i \quad (45)$$

C_i est le vecteur renfermant les coordonnées des projections des individus sur l'axe défini par a_i . Ce sont donc des combinaisons linéaires des vecteurs d'autocorrélations ayant des variances maximales.

V.4) Analyse discriminante

Contrairement à la méthode de régression multilinéaire décrite précédemment, l'analyse discriminante (AD) permet de déterminer des relations qualitatives en combinant les variables non corrélées provenant de l'ACP. Ces relations apparaissent sous forme d'appartenance ou de non-appartenance à un sous-ensemble de molécules classées sur la base de leur activité biologique, soit active ou inactive. Ce crible d'activité permet de classer les molécules selon un seuil d'activité en transformant les paramètres quantitatifs mesurés en variables qualitatives. Pour ce faire, on doit disposer d'un lot d'apprentissage et d'un lot d'essai pour lesquels on a calculé les descripteurs. Les molécules du lot d'apprentissage serviront pour la construction du modèle, elles doivent avoir des activités connues numériquement et leurs structures doivent être tirées de familles chimiques différentes et doivent caractériser une diversité biologique adéquate. Les molécules du lot d'essai doivent avoir des activités connues mais qu'on va injecter dans le programme, elles serviront pour tester le modèle obtenu.

V.4.1) Centre de gravité

Le centre de gravité de l'ensemble des N points (chaque point correspond à une structure) est donné par la relation

$$g^t = \frac{1}{M} \left(\sum_{i=1}^N p_i f_{i1}, \sum_{i=1}^N p_i f_{i2}, \dots, \sum_{i=1}^N p_i f_{ik'} \right)^t \quad (46)$$

Où p_i est le poids statistique (en général on donne la même importance à toute les molécules, c'est à dire un poids statistique égal à 1), $f_{ik'}$ sont les composantes des facteurs principaux, et M le poids moléculaire total des N molécules.

Le centre de gravité d'une classe Q est

$$g^t = \frac{1}{P_q} \left(\sum_{i=1}^N p_i f_{i1}, \sum_{i=1}^N p_i f_{i2}, \dots, \sum_{i=1}^N p_i f_{ik'} \right)^t \quad (47)$$

Où p_q est le poids moléculaire total de la classe Q .

V.4.2) Classement de nouveaux points

Le classement de nouveaux points se fait sur la base de la proximité relative à l'une des classes de la partition donnée. La distance d'un point i à une classe Q ayant un centre de gravité q est définie par

$$d^2(i, Q) = (f_i - q)^t M_{1/\sigma} (f_i - q) \quad (48)$$

Où $(f_i - q)^t$ est la transposée de $(f_i - q)$, f_i sont les facteurs principaux.

Nous donnons ci-dessous l'illustration graphique de l'analyse discriminante.

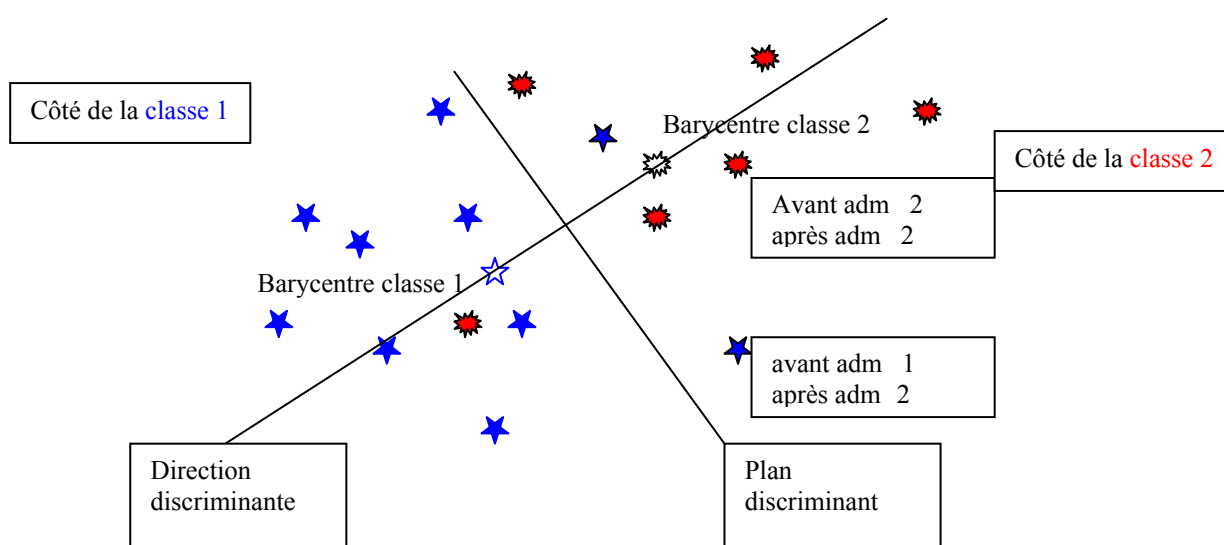


Figure 11 : Illustration graphique de l'analyse discriminante.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] E. Schrodinger, *Ann. Physik*, 61, 126, **1930**.
- [2] O. Burrau, Klg. Danske Videnskab. Selskab. **1927**. 7, 1.
- [3] M. Born, J. R. Oppenheimer, *Ann. Physik*. 84, 457; **1927**.
- [4] D. R. Hartree, Proc. Cambridge Phil. Soc., 24, 89, **1928**.
- [5] V. Fock, *Z. Physik*, 61, 126, **1930**.
- [6] J. C. Slater, *Phys. Rev.*, 34, 1293, **1929**.
- [7] W. Pauli, *Z. Physik*, 31, 765, **1925**.
- [8] P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Mol. Phys.*, 27, 209, **1974**.
- [9] J. C. Slater, *Phys. Rev.*, 35, 509, 1930 ; *ibid*, 34, 1293, **1929**.
- [10] J. A. Pople, D. L. Beveridge, approximate molecular orbital theory, *Mc Graw-Hill, New York*, **1970**, P330.
- [11] J. C. Slater, *Phys. Rev.*, 35, 210, **1930**.
- [12] A. Toumi, thèse de Magister, « Etude théorique des mécanismes de réaction et des propriétés physico-chimiques de dérivés pyroniques d'intérêt biologique ». USTHB, **1998**.
- [13] F. Cheikh, thèse de Doctorat, « L'approche de la chimie quantique en sciences de l'Univers : processus en milieux interstellaire et atmosphérique ». USTHB ; **2002**.
- [14] D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil.Soc*, 24, 9, **1928**.
- [15] J.L. Rivail, "Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes", deuxième édition. *Interditions et CNRS Editions*, **1994**. pp: 313.
- [16] C.C.J. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.*, 23, 69, **1951**.
- [17] G.G. Hall, *Proc. Roy. Soc. London*, A205, 541, **1951**.
- [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] V. A. Rassolov, J. A. Pople, M. A. Ratner, T. L. Windus, "6-31G* basis set for atoms K through Zn", *J. Chem. Phys.*, vol. 109, no. 4, p. 1223-1229, **1998**.
- [20] W. Kohn, A. D. Becke, R. G. Parr, "Density Functional Theory of Electronic Structure", *J. Phys. Chem.*, vol. 100, no. 31, p. 12974-12980, **1996**.
- [21] W. Kohn, L. J. Sham, "Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects", *Phys. Rev.*, vol. 140, no. 4A, p. A1133, **1965**.
- [22] R. J. Parr, *J. Chem. Phys.*, 20, 239, **1952**.
- [23] J. A. Pople, D. P. Santry, G. A. Segal, *J. Chem. Phys.*, 43, S129, **1965**.

- [24] (a) J. A. Pople, D. L. Beveridge : Approximate molecular Orbital Theory, *Mac Graw-Hill* **1970** ; (b) J. A. Pople, G. A. Segal, *J. Chem. Phys.*, 43, S136-S149 , **1965**; 44, 3289, **1966**.
- [25] J.A. Pople, D.L. Beveridge, P.A. Dobosh, *J. Chem. Phys.* 47, 2026-2033; **1967**.
- [26] J. Del Bene, H. Jaffe, : *J. Chem. Phys.*, 48, 1807, **1968**.
- [27] R. L. Bingham, M. J. S. Dewar : *J. Amer. Chem. Soc.*, 97, 1285; **1975**.
- [28] A. R. Leach, Molecular Modelling, P 105, *British Library*; **1996**.
- [29] S. Y. Chen, R. M. Hedges : *Theor. Chim. Acta*, 31, 275; **1973**.
- [30] P. Coffey, K. Jug : *J. Amer. Chem. Soc.*, 95, 7800; **1973**.
- [31] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. Stewart, *J. Amer. Chem. Soc.*, 107, 3902, **1985**.
- [32] J. P. Stewart, Programme MOPAC, Quantum Chemistry Programm Exchange, N°455, *Indiana University, Mloomings, U. S. A.*
- [33] M.J.S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 4899-4907; 1977.
- [34] M. J. S. Dewar, K. M. Merz, *Organometallics*, 5, 1494, **1986**.
- [35] M. J. S. Dewar, W. Thiel, *Theor. Chem. Acta*, 46, 89, **1977**.
- [36] J.L. Rivail, "Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes". *Intereditions et Editions du CNRS, Paris*. **1989**. pp : 318.
- [37] W. Thiel, A.A. Voityuk, *Theor. Chim. Acta* 81, 391-404 1992; *Theor. Chim. Acta* 93, 315; **1996**.
- [38] W. Thiel, A.A. Voityuk, *J. Phys. Chem.* 100, 616-626 **1996**.
- [39] J.J.P. Stewart, Rev. Comp. Chem., K.B. Lipkowitz, D.B. Boyd ed, *VCH Publishers, New York*, **1990**, P45.
- [40] M.J.S. Dewar, E. Zoebisch, E.F. Healy, J.J.P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* 107, 3902-3909 ; **1985**.
- [41] J.L. Rivail, "Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes". *Intereditions et Editions du CNRS, Paris*. **1989**. pp : 318.
- [42] J.J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.* 10, 209-220 ; *J. Comput. Chem.* 10, 221-264 ; **1989**.
- [43] S. Taïri-Kellou, 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.
- [44] W.F. van Gunsteren and H.J.C. Berendsen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 29, 992, **1990**.

- [45] W.F. van Gunsteren, in *Computer Simulation of Biomolecular Systems, Theoretical and Experimental Applications*, Vol. 2, p3-36, W.F. van Gunsteren, P.K. Weiner, A.J. Wilkinson eds., *Escom Science Publishers* **1993**.
- [46] C.L. Brooks, M. Karplus and B.M. Pettitt, *Proteins: a Theoretical Perspective of Dynamics, Structure and Thermodynamics*, Wiley, New York (1988)
- [47] Biosym/MSI, *Discover, user guide*, ed. Biosym/MSI. **1995**, San Diego.
- [48] S.J. Weiner, P.A. Kollman, D.T. Nguyen, D.A. Case, An all-atom force field for simulations of proteins and nucleic acids. *J. Comp. Chem.*, **1986**, *7*: pp. 230.
- [49] N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8127.
- [50] E. Victor, Kuz'min., G. Anatoly, G. Artemenko Pavel, Polischuk., N. Eugene, Muratov I. Alexander, Hromov. Anatoly V., Liahovskiy Sergey A., Andronati., Svetlana Yu., Makan., Hierarchic system of QSAR models (1D – 4D) on the base of simplex representation of molecular structure; *J. Mol. Model.* (**2005**) *11*: 457–467
- [51] N. Baurin, J. C. Mozziconacci, E. Arnoult, P. Chavatte, C. Marot, L. Morin-Allory; 2D QSAR Consensus Prediction for High-Throughput Virtual Screening. An Application to COX-2 Inhibition Modeling and Screening of the NCI Database; *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, *44*, 276-285
- [52] M. Sree, Vadlamudi, M. Vithal, Kulkarni, 3D-QSAR of Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitors by Genetic Function Approximation; *Internet Electronic Journal of Molecular Design* **2003**, *2*.
- [53] J. Polanski, A. Bak, R. Gieleciak, T. Magdziarz ; Self-organizing Neural Networks for Modeling Robust 3D and 4D QSAR: Application to Dihydrofolate Reductase Inhibitors ; *Molecules* **2004**, *9*, 1148–1159.
- [54] A. Vedani, M. Dobler, 5D-QSAR: The Key for Simulating Induced Fit? ; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2139-2149.
- [55] A. Vedani, M. Dobler and L. Lill, Combining protein modeling and 6DQSAR— Simulating the binding of structurally diverse ligands to the estrogen receptor. *J. Med. Chem.* **2005** *48*, 3700–3703.
- [56] R. D. Cramer, Cross validation, bootstrapping, and Partial Least Squares compared with multiple regression in conventional QSAR studies, *Quantitative Structure-Activity Relationships*, *7*, 18-25; **1988**.

CHAPITRE III

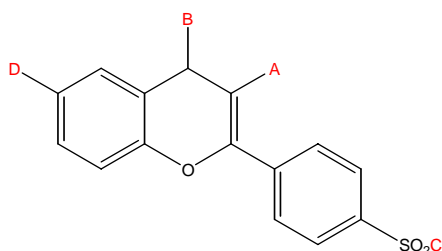
ETUDE QUANTITATIVE DE RELATIONS
STRUCTURE-ACTIVITE D'UNE SERIE D'ANTI-
INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS, LES
BENZOPYRANES : APPLICATION DE LA
REGRESSION MULTILINEAIRE.

I) INTRODUCTION

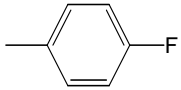
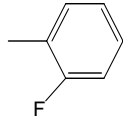
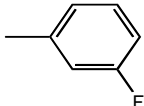
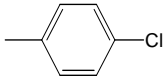
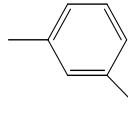
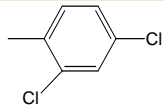
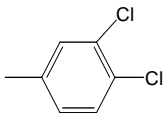
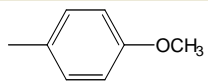
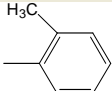
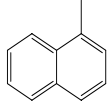
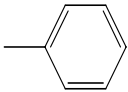
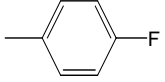
Comme nous l'avons noté dans le chapitre I, les AINS de nouvelle génération exercent leurs effets pharmacologiques en bloquant la synthèse de prostaglandines dans les tissus stimulés. Ainsi la liaison produite entre les iso-enzymes de la COX et ces AINS est gouvernée par les structures moléculaires de ces derniers. L'objectif de ce travail est d'élaborer des modèles QSAR (Quantitative Structure Activity Relationships) puis de concevoir à partir de ces derniers des anti-inflammatoires mieux tolérés par l'organisme c'est-à-dire des molécules inhibant sélectivement l'enzyme produisant les prostaglandines responsables de l'inflammation. Pour cela, nous avons déterminé au moyen des méthodes de la chimie théorique les propriétés structurales, géométriques et physico-chimiques, d'une série de molécules, de type benzopyrane, dont l'activité anti-inflammatoire sur la COX-2 est quantifiée expérimentalement. Ensuite, à l'aide d'un traitement statistique, nous allons relier ces propriétés à cette activité pharmacologique.

II) PRESENTATION DES MOLECULES ETUDIEES

Les 26 molécules constituant le lot d'apprentissage pour notre étude ont été sélectionnées dans la littérature⁽¹⁾ de manière à disposer d'une base de données caractérisée par une diversité structurale et biologique adéquate pour une analyse statistique. Ces molécules ont pour fragment commun la structure ci-dessous et dérivent des 2,3-diaryl benzopyranes. Leurs substituants sont donnés dans le **tableau-1** avec leurs activités, mesurées in vitro, exprimées en terme du cologarithme du IC₅₀ (donné en µg/ml) qui représente la concentration nécessaire d'inhibition à 50% l'activité enzymatique de la COX-2 se trouvant dans le macrophage péritonéal de la souris.



Molécule	A	B	C	D	pIC ₅₀
B01		O	CH ₃	H	3.03

B02		O	CH ₃	H	3.69
B03		O	CH ₃	H	4.12
B04		O	CH ₃	H	3.27
B05		O	CH ₃	H	3.47
B06		O	CH ₃	H	3.44
B07		O	CH ₃	H	3.44
B08		O	CH ₃	H	3.57
B09		O	CH ₃	H	3.29
B10		O	CH ₃	H	3.02
B11		O	CH ₃	H	2.42
B12		S	CH ₃	H	3.99
B13		S	CH ₃	H	4.14

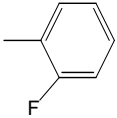
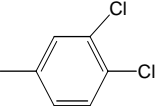
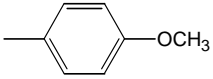
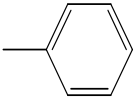
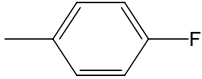
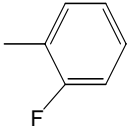
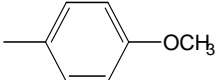
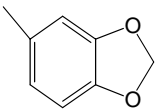
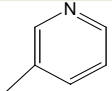
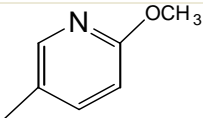
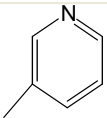
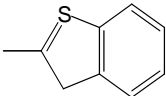
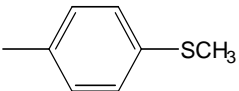
B14		S	CH ₃	H	3.71
B15		S	CH ₃	H	3.28
B16		S	CH ₃	H	3.85
B17		O	NH ₂	H	3.97
B18		O	NH ₂	H	3.90
B19		O	NH ₂	H	3.75
B20		O	NH ₂	H	3.41
B21		O	NH ₂	H	3.03
B22		O	CH ₃	H	2.88
B23		O	CH ₃	H	2.64
B24		O	CH ₃	F	2.90
B25		O	CH ₃	H	3.48
B26		O	NH ₂	H	3.55

Tableau 1 : Formules et valeurs du cologarithme des activités des molécules étudiées.

III) METHODOLOGIE UTILISEE

Nous avons modélisé les structures préliminaires de ces molécules à l'aide de la chaîne de programmes de ChemOffice⁽²⁾. MOPAC⁽³⁾ nous a permis de générer pour chaque molécule sa géométrie optimisée en coordonnées internes, dans le cadre de la mécanique moléculaire et en utilisant le champ de force MM2⁽⁴⁾. Cette stratégie a pour but d'accélérer la convergence de l'optimisation complète de la géométrie réalisée ensuite dans le cadre de la mécanique quantique. Nous avons effectué cette simulation au moyen du programme GEOMOP⁽⁵⁾ développé au laboratoire de chimie théorique de Nancy I, qui offre le choix parmi plusieurs algorithmes de minimisation et en utilisant la méthode semi-empirique PM3⁽⁶⁾.

III.1) Calculs des descripteurs

Par le biais de la fonction d'onde, la géométrie obtenue pour chaque molécule est utilisée pour le calcul des propriétés structurales et physico-chimiques. Ces propriétés, stériques et électroniques⁽⁷⁾ qui peuvent être locales ou globales, ont été calculées soit par le programme GEOMOP soit par ses programmes dérivés.

Pour enrichir notre base de descripteurs, nous avons dû utiliser d'autres logiciels tels que CODESSA⁽⁸⁾ qui calcule des descripteurs de constitution, topologiques, électrostatiques, thermodynamiques et géométriques et également le logiciel DRAGON⁽⁹⁾ permettant de calculer jusqu'à 1661 descripteurs.

III.2) Descripteurs calculés

- *Descripteurs calculés par GEOMOP et ses programmes dérivés*

Notation	Définition
HEAT	Chaleur de formation de la molécule (Kcal.mol ⁻¹)
DIPO	Moment dipolaire de la molécule (debye)
HOMO	Energie de la plus haute orbitale moléculaire occupée.
LUMO	Energie de la plus basse orbitale moléculaire inoccupée.
HMLM	Gap d'énergie entre la HOMO et la LUMO
FORM	Facteur de forme de la molécule, définit par la relation (bc/a^2) , où a, b, c sont les longueurs des axes principaux d'inertie de la molécule.

POLV	<p>Polarisabilité de la molécule calculée selon la méthode variationnelle⁽¹⁰⁾.</p> $\alpha = \frac{1}{3}(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz})$ <p>α_{xx}, α_{yy}, α_{zz} sont les trois composantes du tenseur de polarisabilité</p>
ANIV	<p>Anisotropie de la polarisabilité β calculée à partir du tenseur diagonalisé.</p> $\beta^2 = 1/2[(\alpha_{xx} - \alpha_{yy})^2 + (\alpha_{yy} - \alpha_{zz})^2 + (\alpha_{zz} - \alpha_{xx})^2]$ <p>α_{xx}, α_{yy}, α_{zz} sont les trois composantes du tenseur de polarisabilité</p>
VDW	<p>Volume de van der Waals de la molécule (\AA^3)⁽¹¹⁾</p>
SAPO	<p>Somme sur tous les atomes de l'autopolarisabilité atomique définie par^(12,13)</p> $4 \sum_i \sum_a \sum_{p=1}^{N_k} \sum_{r=1}^{N_k} \frac{C_{pi}^k C_{ri}^k C_{pa}^k C_{ra}^k}{E_i - E_a}$ <p>E_i et E_a sont les énergies des orbitales moléculaires i et a, N_k est le nombre d'orbitales atomiques de valence de l'atome K. La sommation est faite sur les orbitales moléculaires occupées, la sommation sur a est faite sur les orbitales inoccupées C_{pi}^k, C_{ri}^k, C_{pa}^k, C_{ra}^k sont les coefficients des orbitales atomiques p ou r de l'atome k dans l'orbitale moléculaire i ou a.</p>
SPHL	<p>Définie comme la SAPO, mais en ne prenant en compte que la plus haute orbitale moléculaire occupée et la plus basse orbitale moléculaire inoccupée.</p>
SDEL	<p>Somme sur tous les atomes de la superdélocalisabilité atomique définie par^(12,14)</p> $\sum_i \sum_{p=1}^{N_k} \frac{(C_{ip}^k)^2}{E_i}$ <p>N_k est le nombre d'orbitales de valence de l'atome k, E_i est l'énergie de l'orbitale moléculaire i, C_{ip}^k est le coefficient de l'orbitale moléculaire i. La somme sur i est faite sur les orbitales moléculaires occupées.</p>
SDHO	<p>Définie comme la SDEL mais ne concerne que la plus haute orbitale moléculaire occupée.</p>

CHAX	Somme algébrique de toutes les charges nettes sur les atomes du fragment X.
QX	la somme algébrique des charges nettes sur les atomes du fragment X.

X peut être le substituant : **A, B, C, D** ou le fragment commun **R** ou l'**oxygène**

Tableau 2 : Notation et définition des descripteurs quantiques utilisé

- *Descripteurs calculés par Chem3D⁽¹⁵⁾*

Notation	Définition
LogP	Logarithme du coefficient du partage dans le mélange n-octanol/eau
MORE	Réfractivité molaire (cm ³ .mol ⁻¹)
MOWE	Masse moléculaire (u.m.a)
COVO	(Connolly solvent-excluded Volume) : le volume duquel le solvant est exclu (Å ³)
COSU	(connolly accessible area) : Surface de contact obtenue en faisant rouler sur la surface de van der Waals, une sphère de rayon identique à celui du solvant (Å ²)
MOAR	Surface moléculaire de Connolly (Å ²) : Surface décrite par le centre de la sphère simulant le solvant et roulant sur la sphère de van der Waals.
Pteb	Point d'ébullition de la molécule (Kelvin)
OVAL	Ovalité

Tableau 3 : Définition des descripteurs quantiques calculés avec le logiciel Chem3D⁽¹⁵⁾.

- *Descripteurs calculés à l'aide de CODESSA et de DRAGON*

**Descripteurs topologiques*

L'emploi des descripteurs classiques, tels que les indices topologiques et les indices de connectivité, permet de décrire la géométrie de l'encombrement spatial et la connectivité atomique de la molécule⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Ces indices très utilisés dans les études QSAR sont estimés à partir du graphe moléculaire que nous définissons ci-dessous :

Pour une molécule comprenant N atomes et P liaisons le graphe moléculaire est un graphe comprenant :

- N sommets (ou nœuds, ou encore vertex) et le graphe est dit d'ordre N.

- P arcs (i,j)

Un graphe moléculaire présente la particularité d'être non orienté. On s'intéresse simplement à l'existence ou à l'inexistence d'un arc, soit en l'occurrence une liaison chimique entre deux atomes (sommets). Dans ce cas, l'arc prend le nom d'arête du graphe. Dans la majorité des cas, le graphe moléculaire ne tient pas compte des atomes d'hydrogène, des doublets libres, du type chimique des atomes lourds, d'éventuelles multiplicités des liaisons.

Notation	Définition
W	<p>Indice de Wiener⁽¹⁹⁾</p> <p>Il est basé sur la notion de distance topologique du graphe. Toutes les liaisons étant considérées égales, la distance topologique entre deux atomes est égale au plus petit nombre de liaisons séparant ces deux atomes. L'indice de Wiener est égal à la somme de toutes les distances topologiques entre toutes les paires d'atomes de la molécule. Cet indice est donc la somme de tous les termes de la demi-matrice des distances topologiques.</p> $W = \frac{1}{2} \sum_{i,j} d_{i,j}$ <p>Cet indice est utilisé pour caractériser la ramification et le volume moléculaire. Il est donc plus élevé pour les molécules linéaires que pour les molécules compactes.</p>
RI0	<p>Indice de Randić⁽²⁰⁾ :</p> <p>Cet indice est obtenu par addition sur la totalité des arêtes du graphe du produit des inverses des racines carrées des connectivités atomiques.</p> $RI0 = \sum \frac{1}{\sqrt{m * n}}$ <p>Cet indice décrit l'arborescence de la molécule.</p>

BI	<p>Indice de Balaban⁽²¹⁾ :</p> <p>Il est obtenu en décomptant le nombre d'atomes du graphe dont la connectivité est égale à 1, le nombre obtenu est élevé au carré, on recommence ensuite l'opération dans une deuxième étape après avoir éliminé du graphe les atomes précédemment décomptés et ainsi de suite jusqu'à ce qu'il ne reste plus d'atome ou bien que le graphe ne comporte plus d'atome terminal. L'addition des valeurs obtenues à toutes les étapes donne l'indice de Balaban. Cet indice n'est pas adapté aux molécules cycliques.</p>
----	--

Tableau 4 : Notation et définition des descripteurs topologiques

**Descripteurs géométriques*

Nous donnons ici uniquement le descripteur qui a été retenu par notre recherche de corrélations.

ZXsh : Indices de Shadow⁽²⁶⁾ : Si S_1 , S_2 et S_3 , représentent les surfaces de l'image de la molécule projetée respectivement sur les plans XY , YZ et XZ alors que les surfaces normalisées de Shadow, dites indices de Shadow, sont calculées par $S_1/(X_{max}Y_{max})$, $S_2/(Y_{max}Z_{max})$ et $S_3/(X_{max}Z_{max})$, où X_{max} , Y_{max} et Z_{max} représentent respectivement la dimension maximale de la molécule suivant les trois axes X, Y et Z. Ces indices reflètent d'une certaine manière la dimension et la forme géométrique de la molécule.

**Descripteurs de constitution*

Ces descripteurs nous renseignent uniquement sur la composition de la molécule. Parmi les descripteurs de constitution calculés nous citons le nombre d'atomes, le nombre total de liaisons, le nombre de liaisons simple et double, le nombre de cycles, le nombre d'atomes de fluor, de chlore, le nombre de cycles benzénique et le poids moléculaire.

IV) ANALYSE STATISTIQUE

Dans le but de relier les 209 descripteurs calculés à l'activité nous les avons soumis à une analyse statistique à l'aide du programme REGRE⁽²⁷⁾. Ce programme de régression multilinéaire fonctionne selon des critères fixés par l'utilisateur qui sont : le nombre de variables à corrélérer P, le coefficient de corrélation R et l'erreur standard de prédiction R_{cv}^2/R^2 (validation croisée). Le programme recherche toutes les corrélations respectant ces critères et l'utilisateur ne retient que celles satisfaisant les critères statistiques suivants :

- Le coefficient de corrélation R doit être proche de 1.

- La matrice d'inter-corrélation des variables ne doit contenir aucune valeur supérieure à **0.5**.
- La valeur de la variable **F** (FISCHER-SNEDECOR) doit être supérieure aux valeurs tabulées.
- L'erreur standard de prédiction R^2_{cv}/R^2 doit être proche de **1**.
- Le nombre de molécules soumises à la corrélation doit être supérieur à **5** fois le nombre de variables indépendantes.

IV.1) Valeurs numériques des descripteurs retenus

Nous donnons ci dessous les définitions et les valeurs des descripteurs retenus.

Notation	Définition
QR	Valeur absolue de la somme des charges nettes sur les atomes du fragment commun.
LogP	Logarithme du coefficient du partage dans le mélange n-octanol/eau. Il peut être simulé à partir d'une table de contribution atomique à la lipophilie
ZXSh	Indice de Shadow renseignant sur l'orientation et la forme de la molécule
COSU	(connolly accessible area) : surface de contact obtenue en faisant rouler sur la surface de van der Waals, une sphère de rayon identique à celui du solvant (Å ²)

Tableau 5 : Notation et définition des descripteurs retenus

molécule	LogP	QR	ZXSh	COSU
B01	3.32	0.5222	72.741	608.27
B02	3.70	0.5328	73.921	613.20
B03	3.70	0.0301	75.661	612.02
B04	3.70	0.5317	74.701	615.55
B05	3.81	0.5300	72.601	632.23
B06	3.81	0.5277	75.381	629.39
B07	4.28	0.8647	76.381	642.57
B08	4.28	0.5310	75.161	648.86
B09	3.02	0.5246	72.441	653.64
B10	3.54	0.6683	78.061	620.58
B11	3.96	0.5251	82.301	658.87

B12	4.06	0.3437	72.981	616.76
B13	4.44	0.3431	73.021	623.35
B14	4.44	0.3596	76.081	619.89
B15	5.02	0.3495	77.701	656.11
B16	3.74	0.3406	73.001	661.84
B17	3.13	0.5286	71.841	594.23
B18	3.51	0.5341	72.061	600.40
B19	3.51	0.5495	74.061	597.10
B20	3.95	0.5309	73.801	662.43
B21	2.76	0.5318	72.981	632.74
B22	2.32	0.5366	73.821	598.69
B23	2.44	0.5418	73.161	651.36
B24	2.69	0.5310	74.361	607.15
B25	3.95	0.5669	73.801	662.41
B26	3.62	0.5316	71.501	653.36

Tableau 6 : Valeurs numériques des descripteurs retenus

IV.2) Corrélations obtenues

Comme le nombre de molécules représentant le lot d'apprentissage est 26, nous allons limiter notre recherche à des corrélations ne dépassant pas 4 variables.

Nous donnons ci-dessous les équations retenues lors de notre recherche de régressions. Dans chaque équation, les termes paramétriques sont listés par ordre de contribution décroissante. n indique le nombre de molécules utilisées dans la régression. s, l'écart type de la régression. R, le coefficient de corrélation. F le taux de confiance de la régression qui doit être supérieur à l'indice de Fischer-Snedecor qui est tiré des tables statistiques. Les chiffres entre parenthèses sont les intervalles de confiance.

$$-\text{Log}(\text{IC}_{50}) = + 1.78(\pm 0.34)\text{lgLogP} - 0.13(\pm 0.02)\text{ZXsh} + 11.11 \quad (1)$$

$$n = 26, \quad s = 0.28847, \quad R = 0.807, \quad (R_{CV})^2/R^2 = 0.91, \quad F = 19.5265, \quad F_{(\text{tabulé})} = 7.88$$

Certes, le coefficient de corrélation n'est pas assez significatif dans cette équation à 2 variables mais il nous encourage à pousser notre recherche à trois et à quatre variables.

$$-\text{Log}(\text{IC}_{50}) = + 1.64 (\pm 0.27)\text{lgLogP} - 0.13 (\pm 0.02)\text{ZXsh} - 0.29 (\pm 0.07)\text{lgQ}_R + 11.01 \quad (2)$$

$$n = 26, \quad s = 0.2279, \quad R = 0.891, \quad (R_{CV})^2/R^2 = 0.92, \quad F = 23.62258, \quad F_{(\text{tabulé})} = 5.72$$

$$-\text{Log}(\text{IC}_{50}) = 1.80(\pm 0.23)\text{lgLogP} - 0.12(\pm 0.02)\text{ZXsh} - 0.25(\pm 0.06)\text{lgQR} - 0.006(\pm 1.33)\text{COSU} + 13.83 \quad (3)$$

$$n = 26, s = 0.191, R = 0.927, (R_{CV})^2/R^2 = 0.91, F = 28.20, F(\text{tabulé}) = 5.72$$

Nous donnons dans le tableau suivant les valeurs observées et prédites de pIC_{50}

molécules	activités observées	activités prédites par le modèle 1 (2 variables)	activités prédites par le modèle 2 (3 variables)	activités prédites par le modèle 3 (4 variables)
B01	3.03	3.507	3.472	3.584
B02	3.69	3.540	3.485	3.596
B03	4.12	3.307	4.076	4.097
B04	3.27	3.435	3.381	3.485
B05	3.47	3.768	3.709	3.705
B06	3.44	3.395	3.340	3.375
B07	3.44	3.472	3.260	3.265
B08	3.57	3.636	3.562	3.503
B09	3.29	3.376	3.353	3.189
B10	3.02	2.906	2.795	2.900
B11	2.42	2.537	2.483	2.413
B12	3.99	3.833	3.889	3.970
B13	4.14	3.985	4.030	4.087
B14	3.71	3.575	3.608	3.713
B15	3.28	3.579	3.604	3.534
B16	3.85	3.682	3.752	3.563
B17	3.97	3.521	3.489	3.665
B18	3.90	3.695	3.644	3.805
B19	3.75	3.427	3.370	3.567
B20	3.41	3.672	3.609	3.448
B21	3.03	3.143	3.129	3.075
B22	2.88	2.721	2.728	2.848
B23	2.64	2.899	2.897	2.720
B24	2.90	2.917	2.907	3.007
B25	3.48	3.672	3.590	3.432
B26	3.55	3.824	3.770	3.629

Tableau 7 : Valeurs numériques des activités prédites par les trois modèles QSAR et observées

Nous portons sur les figures 1, 2 et 3 la distribution des activités prédites respectivement par les modèles obtenus à 2, 3 puis 4 variables et les activités expérimentales autour de la droite idéale.

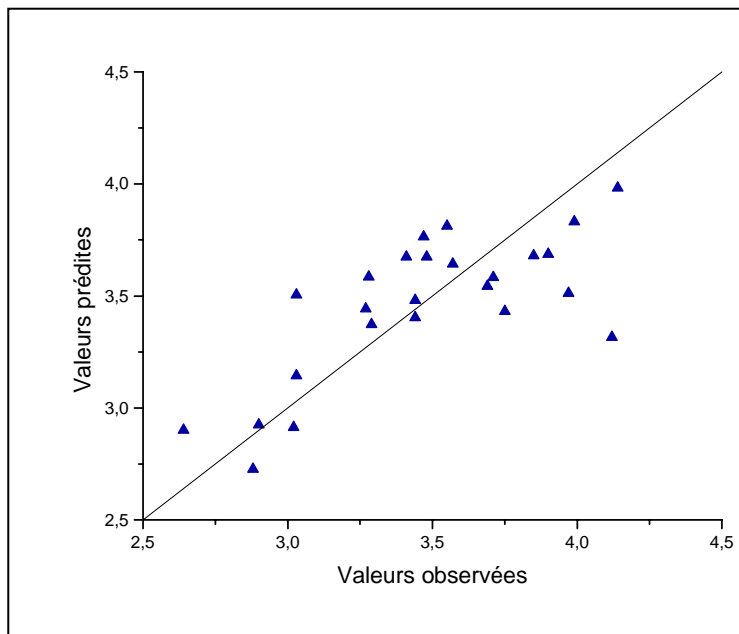


Figure 1 : Distribution des activités prédites par le modèle à deux variables et expérimentales autour de la droite idéale

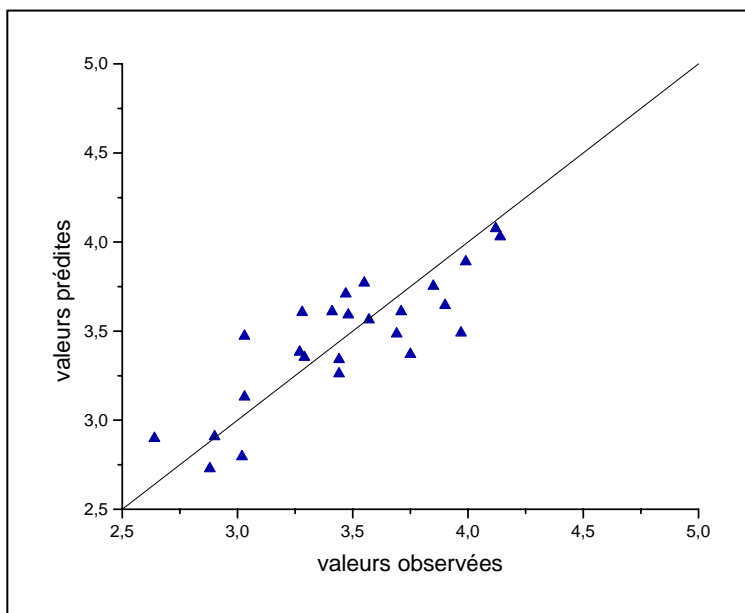


Figure 2 : Distribution des activités prédites par le modèle à trois variables et expérimentales autour de la droite idéale

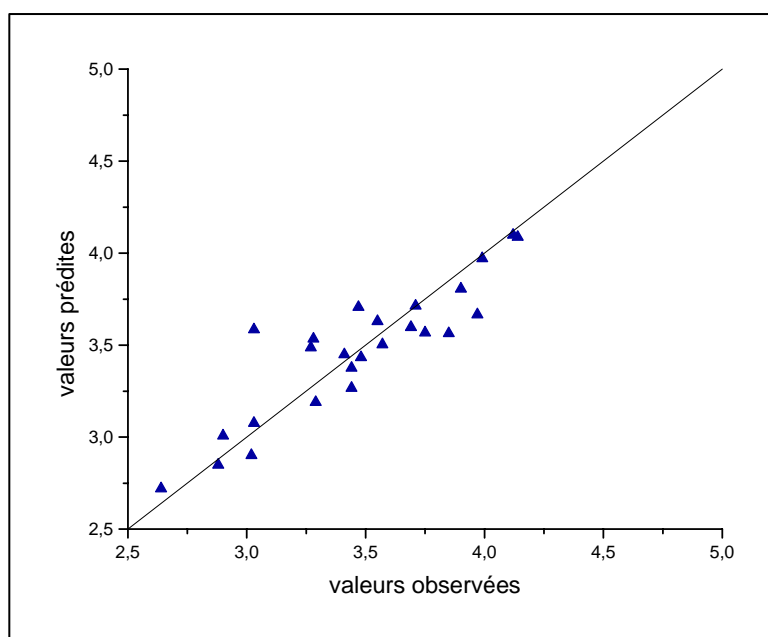


Figure 3 : Distribution des activités prédites par le modèle à quatre variables et expérimentales autour de la droite idéale

IV.3) Discussion

Les trois corrélations obtenues montrent une cohérence qualitative dans l'évolution des résultats. Elles indiquent que l'activité devrait dépendre essentiellement de l'effet lipophile de la molécule. En d'autres termes, on voit que plus le $\log P$ est grand plus la molécule est active. Ce résultat est en accord avec le fait que la molécule active doit avoir la capacité de traverser la membrane pour atteindre sa cible biologique qui se trouve dans le réticulum endoplasmique. Le coefficient négatif de ZX_{sh} , apparu dans les trois corrélations, indique que plus celui-ci est petit plus la molécule est active. Rappelons que ce descripteur géométrique quantifie la surface de l'image de la molécule projetée sur le plan ZX ; ce qui signifie que l'effet anti-inflammatoire de la molécule dépend de sa géométrie et de son orientation au sein de la cavité enzymatique. Ainsi pour qu'une molécule de type benzopyrane soit active, il est nécessaire qu'elle ait le substituant, noté A dans notre étude, étiré suivant l'un des axes.

Le coefficient négatif du logarithme de Q_R , qui représente la somme des charges nettes sur tous les atomes du fragment commun, signifie que plus le $\log Q_R$ est grand plus la molécule est active. En d'autres termes, on doit avoir des substituants qui compenseraient leur

effet électronique global sur le fragment commun. Cependant, pour être en accord avec le caractère lipophile de la molécule, ses substituants ne doivent pas être fortement donneurs ou fortement attracteurs d'électrons. En effet, l'analyse des structures des molécules étudiées montre que les activités les plus importantes correspondent aux molécules ayant deux substituants faiblement attracteurs d'électrons (le para fluorophényl ou l'ortho fluorophényl et l'oxygène ou le soufre) et deux substituants faiblement donneurs d'électrons (l'hydrogène et le méthyl) (molécules 3 et 13 dans la série).

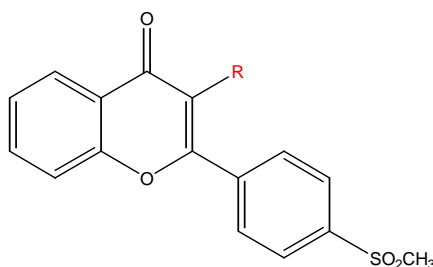
Dans la dernière corrélation apparaît le descripteur COSU avec un coefficient négatif ; ce qui signifie que plus la surface de connolly est grande plus la molécule est inactive.

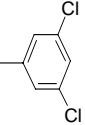
En résumé, nos résultats stipulent que pour qu'une molécule dérivée des 2,3 diaryl benzopyranes soit un bon anti-inflammatoire, il est nécessaire qu'elle soit hydrophobe et qu'elle ait une forme étendue pour qu'elle puisse pénétrer le canal hydrophobe de l'enzyme.

IV.4) Validation des modèles obtenus

Pour valider nos modèles QSAR, nous les avons testés sur un ensemble de molécules de la même famille que les benzopyranes et dont l'activité sur la COX-2 est expérimentalement connue. Nous avons modélisé les 4 molécules constituant le lot d'essai dans les mêmes conditions que celles utilisées pour le lot d'apprentissage et nous avons calculé pour chaque molécule les 4 descripteurs figurant dans la corrélation (3).

Nous donnons ci-dessous les structures de ces molécules, les descripteurs calculés et un tableau comparant les activités prédites par chacun des trois modèles QSAR obtenus et l'activité expérimentale.



Molécule	R	pIC ₅₀
B1		3.70



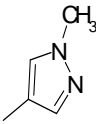
B2		2.99
B3		2.60
B4		3.33

Tableau 8 : structures et valeurs du cologarithme des activités relatives des molécules du lot d'essai

molécule	Descripteurs			
	logP	COSU	ZXsh	QR
B1	4.30	635.3	75.30	0.03
B2	2.32	589.1	70.62	0.06
B3	2.32	593.8	70.10	0.31
B4	2.20	601.3	69.01	0.89

Tableau 9 : Valeurs des descripteurs des molécules du lot d'essai

Molécule	activités prédites pIC ₅₀			activité expérimentale pIC ₅₀
	Modèle 1 (02 variables)	Modèle 2 (03 variables)	Modèle 3 (04 variables)	
B1	2.45	2.80	2.50	3.70
B2	2.56	2.88	2.78	2.99
B3	2.64	2.74	2.64	2.60
B4	2.65	2.71	2.57	3.32

Tableau 10 : Valeurs des activités prédites par les trois modèles QSAR et l'activité expérimentale des molécules du lot d'essai

IV.5) Conclusion

Cette étude QSAR a été effectuée avec la technique de régression multilinéaire sur une série de 26 molécules de la famille des benzopyranes ayant une activité inhibitrice sur la COX-2. Les descripteurs calculés sont corrélés à l'activité biologique à l'aide d'un traitement statistique. Les corrélations significatives obtenues relient quantitativement l'inhibition de la molécule à ses descripteurs électroniques, géométriques et bien entendu sa lipophilie. L'analyse des résultats a montré que pour qu'une molécule dérivée des 2,3 diaryl benzopyranes soit un bon anti-inflammatoire, elle doit être hydrophobe. Rappelons que la lipophilie est un paramètre physico-chimique décrivant l'affinité d'une substance pour les graisses. Elle conditionne en partie le passage d'une molécule à travers une membrane biologique et influence donc certaines propriétés pharmacologiques importantes, comme la biodisponibilité⁽²⁸⁾ d'un composé ou sa pénétration dans le système nerveux central⁽²⁹⁾.

Concernant le descripteur géométrique, notre étude montre que pour qu'une molécule soit active elle doit pouvoir ajuster sa forme afin de pénétrer dans le canal hydrophobe de l'enzyme.

Nous avons ensuite testé les trois modèles obtenus sur un lot d'essai contenant quatre molécules de la même famille. L'examen des résultats montre que le modèle 2 prédit correctement l'activité dans le cas où la molécule est moyennement active ou très active. Dans le cas où la molécule est peu active ce sont plutôt les modèles 1 et 3 qui la prédiraient correctement.

Pour conclure, nous pouvons dire que ces résultats sont encourageants et méritent d'être affinés par un échantillonnage comportant un nombre plus important de molécules dérivant des benzopyranes.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] S. Prasanna, E. Manivannan, S. C. Chaturvedi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 4005-4011 .
- [2] CS Chem Office, Ultra. For Microsoft Windows, Cambridge Scientific Computing Inc., 875 Massachusetts Avenue, Suite 61, Cambridge, MA 02139, USA
- [3] J.J.P. Stewart, CS MOPAC includes MOPAC 97, the latest version supported by Fujitsu Corporation and MOPAC's author ; **1999**.
- [4] N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8127.
- [5] D. Rinaldi, P.E. Hoggan et A. Cartier, The GEOMOS program, QCPE 584a, QCPE Bull., 128, **1989**.
- [6] J.J.P. Stewart, Optimisation of parameters for semi empirical methods. *J. Comput. Chem.* 10, 209-220 (1989); *J. Comput. Chem.* 10, 221-264 **1989**.
- [7] A. Cartier, Catalogue de l'ANL, SFC, **1985**.
- [8] R. Alan, M. Karlson, S. Victor, Lobanov, R. Dennington, T. Keith., *Comprehensive DEscriptors for Structural and Statistical Analysis* (University of Florida, **1994-95**; *SemiChem*, **1995-2004**)
- [9] R. Todeschini, V. Consonni, A. Mauri, M. Pavan, Milano Chemometrics and QSAR Research Group, **2003-2004** ; *Taleta. Sr., Milano.*, Italy.
- [10] D. Rinaldi et J. L. Rivail, *Theoretica Chimica Acta*, 32, 243, **1974**.
- [11] B. Terry et J. Barriol, *Journal de chimie physique*, 78, 207, **1981**.
- [12] R. E. Brown et A. M. Simas, *Theoretica Chimica Acta*, 62, 1, **1982**.
- [13] C. A. Coulson et H. C. Longuet-Higgins, *Proceedings of the Royal Society of London, Series A : Mathematical and Physical Sciences*, 192, 16, **1947**.
- [14] A. Cammarata, in L. B. Kier (Editor), *Molecular Orbital Studies in Chemical Pharmacology*, Springer Verlag, Berlin, New York, **1970**, pp. 156-190.
- [15] CS Chem Office, Ultra. For Microsoft Windows, Cambridge Scientific Computing Inc., 875 Massachusetts Avenue, Suite 61, Cambridge, MA 02139, USA.
- [16] L.B Kier, L. Hall, *Molecular Connectivity in Structure-Activity Analysis*, *Research Studies Press, Letchworth* (**1986**).
- [17] M.I. Stankevich, I.V. Stankevich, N.S. Zefirov, *Russ.Chem. Rev.* **1988**, 57, 191.
- [18] S. El-Basil, M. Randic, *Adv. Quant. Chem.* **1992**, 24, 239.
- [19] H. Wiener, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 17.

- [20] R.C. Bingham, M.J.S. Dewar, D.H. Lo, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1285.
- [21] A. Cartier, Electronic descriptors in quantitative structure-activity relationships, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*; 1987, pp: 1-335.
- [22] L.B. Kier, L.H. Hall, *Molecular Connectivity in Chemistry and Drug Research*, Academic Press, New York; **1976**.
- [23] L.B. Kier, In: *Computational Chemical Graph Theory* Rouvray, D.H. (editor), Nova Science Publishers, New York (1990) pp. 151-174.
- [24] L.B. Kier, *J. Pharm. Sci.* **1980**, *69*, 807.
- [25] D. Bonchev, *Information Theoretic Indices for Characterization of Chemical Structure*, Wiley-Interscience, New York (1983).
- [26] R.H. Rohrbaugh, P.C. Jurs, *Anal. Chim. Acta* **1987**, *199*, 99.
- [27] Programs from the A.D.D.A.D.'s statistical software, Association pour le Développement et la diffusion de l'Analyse de Données, Laboratoire de statistique, Université P. et M. Curie, 4 place Jussieu, Paris 5, France.
- [28] C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney, Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **1997**. **23**: p. 4-25.
- [29] D.E. Clark, Rapid calculation of polar molecular surface area and its application to the prediction of transport phenomena. 2. Prediction of blood-brain barrier penetration. *J. Pharm. Sci.*, **1999**. **88**: p. 815-821.

CHAPITRE IV

ETUDE STRUCTURE-ACTIVITE
D'ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS,
APPLICATION DE L'AUTOCORRELATION

I) INTRODUCTION

Dans une étude de relations structure-activité chaque molécule doit être « traduite » en descripteurs numériques, nous avons choisi la méthode d'autocorrélation car il s'agit ici d'étudier des séries chimiques différentes. La version 2D, utilisée dans le cadre de ce travail, nécessite les structures planes des molécules. A partir de la matrice de connectivité et d'une propriété attachée à chaque atome on calcule des « vecteurs d'autocorrélation » dont les composantes sont les descripteurs de la molécule (on dit parfois autocorrélogramme). Ce vecteur traduit la façon dont la propriété utilisée est distribuée sur la structure ou le graphe de la molécule.

La première utilisation de ces vecteurs comme descripteurs moléculaires a été publiée par Moreau et Broto^(1,2) qui ont appliqué la notion mathématique d'une fonction d'autocorrélation à la structure topologique des molécules. Chaque composante $A(d)$ du vecteur d'autocorrélation est calculée de la façon suivante :

$$A(d) = \sum_{ij} P_i P_j$$

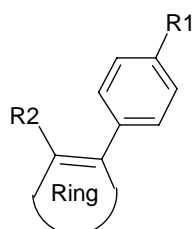
d est le rang de la composante, c'est aussi la distance topologique entre les atomes i et j , c'est à dire le nombre de liaisons qui les séparent par le plus court chemin ; la somme est étendue à toutes les paires d'atomes i et j séparés par la même distance d . Les diverses composantes sont obtenues pour $d = 0, 1, 2, \text{etc.}$ jusqu'à la plus grande. P_i et P_j sont les propriétés des atomes i et j .

II) PRESENTATION DES MOLECULES ETUDIEES

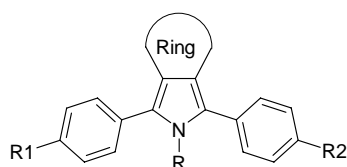
Nous avons sélectionné dans plusieurs sources de la littérature plus d'une vingtaine de familles différentes contenant chacune une à cinquante six molécules et présentant une activité inhibitrice sur la cyclo-oxygénase-2 (COX-2)⁽³⁻⁸⁾. Les 204 molécules, se comportant comme des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), recueillies donc dans la littérature présentent une diversité structurale et biologique adéquate pour une analyse statistique.

Pour des raisons d'espace, nous nous sommes limités, dans la figure 1, à ne donner que la structure générique des molécules appartenant à des familles. Les structures des AINS '*dits solitaires*' sont données en totalité. Le nombre de composés par famille est donné en gras entre parenthèses. Les activités de ces composés, mesurées *in vitro*, sont estimées en terme de IC_{50} qui représente la concentration nécessaire à inhiber de 50% l'activité de l'enzyme COX-2. Comme nous avons tiré ces molécules de publications différentes⁽³⁻⁸⁾ et pour minimiser la

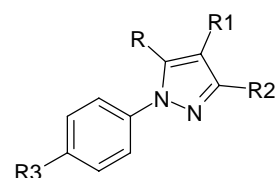
différence des conditions expérimentales, nous avons calculé les activités relatives, évaluées par rapport à la même molécule de référence (Célécoxib). Nous donnons en annexe le tableau comprenant les structures et les valeurs de leurs activités relatives. Le nombre de composés dans chaque famille est donné en gras entre parenthèses dans la figure suivante.



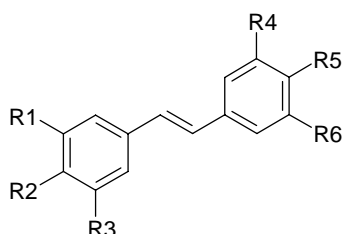
a) Famille des 1,2-diaryl heterocyclique⁽³⁾ et dérivés (**32 composés**)



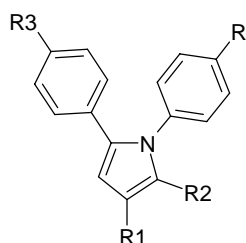
b) Famille des 1,3-diaryl heterocyclique⁽³⁾ et dérivés (**31 composés**)



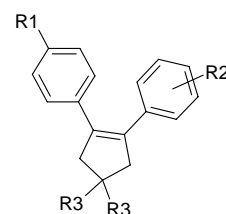
c) Famille des 1,5-diaryl-pyrazoles^(4,5) et dérivés (**53 composés**)



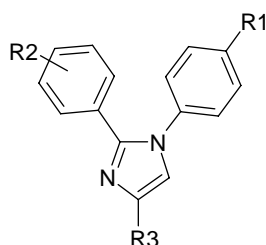
d) Famille des Resveratrols et dérivés⁽⁶⁾ (**14 composés**)



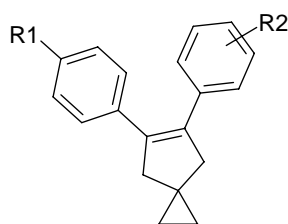
e) Famille des 1,5-diarylpyrrole-3-acétique⁽⁷⁾ (**9 composés**)



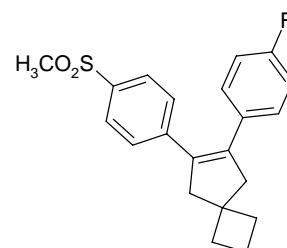
f) Famille des Cyclopentene et dérivés⁽⁸⁾ (**36 composés**)



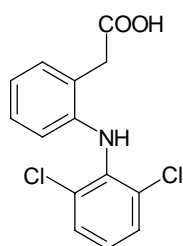
g) Famille des Imidazole et dérivés⁽⁷⁾ (**4 composés**)



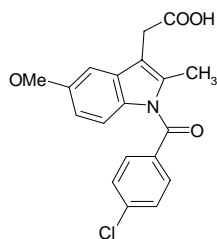
h) Famille des Spiroheptene et dérivés⁽⁸⁾ (**29 composés**)



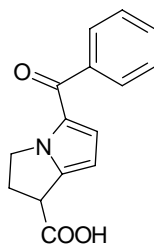
i) Famille des AINS classiques⁽³⁾ (**16 composés**)



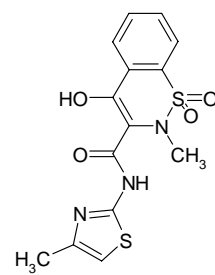
Diclofenac



Indométhacin



Ketorolac



Meloxicam

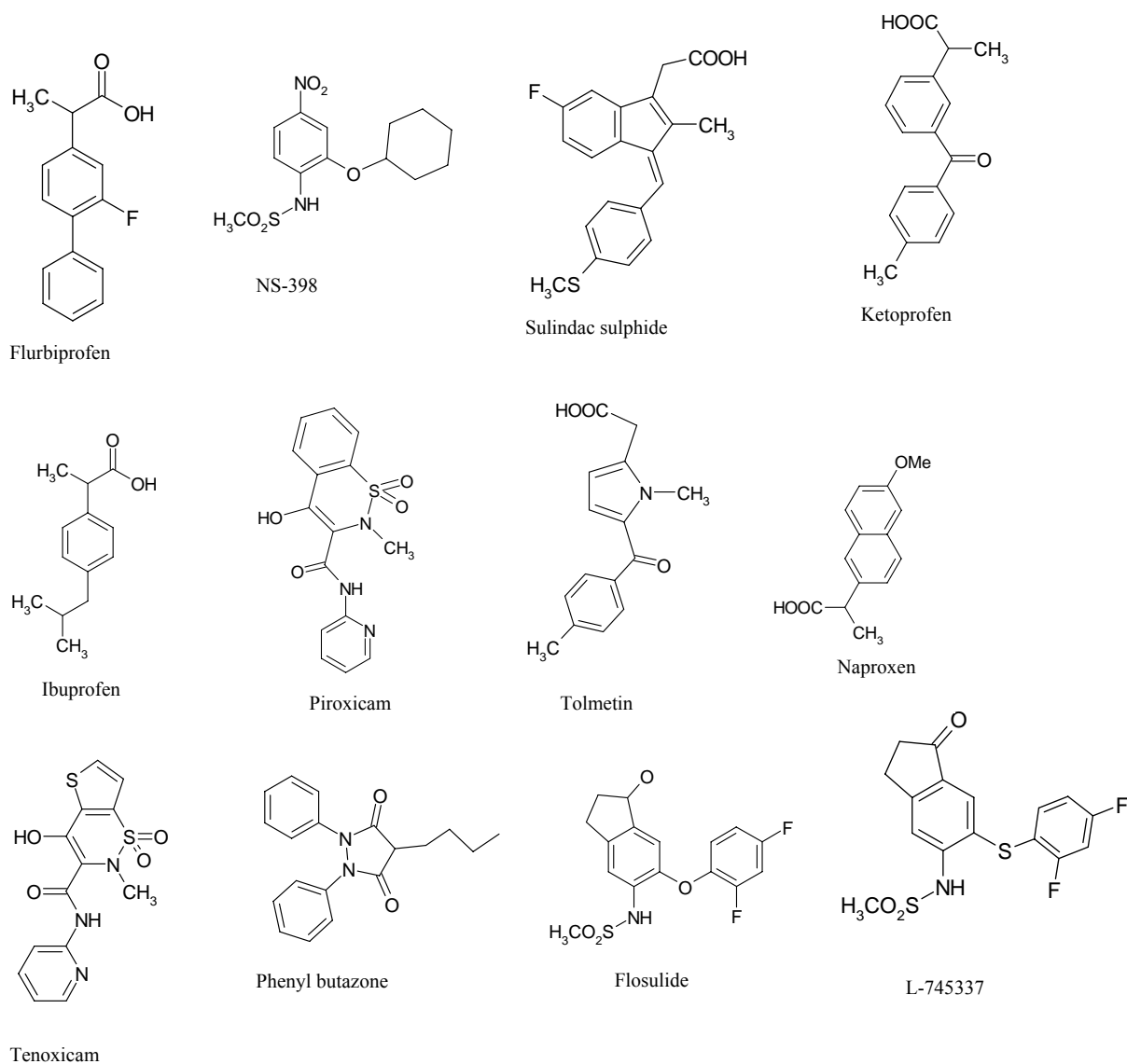


Figure 1 : Structures des molécules du lot d'apprentissage

III) METHODOLOGIE UTILISEE

Nous avons construit les structures de ces composés à l'aide du programme ISIS/Draw⁽⁹⁾. Nous avons ensuite concaténé les fichiers contenant les structures et les activités de l'ensemble de ces molécules. Le programme autocorrelation2⁽¹⁰⁾ permet de générer des vecteurs issus de ce fichier écrit en format sdf (Structure Data File) contenant la topologie de l'ensemble des molécules soumises à l'étude. Nous avons calculé les vecteurs d'autocorrélation pour huit propriétés, incluses dans – ou calculables par - le programme : l'électronégativité, le volume de van der Waals, la contribution de chaque atome au logP calculé de la molécule, le fait qu'un atome soit ou ne soit pas donneur d'hydrogène pour la liaison hydrogène, le fait qu'il soit ou non accepteur d'hydrogène, la fonctionnalité π (saturé

ou non), la charge partielle et l'aire de la surface polaire (PSA). Les descripteurs d'une molécule sont donc l'ensemble des composantes de 8 vecteurs, donc de l'ordre d'une centaine de composantes puisque les plus longs trajets entre deux atomes sont de l'ordre d'une douzaine de liaisons.

Sur l'ensemble des molécules étudiées il y a de plus ou moins fortes corrélations entre composantes de rangs différents (ce que l'on peut formuler en disant que l'information apportée par les composantes de rang d est aussi, partiellement, apportée par les composantes de rangs d' , d'' , etc.). Pour des raisons d'efficacité comme de lisibilité de la représentation, il serait donc utile de trouver une représentation plus compacte, non redondante, de ces structures. L'idée fondamentale est de trouver la dimension intrinsèque du domaine, c'est-à-dire la dimension minimale permettant de représenter les données sans perte d'information ou presque. Nous avons donc soumis les vecteurs obtenus à partir des huit propriétés à l'analyse en composantes principales (ACP), à l'aide du programme `acplpk2`⁽¹⁰⁾. Ce programme commence par faire deux opérations habituelles dans ce genre de traitement, le centrage et la réduction des données : le centrage est la transformation de $A(d)$ en $A'(d)$

$$A'(d) = A(d) - \bar{A}(d)$$

$\bar{A}(d)$ est la moyenne de $A(d)$

La réduction est la transformation de $A'(d)$ en $A''(d)$

$$A''(d) = \frac{A'(d)}{\sigma(d)}$$

Où $\sigma(d)$ est l'écart-type de $A'(d)$.

Par la suite le programme analyse toutes les composantes qui décrivent ces molécules et il élimine toutes celles qui sont d'écart-type trop faible ou nul. (Il est important de noter que la matrice de données $[n_i, m_i]$ où n représente les molécules et m les composantes des vecteurs d'autocorrélation était une matrice rectangulaire et elle devient carrée après application de l'ACP).

A l'issue de l'ACP, chaque molécule se trouve décrite par de nouvelles composantes (portées par ce que l'on appelle les facteurs principaux), sans corrélation entre elles : l'information apportée par l'une n'est apportée par aucune autre. Ces facteurs apportent

cependant plus ou moins d'information : les premiers sont ceux qui apportent le plus, les derniers n'apportent presque plus rien et peuvent être négligés.

La deuxième étape de notre travail consiste à rechercher des corrélations entre les premiers facteurs, issus de l'ACP, avec l'activité. Enfin, nous avons appliqué l'analyse discriminante à l'ensemble des vecteurs d'autocorrélation obtenus.

IV) RESULTATS

IV.1) Analyse en composantes principales

L'application de l'ACP sur les vecteurs d'autocorrélation génère de nouveaux axes qui correspondent à des vecteurs propres, ordonnés par valeurs propres décroissantes de la matrice de covariance des données.

- *Résultats*

Facteurs	valeurs propres	pourcentages cumules
facteur 1	0.13E+05	0.41E+02
facteur 2	0.72E+04	0.63E+02
facteur 3	0.37E+04	0.74E+02
facteur 4	0.22E+04	0.81E+02
facteur 5	0.19E+04	0.87E+02
facteur 6	0.14E+04	0.91E+02
facteur 7	0.88E+03	0.94E+02
facteur 8	0.48E+03	0.96E+02
facteur 9	0.36E+03	0.97E+02
facteur 10	0.23E+03	0.97E+02
facteur 11	0.21E+03	0.98E+02
facteur 12	0.15E+03	0.99E+02
facteur 13	0.97E+02	0.99E+02
facteur 14	0.58E+02	0.99E+02
facteur 15	0.51E+02	0.99E+02
facteur 16	0.46E+02	0.99E+02

facteur 17	0,39E+02	0.99E+02
facteur 18	0,32E+02	0.99E+02
facteur 19	0.25E+02	0.99E+02
facteur 20	0.18E+02	0.99E+02

Tableau 1 : valeurs propres et pourcentages cumules issus de l'ACP
(0,18E+02 correspond à : $0,18 \cdot 10^2$)

Dans le tableau-2, la plus grande valeur propre est celle du premier facteur, elle décroît jusqu'à devenir négligeable à partir du quatorzième facteur. Ces valeurs propres mesurent la part de variance (on dit aussi inertie ou information) expliquée par l'axe factoriel correspondant. Les valeurs des pourcentages cumules augmentent jusqu'à atteindre la limite (100%) puis elles deviennent constantes. Le pourcentage cumulé d'un facteur f_n est la somme des pourcentages de variance expliquée par les n premiers facteurs. Le pourcentage de variance expliqué par un facteur mesure l'épaisseur du nuage sur le sous-espace des composantes principales. Plus ce pourcentage est grand, meilleure est la représentation des données dans le sous-espace.

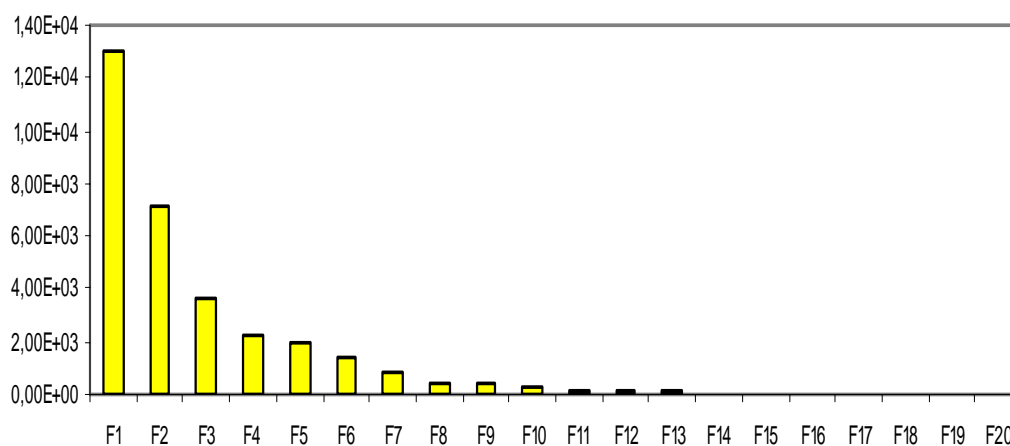


Figure 2 : Corrélogramme des vingt premières valeurs propres de l'ACP.

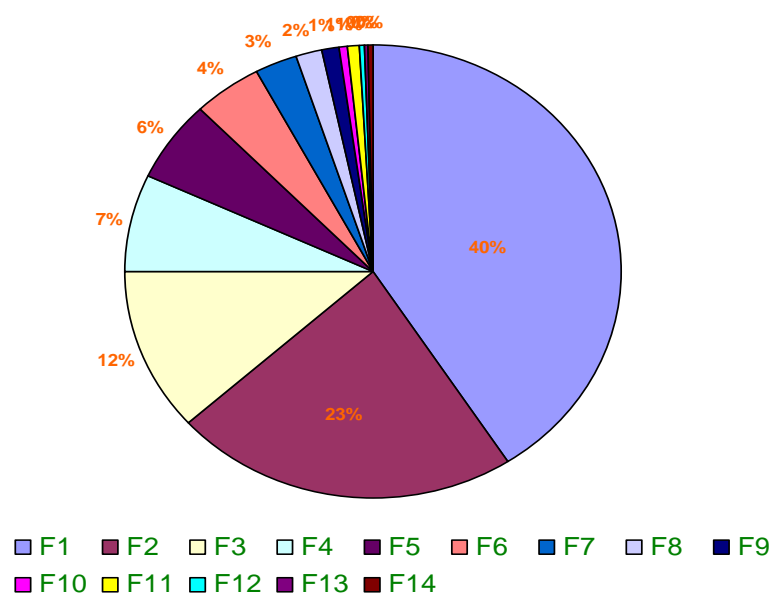


Figure 3 : Représentation des quatorze premières valeurs propres sur un diagramme à secteurs

Les deux représentations ci-dessus des valeurs propres permettent de saisir d'un seul coup d'œil ce que le calcul numérique ne peut fournir. Elles montrent que le premier axe factoriel est d'une variance maximale donc il contient beaucoup d'information et il faut également s'intéresser aux axes suivants qui contiennent de moins en moins d'informations. Le pourcentage de variance expliquée par les deux premiers facteurs est suffisamment grand par rapport à celui des autres facteurs. Ainsi, la représentation graphique, ci-dessous, des variables sur le premier plan factoriel donne un nuage assez dispersé.

Le graphe (a) représente la distribution du nuage de points sur le premier plan, constitué des deux premiers facteurs principaux issus de l'ACP. Le graphe (d) représente cette distribution sur le deuxième plan factoriel. Nous remarquons une dispersion du nuage de points plus importante dans (a) que dans (d). Ce résultat indique que le plan décrit par les deux premiers facteurs représente bien le plan principal et que c'est le meilleur plan de projection dans lequel nous avons le maximum de dispersion des points.

Quant aux graphes (b) et (c) représentant les distributions dans des plans factoriels, ils montrent que les proximités des points se maintiennent puisque les deux distributions sont semblables.

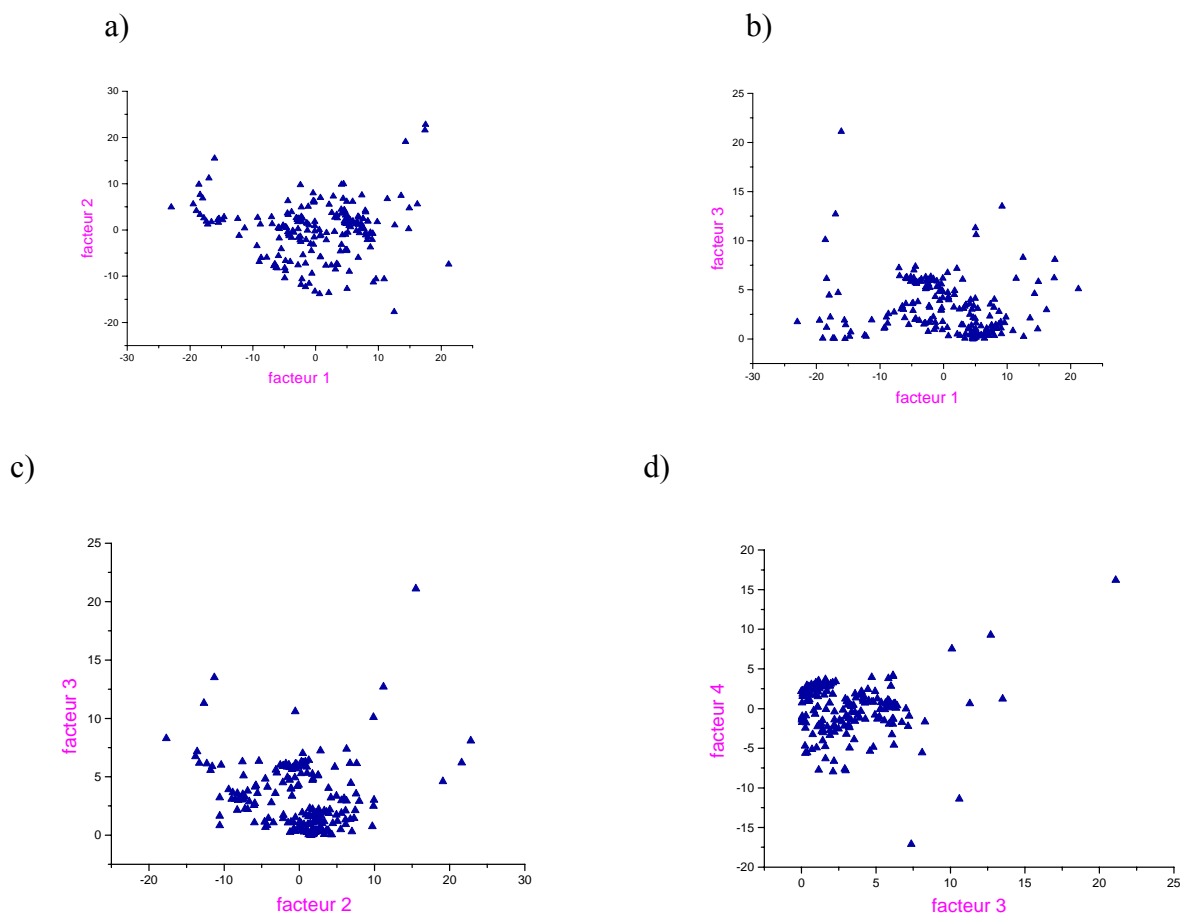


Figure 4 : Distributions des points sur les plans factoriels

IV.2) Régression multilinéaire

Nous avons recherché les régressions multilinéaires entre l'activité et les facteurs principaux ainsi que leurs termes quadratiques, issus de l'ACP sur des vecteurs d'autocorrélation. Il est important de noter que le programme `acplpk2`⁽¹⁰⁾ génère un fichier affichant les facteurs principaux par ordre d'importance de leurs valeurs propres décroissantes ; ce qui permet de faciliter les calculs en utilisant uniquement les n premiers facteurs ayant de l'importance pour rechercher les corrélations. Nous avons effectué cette recherche à l'aide du programme `regmul`⁽¹¹⁾ qui fonctionne selon des critères fixés par l'utilisateur. Ces critères sont le nombre de facteurs à utiliser pour rechercher des corrélations, le nombre de variables indépendantes qui seront choisies parmi ces facteurs, le nombre d'itérations à utiliser par la méthode Monte Carlo, incluse dans le programme, qui choisit semi-aléatoirement les variables de la régression. D'un point de vue statistique le nombre de variables doit rester inférieur au cinquième du nombre de molécules, égal ici à 204.

- *Résultats*

Dans une première étape nous avons recherché des régressions à sept, puis à dix et ensuite à quinze variables et cela en utilisant les vingt premiers facteurs. Les coefficients de corrélations obtenus dans les trois cas sont respectivement 0.750, 0.814 et 0.867.

Nous avons ensuite tenté d'améliorer le coefficient de corrélation en poussant la recherche à vingt variables et en utilisant les 40 premiers facteurs. La complexité ou la diversité des structures moléculaires étudiées justifie tout à fait le nombre de variables élevé que nous avons pris. En effet, cette complexité est en fait traduite, entre autres choses, par le nombre de facteurs qui apportent significativement de l'information. Cette recherche a conduit à un coefficient de corrélation de 0.880

Nous présentons ci-dessous la distribution des valeurs prédites et des valeurs expérimentales autour de la droite idéale.

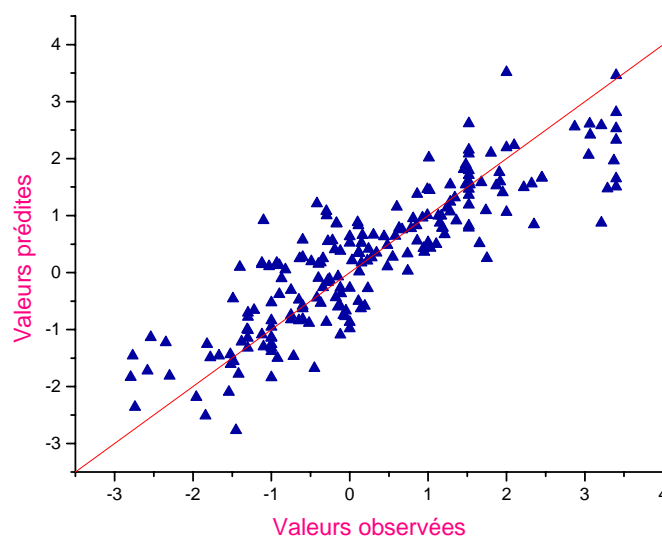


Figure 5 : Distribution des activités observées et prédites par le modèle à vingt variables autour de la droite idéale pour les molécules du lot d'apprentissage.

Sur cette distribution, on constate qu'il y a des points qui sont un peu à l'écart des autres ; ce résultat peut être dû à des molécules dont les propriétés sont mal calculées ou la mesure expérimentale mal effectuée. Nous avons donc reconduit le même protocole en éliminant ces molécules dont nous donnons ci-dessous les structures.

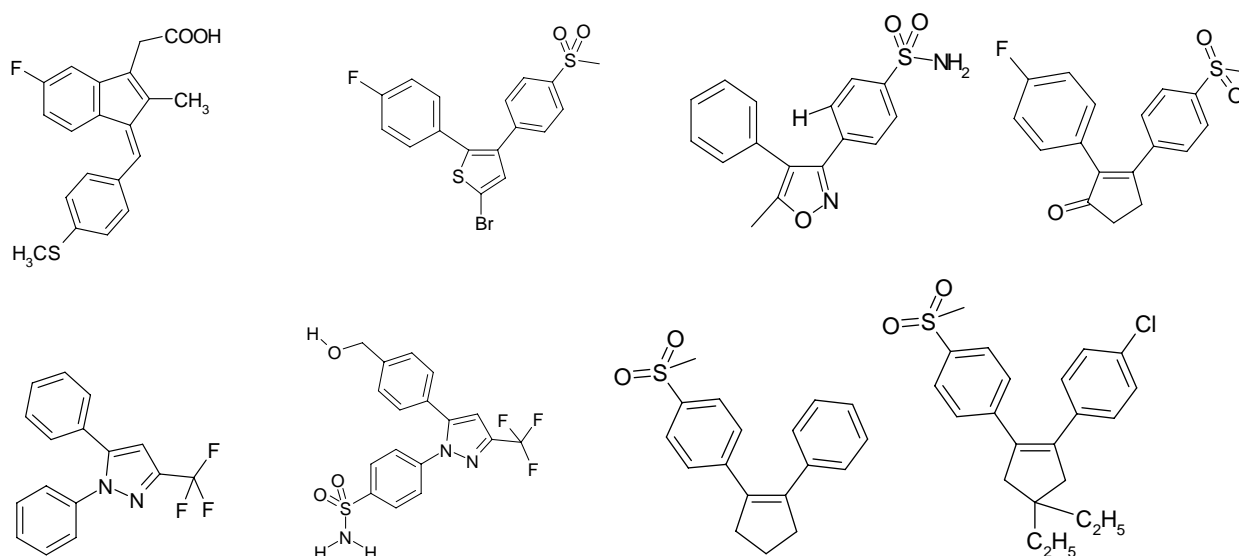


Figure 6 : Structure des molécules écartées du lot d'apprentissage

La régression multilinéaire sur le nouveau jeu d'apprentissage, constitué donc de 196 molécules, conduit à un coefficient de corrélation de $R = 0.917$ et à la distribution de points autour de la droite idéale suivante :

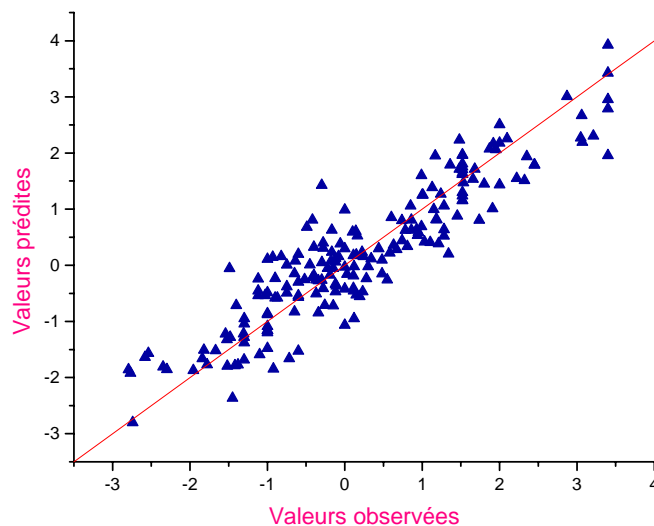
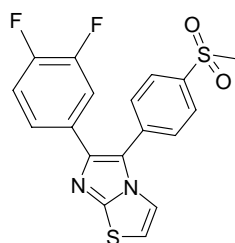


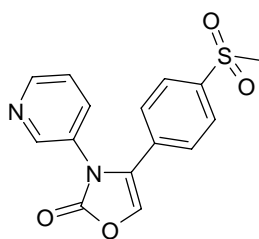
Figure 7 : Distribution des activités observées et prédites par le nouveau modèle à vingt variables autour de la droite idéale pour les molécules du lot d'apprentissage.

- *Validation des modèles*

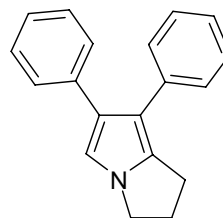
Afin de valider le modèle obtenu, nous l'avons utilisé sur un lot de 13 molécules (fig. 8) appartenant aux mêmes familles que celles du lot d'apprentissage. Nous avons calculé les vecteurs d'autocorrélation en utilisant les mêmes propriétés que celles utilisées dans le lot d'entraînement. A l'aide du programme insert2⁽¹⁰⁾, nous avons remis ces molécules du lot d'essai dans le même repère factoriel que celles du lot d'apprentissage c'est à dire dans la première ACP (figure 9). Ensuite, à l'aide du modèle QSAR obtenu pour le lot d'apprentissage, nous avons prédit les activités des molécules du lot d'essai.



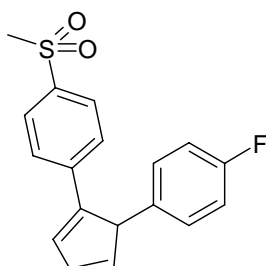
(01)



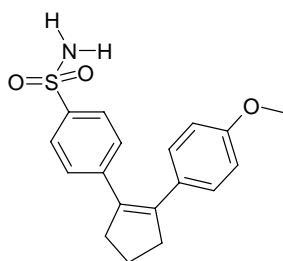
(02)



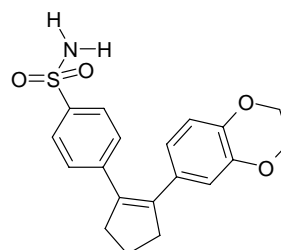
(03)



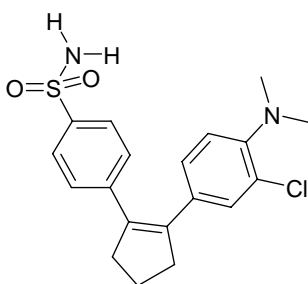
(04)



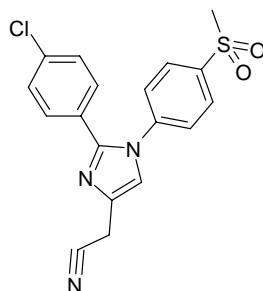
(05)



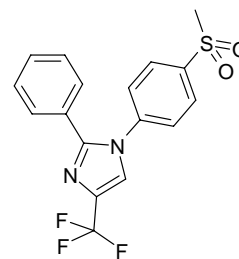
(06)



(07)



(08)



(09)

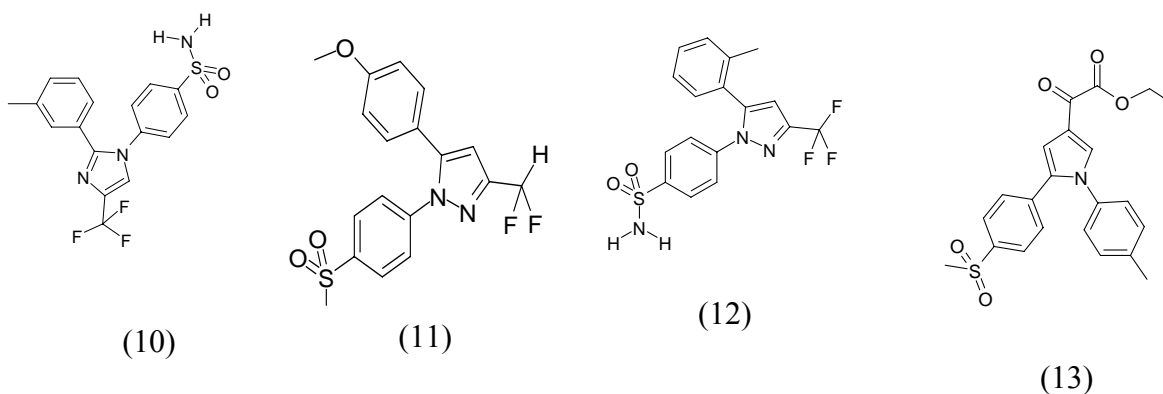


Figure 8 : Structures des molécules du lot d'essai.

- *Résultats et discussion*

Nous présentons ci-dessous la représentation des molécules des deux lots de molécules dans le premier plan factoriel. Nous constatons que la distribution relative au lot d'apprentissage (en bleu) est semblable à celle du lot d'essai (en rouge).

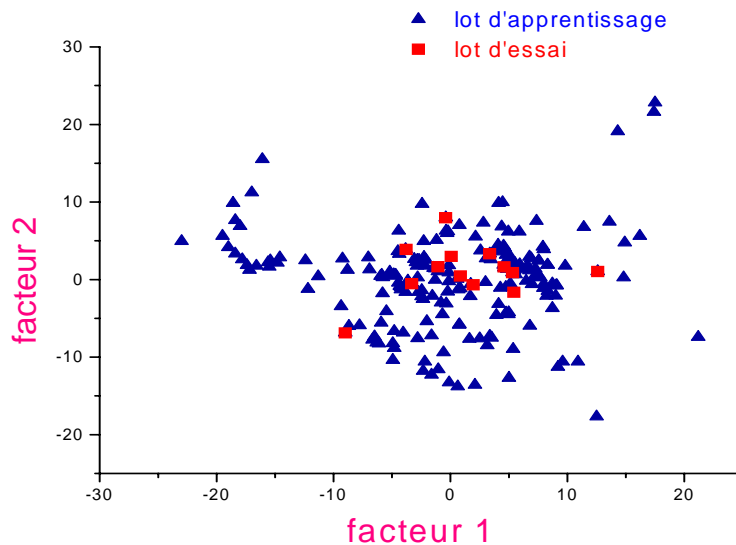


Figure 9: Représentation des molécules des lots d'apprentissage et d'essai dans le premier plan factoriel.

L'application de la régression multilinéaire sur les molécules du lot d'essai en utilisant les mêmes conditions utilisées pour les molécules du lot d'apprentissage donne un coefficient de corrélation : $R=0.916$. Nous portons dans le graphique ci-dessous la distribution des

activités prédites et des activités observées autour de la droite idéale. En rouge sont représentées les activités du lot d'essai et en bleu celles du lot d'apprentissage.

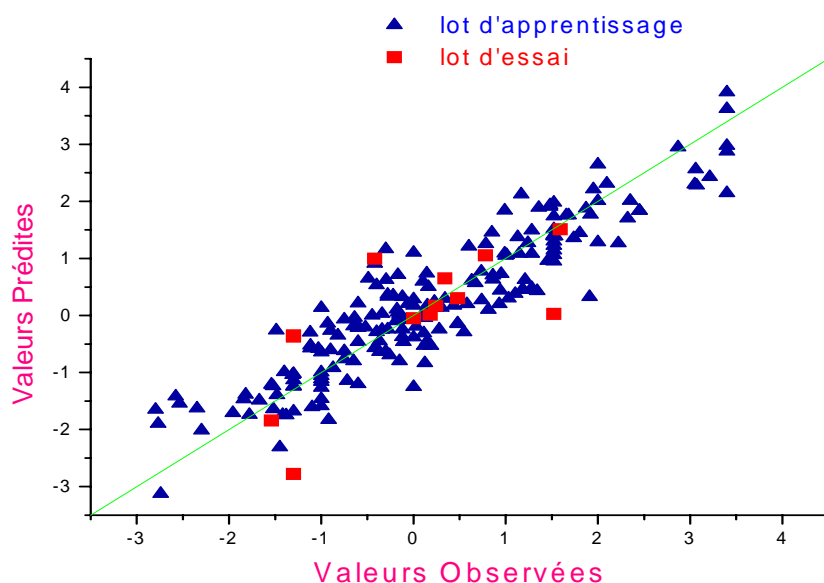


Figure 10 : Distribution des activités observées et prédites par le modèle QSAR autour de la droite idéale pour les molécules des 2 lots.

IV.3) Analyse Discriminante

Cette analyse réalisée à l'aide du programme Anadis2⁽¹²⁾ a pour but de classer qualitativement une molécule d'activité inconnue. Cette technique se basant sur les descripteurs, qui sont ici des vecteurs d'autocorrélation, permet de déterminer ceux qui distinguent le mieux les deux classes de molécules.

Le fichier de données contient donc deux classes selon la valeur de l'activité pour les molécules du lot d'apprentissage. Nous avons mis dans la première classe 'dite active' les molécules dont l'activité est incluse dans l'intervalle [0.001 ; 9.8] et dans la deuxième 'dite peu active' celles dont l'activité est incluse dans l'intervalle [9.9 ; 2511.9]. Nous avons ensuite validé le modèle de l'analyse discriminante obtenu sur le même lot d'essai que précédemment.

- *Résultats et discussions*

En ce qui concerne le lot d'apprentissage, les molécules expérimentalement actives sont classées selon un pourcentage de 78.17% de succès et les molécules expérimentalement

peu actives sont classées selon un pourcentage de 92.42% de succès. Ces pourcentages nous donnent une idée de ce que nous pouvons espérer de ce programme. En effet, les molécules du lot d'essai sont réparties entre les deux classes, les molécules expérimentalement de la première classe sont classées à 70 % de succès tandis que celles qui doivent appartenir à la deuxième classe sont à 100 % bien classées. Nous donnons dans le tableau ci-dessous, le classement des molécules, expérimentalement et après l'application de l'analyse discriminante

ADM = Analyse Discriminante Multifactorielle

numéro de la molécule	avant ADM	après ADM
01	1	2
02	2	2
03	1	1
04	1	1
05	1	1
06	1	1
07	1	1
08	2	2
09	1	2
10	1	1
11	1	2
12	1	1
13	2	2

Tableau 2 : Résultats de l'analyse discriminante sur les molécules du lot d'essai

Avant ADM : correspond au classement défini par l'activité réelle

Après ADM : correspond au classement déterminé par l'analyse discriminante.

Nous donnons les résultats de cette analyse discriminante dans le diagramme à secteurs suivant :

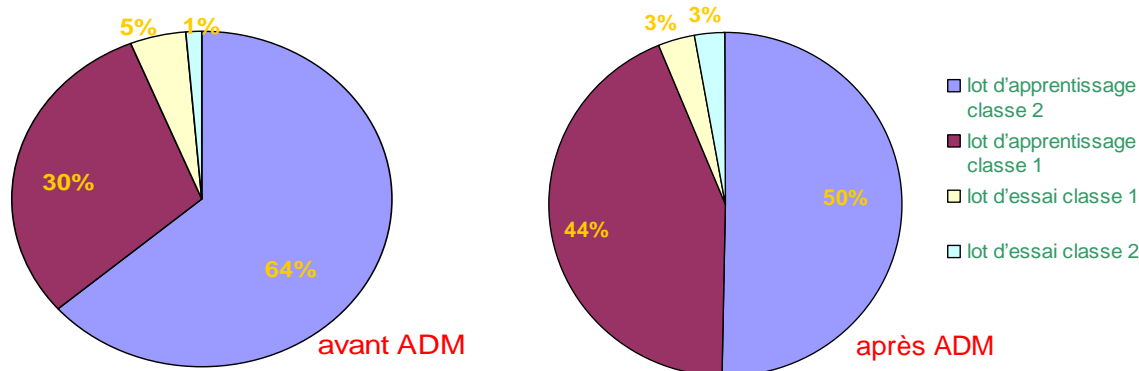


Figure 12 : Représentation de la répartition des molécules avant l'ADM

Figure 13 : Représentation de la répartition des molécules après l'ADM

V) CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons effectué une étude d'autocorrélation 2D sur plusieurs séries de molécules se comportant comme des anti-inflammatoires classiques. Pour cela nous avons utilisé les techniques de l'analyse en composantes principales qui nous a permis de choisir les meilleurs facteurs, issus des vecteurs d'autocorrélations calculés sur la base de huit propriétés atomiques. L'analyse des résultats de cette étude montre que les deux premiers facteurs contiennent plus d'informations sur les structures étudiées que les autres facteurs, cela veut dire qu'il faut s'intéresser à la représentation sur le premier plan factoriel (plan décrit par les deux premiers facteurs ou axes principaux). Par la suite, nous avons effectué une étude de régression multilinéaire pour sept, dix, quinze et vingt variables. Les trois premiers cas conduisent à des coefficients de corrélation moyennement bons mais convaincants. Quant au dernier, il conduit à un modèle statistiquement acceptable sur le plan prédiction puisque le coefficient de corrélation obtenu est excellent ($R = 0.917$). L'application du modèle QSAR obtenu sur un lot d'essai de 13 molécules fournit une bonne prédiction de leur activité anti-inflammatoire. L'avantage de cette étude par rapport à la régression multilinéaire effectuée dans le chapitre précédent est que la prédiction peut se faire sur un grand ensemble de molécules appartenant à des familles chimiques différentes.

La dernière étape de cette étude est l'analyse discriminante. Celle-ci nous a permis de classer les molécules selon des classes d'activités (actives ou peu actives), elle nous renseigne sur l'activité qualitative d'une molécule faisant partie de l'une des familles étudiées. Les résultats obtenus pour le lot d'apprentissage dépendent de la nature de la molécule, c'est à dire que le programme a donné plus de succès pour le classement des molécules faiblement actives que pour celui des molécules actives. Les résultats obtenus pour les molécules du lot d'essai ne contredisent pas ceux obtenus pour le lot d'apprentissage. Ainsi, le modèle obtenu par l'analyse discriminante est plus efficace pour les molécules faiblement actives.

Pour conclure, nous pouvons dire que cette étude a permis l'obtention de modèles prédictifs, aussi bien sur le plan qualitatif que quantitatif, de l'activité anti-inflammatoire d'une nouvelle molécule. De ce fait, les modèles obtenus peuvent servir comme outil potentiel de filtrage d'une base de données dans le cadre du screening virtuel d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] G. Moreau, P. Broto, The Autocorrélation of a Topological Structure: a new Molecular Descriptor. *Nouv. J. Chim.* 4, 359, (1980).
- [1] G. Moreau, P. Broto, Autocorrélation of Molecular Structures, Application to SAR Studies. *Nouv. J. Chim.* 4, 757,(1980).
- [3] K. Asit, Chakraborti and Ramasamy Thilagavathi., Computer–Aided Design of Selective COX–2 Inhibitors: Molecular Docking of Structurally Diverse Cyclooxygenase–2 Inhibitors using FlexX; *Internet Electronic Journal of Molecular Design* **2004**, 3, 704–719
- [4] R. Thilagavathi, K. Asit., Chakraborti, Importance of Alignment in Developing 3-D QSAR Models of 1,5-Diaryl Pyrazoles for Prediction of COX-2 Inhibitory Activity ; *Internet Electronic Journal of Molecular Design* **2003**, 2, 000–000
- [5] R. Gautam, Desiraju1, Bulusu Gopalakrishnan, K. R. Ram Jetti1, Dayam Raveendra, A. R. P. Jagarlapudi, Sarma and Hosahalli S. Subramanya, Three-Dimensional Quantitative Structural Activity Relationship (3D-QSAR) Studies of Some 1,5-Diarylpyrazoles: Analogue Based Design of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors *Molecules* **2000**, 5, 945-955
- [6] M. Murias, N. Handler, T. Erker, K. Pleban, G. Ecker, P. Saiko, T. Szekeres, W. Jäger, Resveratrol analogues as selective cyclooxygenase-2 inhibitors: synthesis and structure–activity relationship; *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 12 (2004) 5571–5578
- [7] M. Biava, G. Cesare Porretta, A. Cappelli, S. Vomero, F. Manetti, M. Botta, L. Sautebin, A. Rossi, F. Makovec, M. Anzini, 1,5-Diarylpyrrole-3-acetic Acids and Esters as Novel Classes of Potent and Highly Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3428-3432.
- [8]] Baurin N., Mozziconacci J.C., Arnoult E., Chavatte P., Marot C., M.Allory L., 2D QSAR Consensus Prediction for High-Throughput Virtual Screening: An Application to COX-2 Inhibition Modeling and Screening of the NCI Database, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, 44, 276-285.
- [9] ISISTM/Draw 2.3., © Copyright, 1990-2000 ; MDL Information Systems, Inc.
- [10] programmes écrits par Gilles Moreau utilisant la librairie mathématique LAPACK.
- [11] c'est une adaptation du programme régression de Legendre <http://www.bio.umontreal.ca/casgrain/fr/telecharger/index.html#Rgressionlinairemultiple>
- [12] C'est une adaptation du programme mda par Murtagh trouvé sur le web : <http://astro.u-strasbg.fr/~fmurtagh/mda-sw/>

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Les travaux présentés dans ce manuscrit consistent en une recherche de relations entre l'activité pharmacologique de séries d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et leurs propriétés structurales et physico-chimiques.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des médicaments utilisés contre l'inflammation et la douleur, leur effet est lié principalement à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines via le blocage de la cyclo-oxygénase (COX) qui existe sous deux formes structurales, appelées COX-1 et COX-2. La COX-1 est une enzyme de régulation constitutive, exprimée dans la majorité des tissus, alors que la COX-2 n'est exprimée, en l'absence de *stimuli* inflammatoires, que dans quelques tissus. Les AINS classiques inhibent aussi bien la forme inductible que la forme constitutive entraînant ainsi des effets indésirables, en particulier gastro-intestinaux. L'identification de ces deux isoenzymes et la caractérisation de leurs rôles ont permis le développement d'AINS sélectifs pour la COX-2 et ainsi l'amélioration de la sécurité gastro-intestinale de cette famille de produits, par comparaison aux AINS classiques.

Dans le premier chapitre, nous avons résumé les résultats de notre recherche bibliographique concernant l'état actuel des connaissances sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens et leurs cibles biologiques. La connaissance de la structure chimique de chacun des sites actifs, se présentant dans les deux enzymes comme un canal hydrophobe, peut aider dans la conception de la structure moléculaire d'un inhibiteur sélectif.

Dans le second chapitre, nous avons présenté, d'une part, les méthodes de la chimie théorique permettant de déterminer des modèles moléculaires et également leurs diverses propriétés structurales et physico-chimiques des séries de molécules étudiées et, d'autre part, les outils théoriques qui nous ont permis d'analyser ces propriétés et de les relier à l'activité pharmacologique.

Le troisième chapitre est consacré à une étude de relations structure activité sur une série de molécules dérivées des 2, 3 diaryl-benzopyranes, tirée de la littérature et inhibant sélectivement l'enzyme COX-2. Nous avons utilisé les méthodes de la chimie théorique pour déterminer un nombre important de propriétés structurales, physico-chimiques et géométriques de ces molécules. A l'aide d'un traitement statistique, nous avons ensuite relié ces descripteurs qui sont au nombre de 209, à l'activité inhibitrice de la COX-2. Cette étude QSAR a conduit à des résultats prédictifs statistiquement satisfaisants. Elle a permis, d'une part, de rationaliser les éléments structuraux, de type quantique et/ou classique, responsables

de l'activité inhibitrice d'une molécule dérivée des benzopyranes et, d'autre part, de proposer des idées quant à la structure d'un meilleur inhibiteur analogue à cette famille.

Les résultats de cette étude ne sont pas en accord complet avec les quelques résultats théoriques disponibles dans la littérature. En effet, notre étude a mis en évidence un nouveau descripteur géométrique (ZXsh) susceptible d'augmenter la sélectivité vis à vis de l'enzyme COX-2.

Dans le quatrième chapitre, nous avons utilisé la technique d'autocorrélation sur plus d'une vingtaine de familles diverses contenant chacune de une à cinquante six molécules. Ces molécules tirées de la littérature présentent une activité inhibitrice sur la COX-2. L'application de cette technique, permettant de calculer des vecteurs d'autocorrélation issus d'une matrice de connectivité, nécessite uniquement la structure 2D de la molécule et son activité. Ces vecteurs sont des entités mathématiques traduisant la façon dont une propriété physique est distribuée sur le graphe moléculaire. Cette technique consiste à appliquer successivement l'analyse en composantes principales (ACP) qui génère des facteurs principaux non corrélés entre eux et ordonnés par ordre de contribution décroissante, la régression multilinéaire qui permet de trouver une relation entre les facteurs principaux issus de l'ACP et l'activité biologique et enfin l'analyse discriminante. Cette dernière permet, selon un crible d'activité choisi, de classer les molécules selon un seuil d'activité en transformant les paramètres quantitatifs mesurés en variables qualitatives. L'autocorrélation a conduit à des résultats statistiquement satisfaisants. En effet, les modèles obtenus et validés, sur un lot d'essai, permettent de prédire aussi bien qualitativement que numériquement l'activité d'une nouvelle molécule analogue aux familles ayant servi dans le lot d'apprentissage.

De ce fait, les modèles obtenus peuvent servir comme outil potentiel de filtrage d'une base de données dans le cadre du screening virtuel d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2.

En conclusion, les recherches réalisées, au cours de ce travail de thèse, ont permis la proposition de modèles de prédiction statistiquement satisfaisants. Cependant, les modèles obtenus ne nous permettent pas d'expliquer l'interaction de ces inhibiteurs avec l'enzyme COX-2. Ils sont donc insuffisants pour guider la conception directe de nouveaux inhibiteurs de la COX-2. Afin de remédier à ces insuffisances et d'aller plus loin dans nos investigations, nous comptons poursuivre ce travail en utilisant des techniques tenant compte de la cible biologique comme le docking moléculaire et la réactivité du site actif. Cette étude sera réalisée au moyen des méthodes hybrides ou mixtes QM/MM qui consistent à traiter, de manière quantique, le ligand et les résidus du site actif de l'enzyme et, de manière classique, le reste de l'enzyme voire son environnement.

ANNEXES

Valeurs des descripteurs calculés dans le chapitre III

	HEAT	DIPO	HOMO	LUMO	FORM	CHA	CHAA	CHAB	CHAC	CHAD	CHAR	QA	QB	QC
B01	-36.34	6.1499	-9.576	-1.017	0.1119	9.2849	1.0020	0.3110	0.8649	0.1126	7.1070	0.0424	-0.311	-0.253
B02	-79.33	3.0950	-9.663	-1.113	0.1719	9.3397	1.0308	0.3138	0.8899	0.1131	7.1052	0.0328	-0.313	-0.251
B03	-78.96	3.1708	-9.608	-0.990	0.1257	9.3611	1.0363	0.3151	0.8665	0.1127	7.1432	0.0179	-0.315	-0.252
B04	-80.03	2.5048	-9.671	-1.094	0.1541	9.3854	1.0655	0.3134	0.8690	0.1132	7.1375	0.0321	-0.313	0.2506
B05	-43.23	2.5936	-9.450	-1.017	0.2331	9.3096	1.0044	0.3134	0.8686	0.1130	7.1232	0.0340	-0.313	-0.250
B06	-38.09	5.7530	-9.371	-1.053	0.2156	9.2975	0.9993	0.3108	0.8883	0.1130	7.0991	0.0373	-0.310	-0.254
B07	174.35	5.9822	-8.242	-2.117	0.4987	11.149	1.4555	0.3273	2.2788	0.1129	7.0879	0.1091	-0.327	-0.646
B08	-47.55	7.4179	-9.222	-1.077	0.3470	9.3535	1.0493	0.3107	0.8881	0.1133	7.1054	0.0343	0.3107	0.2545
B09	-74.34	6.1023	-9.064	-1.017	0.2405	9.6356	1.3644	0.3113	0.8653	0.1125	7.0946	0.0410	-0.311	-0.254
B10	-45.90	2.7098	-9.559	-1.020	0.1240	9.4058	1.0991	0.3132	0.4030	0.1126	7.1271	0.0389	-0.313	-0.251
B11	-17.21	2.9662	-8.961	-1.017	0.2266	9.7471	1.4451	0.3103	0.8886	0.1127	7.1031	0.0375	-0.310	-0.252
B12	34.219	1.5927	-8.830	-1.899	0.1007	8.6702	1.0013	0.1411	0.8693	0.1147	6.6585	0.0483	-0.141	-0.250
B13	-8.983	8.5190	-8.903	-1.975	0.1609	8.6936	1.0323	0.1353	0.8675	0.1152	6.6585	0.0455	-0.135	-0.253
B14	-7.889	6.3142	-8.854	-1.891	0.1200	8.7183	1.0351	0.1380	0.8700	0.1148	6.6752	0.0313	-0.138	-0.252
B15	22.952	2.9763	-8.928	-2.005	0.3032	8.7366	1.0503	0.1389	0.8911	0.1153	6.6563	0.0407	-0.139	-0.251
B16	-3.592	6.7426	-8.762	-1.864	0.2135	9.0032	1.3647	0.1371	0.8660	0.1145	6.6354	0.0507	-0.137	-0.253
B17	-38.09	1.8155	-9.565	-1.066	0.1059	9.0138	1.0029	0.3126	0.6501	0.1125	7.0482	0.0403	-0.312	-0.256
B18	-81.68	2.6207	-9.657	-1.113	0.1662	9.0532	1.0290	0.3132	0.6513	0.1131	7.0597	0.0338	-0.313	-0.255
B19	-80.62	4.4442	-9.597	-1.047	0.1287	9.0680	1.0329	0.3132	0.6508	0.1126	7.0711	0.0211	-0.313	-0.257
B20	-76.03	4.6804	-9.105	-1.050	0.2417	9.4043	1.4046	0.3124	0.6512	0.1124	7.0361	0.0401	-0.312	-0.258
B21	-100.3	5.2005	-9.018	-1.077	0.2665	9.7374	1.3609	0.3117	0.6516	0.1128	7.0532	-0.070	-0.311	-0.247
B22	-28.53	5.2185	-9.652	-1.123	0.1093	9.2048	0.9014	0.3127	0.8899	0.1132	7.1008	0.0278	-0.312	-0.252
B23	-69.87	2.5551	-9.469	-1.053	0.2237	9.6033	1.3069	0.3148	0.8698	0.1130	7.1118	0.0235	-0.314	-0.250
B24	-71.76	2.0410	-9.717	-1.104	0.0836	9.1140	0.9067	0.3081	0.8724	0.0856	7.0268	0.0265	-0.308	-0.249
B25	-12.35	2.5364	-8.914	-1.066	0.2865	9.9433	1.6571	0.3085	0.8688	0.1129	7.1089	-0.010	-0.308	-0.250
B26	-38.09	5.7530	-8.525	-1.034	0.3129	9.4808	1.4780	0.3111	0.6519	0.1128	7.0430	0.0384	-0.311	-0.259

	EI	QO	QR	LogP	HMLM	POLV	ANIV	MOWE	OVAL	COSU	COVO	MOAR	MORE	PIEb
B01	-213.9	-0.098	0.5222	3.3200	8.5582	28.403	58.530	376.43	1.5654	608.27	292.16	333.32	104.73	727.78
B02	-214.3	-0.093	0.5328	3.6900	8.5500	20.522	39.112	394.42	1.5735	613.20	293.10	336.76	104.95	725.11
B03	-214.3	-0.091	0.0301	3.6900	8.6180	51.474	112.58	394.42	1.5677	612.02	296.06	336.77	104.95	725.11
B04	-214.5	-0.092	0.5317	3.6900	8.5772	35.879	48.169	394.42	1.5727	615.55	296.03	337.82	104.95	725.11
B05	-213.2	-0.092	0.5300	3.8000	8.4330	34.529	75.038	410.88	1.5866	632.23	306.37	348.70	109.54	746.47
B06	-224.0	-0.097	0.5277	3.8700	8.3187	41.220	84.440	410.88	1.5841	629.39	304.20	346.50	109.54	746.47
B07	-202.8	-0.102	0.8647	4.2800	6.1254	11.366	7.8923	445.32	1.5758	642.57	320.62	356.99	114.34	765.17
B08	-212.4	-0.096	0.5310	4.2800	8.1445	35.316	60.033	445.32	1.5972	648.86	317.73	359.65	114.34	765.17
B09	-230.1	-0.098	0.5246	3.0200	8.0466	26.209	48.098	406.46	1.6082	653.64	315.65	360.54	111.19	751.43
B10	-226.3	-0.094	0.6683	3.5300	8.5391	32.397	57.637	390.46	1.5620	620.58	307.95	344.48	109.77	739.38
B11	-247.2	-0.094	0.5251	3.9500	7.9432	38.683	22.961	426.49	1.5926	658.87	330.01	367.81	121.18	798.68
B12	-211.2	-0.077	0.3437	4.0600	6.9309	38.453	87.294	392.50	1.5577	616.76	304.70	341.10	112.72	768.26
B13	-211.6	-0.081	0.3431	4.4300	6.9281	29.869	64.523	410.49	1.5637	623.35	308.07	344.95	112.94	765.59
B14	-211.5	-0.080	0.3596	4.4300	6.9636	35.175	69.622	410.49	1.5590	619.89	308.28	344.07	112.94	765.59
B15	-209.6	-0.077	0.3495	5.0200	6.9227	50.381	54.595	461.39	1.5878	656.11	328.45	365.53	122.33	805.65
B16	-227.3	-0.082	0.3406	3.7300	6.8982	57.445	153.12	422.53	1.5997	661.84	328.05	367.99	119.19	791.92
B17	-209.2	-0.095	0.5286	3.1200	8.4989	32.451	58.484	377.42	1.5620	594.23	280.82	323.92	104.54	746.94
B18	-209.7	-0.094	0.5341	3.5100	8.5445	26.941	43.834	395.41	1.5700	600.40	283.42	327.61	104.76	744.27
B19	-209.6	-0.094	0.5495	3.5100	8.5500	19.170	28.301	395.41	1.5630	597.10	283.81	326.44	104.76	744.27
B20	-225.4	-0.097	0.5309	3.9400	8.0547	19.066	39.357	407.45	1.6044	662.43	325.98	367.52	119.89	804.40
B21	-224.5	-0.096	0.5318	2.7500	9.9405	13.569	20.576	421.43	1.5956	632.74	301.01	346.58	110.31	793.35
B22	-208.8	-0.095	0.5366	2.3100	8.5287	17.641	11.227	377.42	1.5602	598.69	284.90	326.69	102.57	733.22
B23	-225.1	-0.092	0.5418	2.4300	8.4166	36.088	74.065	407.45	1.6098	651.36	311.31	357.59	109.35	756.87
B24	-209.2	-0.089	0.5310	2.6900	8.6126	43.054	95.587	395.41	1.5668	607.15	291.04	332.76	102.79	730.54
B25	-230.6	-0.092	0.5669	3.9400	7.8479	45.681	75.702	432.52	1.6044	662.41	325.96	367.50	119.89	804.40
B26	-224.0	-0.095	0.5316	3.6100	7.4915	19.271	37.116	423.51	1.6056	653.36	316.11	360.33	117.45	791.80

	PMIX	PMIY	PMIZ	forn	Vol	VolI	SDHO	PoVa	SAPO	SPHL	SDEL	ASP	Ee	Ei
B01	1812.7	4773.9	6143.5	-24441	335.07	201.80	-5.893	5.7786	-160.0	-0.0006	-220.8	0.3640	-0.1202	9.5759
B02	2354.3	4804.2	6712.8	-25347	339.19	204.28	-5.632	10.527	-160.0	-2822	-226.3	0.2990	-0.1290	9.6629
B03	1960.8	4904.5	6229.3	-25149	351.72	211.82	-5.664	6.4211	-159.9	-1117	-226.9	0.3320	-0.1308	9.6085
B04	2202.8	4876.4	6470.2	-25866	352.44	212.26	-5.627	9.1674	-159.9	-2330	-226.3	0.3050	-0.1295	9.6711
B05	2864.9	4846.9	7256.7	-26545	362.27	218.18	-5.756	10.880	-160.9	-0014	-229.4	0.2590	-0.1282	9.4507
B06	2700.6	4923.6	6915.9	-28071	355.30	213.98	-5.807	9.9063	-161.0	-0004	-230.1	0.2440	-0.1352	9.3718
B07	3299.2	5062.0	7476.3	-38103	338.15	203.65	-6.605	19.563	-161.2	-0285	-244.8	0.2020	-0.1441	8.2425
B08	3700.6	5010.9	7906.7	-29694	367.34	221.23	-5.900	12.317	-161.7	-0008	-240.4	0.1960	-0.1371	9.2221
B09	2881.3	4826.2	7224.2	-27211	339.45	204.43	-6.009	10.415	-170.5	-0016	-239.0	0.2540	-0.1367	9.0643
B10	1942.6	4898.6	6223.0	-25439	362.39	218.25	-5.694	10.211	-168.4	-1580	-229.9	0.3350	-0.1299	9.5595
B11	2831.1	5118.9	6912.8	-31016	379.86	228.77	-6.074	9.0235	-186.1	-0048	-250.0	0.2260	-0.1480	8.9609
B12	1814.7	5083.2	6447.7	-22854	349.23	210.32	-6.162	10.875	-163.0	-0001	-222.0	0.3800	-0.1193	8.8303
B13	2398.8	5086.9	7034.1	-25056	334.67	201.56	-6.112	11.201	-162.5	-0001	-229.2	0.3030	-0.1281	8.9037
B14	2023.1	5190.7	6567.8	-24855	344.06	207.21	-6.148	8.5488	-162.5	-0002	-229.8	0.3410	-0.1300	8.8548
B15	3623.1	5331.1	8130.5	-29342	378.30	227.83	-6.095	12.381	-164.3	-0006	-242.1	0.2050	-0.1363	8.9282
B16	2871.9	5130.3	7517.2	-26670	353.96	213.17	-6.212	11.791	-173.1	-0001	-241.6	0.2680	-0.1359	8.7622
B17	1771.5	4828.7	6154.3	-23278	338.95	204.13	-5.689	9.2239	-157.3	-1601	-220.1	0.3730	-0.1203	9.5650
B18	2322.9	4845.7	6717.4	-25242	346.90	208.92	-5.635	8.9559	-156.8	-1419	-226.8	0.3060	-0.1291	9.6575
B19	1998.1	4926.7	6290.1	-25392	325.50	196.03	-5.671	6.7176	-156.8	-0914	-227.6	0.3320	-0.1309	9.5976
B20	3273.4	4940.6	7579.9	-27249	345.33	208.00	-5.977	10.847	-167.4	-0013	-239.3	0.2260	-0.1368	9.1051
B21	3115.9	4900.2	7421.9	-28170	340.00	204.77	-6.035	9.9413	-166.8	-0011	-242.9	0.2370	-0.	

Annexe 1

	RI0	CHds	ZXSR	RPCS	KHI0	KFI	BI	XYSh	YZSh	ZXSh	XYSR	YZSR	Vm	W
B01	19.018	3.0000	0.6968	0.4628	15.363	4.1823	1.9191	97.881	60.181	72.741	0.5180	0.7253	333.46	1744.0
B02	19.888	3.0000	0.6934	0.6289	15.664	4.3726	1.9182	100.08	60.021	73.921	0.5084	0.7120	338.58	1939.0
B03	19.888	3.0000	0.6506	0.2404	15.664	4.3726	1.9520	96.781	61.721	75.661	0.5053	0.6870	338.47	1897.0
B04	19.888	3.0000	0.6559	0.4595	15.664	4.3726	1.9343	95.361	61.301	74.701	0.5050	0.7133	338.47	1918.0
B05	19.888	3.0000	0.6737	0.4927	16.419	4.5892	1.9182	100.86	62.061	72.601	0.5076	0.7442	346.44	1939.0
B06	19.888	3.0000	0.6419	2.3209	16.419	4.5892	1.9343	100.16	64.741	75.381	0.5320	0.7015	346.15	1918.0
B07	20.758	3.0000	0.6278	0.2516	17.476	5.0040	1.9559	102.56	67.681	76.381	0.5065	0.6488	359.09	2096.0
B08	20.758	3.0000	0.6358	0.2991	17.476	5.0040	1.9397	103.06	68.401	75.161	0.5294	0.7011	359.11	2116.0
B09	20.595	6.0000	0.6892	0.4343	16.694	4.8368	1.9000	104.86	67.221	72.441	0.5037	0.7229	358.09	2162.0
B10	19.888	6.0000	0.6152	2.9867	16.286	4.4142	1.9520	98.622	63.921	78.061	0.5152	0.6524	349.00	1897.0
B11	21.587	3.0000	0.5569	0.1625	17.518	4.5035	1.7897	103.16	73.661	82.301	0.5203	0.6109	378.81	2462.0
B12	19.018	0.0000	0.6935	0.0000	16.179	4.4350	1.9191	99.622	58.981	72.981	0.5236	0.7211	342.96	1744.0
B13	19.888	0.0000	0.7004	0.6387	16.480	4.6259	1.9182	101.34	61.881	73.021	0.5147	0.7175	348.12	1939.0
B14	19.888	0.0000	0.6714	4.5374	16.480	4.6259	1.9520	99.322	61.821	76.081	0.5171	0.6770	348.16	1897.0
B15	20.758	0.0000	0.6353	2.4700	18.293	5.2725	1.9397	104.12	65.461	77.701	0.5284	0.6827	368.20	2116.0
B16	20.595	0.0000	0.6902	0.0000	17.510	5.1023	1.9000	107.02	66.841	73.001	0.5048	0.7071	367.68	2162.0
B17	19.018	2.0000	0.7019	2.6936	14.940	4.1587	1.9191	95.321	59.521	71.841	0.5208	0.7324	328.63	1744.0
B18	19.888	2.0000	0.7007	2.3808	15.241	4.3489	1.9182	97.001	60.781	72.061	0.5141	0.7307	333.95	1939.0
B19	19.888	2.0000	0.6684	2.3007	15.241	4.3489	1.9520	94.861	62.001	74.061	0.5115	0.6774	353.65	1897.0
B20	20.595	5.0000	0.7126	2.0438	16.271	4.8119	1.9000	110.58	63.721	69.201	0.5315	0.7437	368.79	2315.0
B21	20.880	4.0000	0.6738	1.9433	16.309	4.3146	1.7031	102.48	66.261	72.981	0.5068	0.6951	351.94	2315.0
B22	19.018	7.0000	0.6792	0.5006	15.233	4.1410	1.9034	95.501	59.341	73.821	0.5053	0.7036	325.33	1744.0
B23	20.595	9.0000	0.6634	0.3664	16.564	4.7934	1.8853	102.82	64.761	73.161	0.4912	0.7182	350.09	2162.0
B24	19.888	7.0000	0.6703	0.8469	15.533	4.3312	1.9083	97.161	56.620	74.361	0.5096	0.7300	330.52	1927.0
B25	20.880	4.0000	0.6266	0.6768	17.588	4.4314	1.6775	104.72	70.201	73.801	0.5052	0.7372	368.79	2315.0
B26	20.595	5.0000	0.6865	2.4841	17.088	5.0575	1.9000	104.28	69.701	71.501	0.4974	0.7430	363.27	2162.0

	MSA	Qmax	Qmin	PP	NF	NA	NC	NH	NO	NCI	TMSA	nenS	xnaS	PNS3
B01	369.40	0.0531	-1.677	0.2208	0.0000	43.000	22.000	16.000	4.0000	0.0000	650.58	173.60	173.60	-13.97
B02	375.32	0.0575	-1.675	0.2250	1.0000	43.000	22.000	15.000	4.0000	0.0000	658.45	173.58	173.58	-20.43
B03	375.08	0.0616	-1.669	0.2285	1.0000	43.000	22.000	15.000	4.0000	0.0000	662.90	173.60	173.60	-17.96
B04	378.80	0.0583	-1.674	0.2257	1.0000	43.000	22.000	15.000	4.0000	0.0000	657.07	173.60	173.60	-20.61
B05	382.60	0.0534	-1.676	0.2210	0.0000	43.000	22.000	15.000	4.0000	1.0000	681.36	173.62	173.62	-20.04
B06	382.24	0.0536	-1.675	0.2211	0.0000	43.000	22.000	15.000	4.0000	1.0000	661.39	173.56	173.56	-20.55
B07	389.73	0.0548	-1.670	0.2218	0.0000	43.000	22.000	14.000	4.0000	2.0000	687.32	173.59	173.59	-23.43
B08	391.89	0.0539	-1.674	0.2213	0.0000	43.000	22.000	14.000	4.0000	2.0000	692.76	173.54	173.54	-25.13
B09	390.89	0.0534	-1.814	0.2347	0.0000	47.000	23.000	18.000	5.0000	0.0000	699.98	173.60	173.60	-15.88
B10	380.92	0.0532	-1.676	0.2208	0.0000	46.000	23.000	18.000	4.0000	0.0000	666.69	173.64	173.64	-13.68
B11	395.69	0.0533	-1.676	0.2209	0.0000	49.000	26.000	18.000	4.0000	0.0000	701.19	173.65	173.65	-14.66
B12	377.68	0.0331	-1.701	0.2032	0.0000	43.000	22.000	16.000	3.0000	0.0000	654.57	173.60	283.28	-11.50
B13	382.84	0.0573	-1.699	0.2273	1.0000	43.000	22.000	15.000	3.0000	0.0000	672.80	173.50	283.02	-18.02
B14	382.40	0.0606	-1.693	0.2299	1.0000	43.000	22.000	15.000	3.0000	0.0000	668.88	173.56	283.15	-15.60
B15	398.21	0.0496	-1.698	0.2194	0.0000	43.000	22.000	14.000	3.0000	2.0000	710.55	173.54	283.18	-22.93
B16	400.73	0.0333	-1.814	0.2148	0.0000	47.000	23.000	18.000	4.0000	0.0000	702.80	173.55	283.10	-13.65
B17	367.20	0.0635	-1.676	0.2311	0.0000	42.000	21.000	15.000	4.0000	0.0000	648.36	175.04	175.04	-13.48
B18	369.40	0.0635	-1.675	0.2310	1.0000	42.000	21.000	14.000	4.0000	0.0000	659.19	175.01	175.01	-20.13
B19	369.32	0.0635	-1.668	0.2303	1.0000	42.000	21.000	14.000	4.0000	0.0000	653.66	175.01	175.01	-17.75
B20	395.45	0.0544	-1.672	0.2216	0.0000	46.000	24.000	16.000	4.0000	0.0000	707.01	173.65	265.07	-16.31
B21	384.36	0.0635	-1.674	0.2309	0.0000	45.000	22.000	15.000	6.0000	0.0000	679.22	174.98	174.98	-20.23
B22	364.32	0.0538	-1.674	0.2212	0.0000	42.000	21.000	15.000	4.0000	0.0000	646.45	173.60	173.60	-15.85
B23	387.13	0.0541	-1.730	0.2271	0.0000	46.000	22.000	17.000	5.0000	0.0000	694.05	173.60	173.60	-16.98
B24	373.40	0.0619	-1.657	0.2277	1.0000	42.000	21.000	14.000	4.0000	0.0000	660.03	173.56	173.56	-21.39
B25	395.45	0.0544	-1.672	0.2216	0.0000	46.000	24.000	16.000	4.0000	0.0000	707.01	173.65	265.07	-14.43
B26	391.33	0.0635	-1.676	0.2311	0.0000	46.000	22.000	17.000	4.0000	0.0000	717.89	174.99	272.76	-15.38

	RPCG	RNCG	NOEL	FHFa	NOEa	MNRO	MERC	TPMD	THMD	MNEP	MXEP	TEHa	neaS	xerS
B01	0.0863	0.2724	67.000	-0.841	1.5581	0.0151	0.0255	4.9970	1.1680	0.7463	1.8921	359.83	39.461	39.461
B02	0.0817	0.2379	70.000	-1.840	1.6279	0.0144	0.0238	2.5240	0.7810	0.7456	1.9832	364.97	39.446	39.446
B03	0.0859	0.2325	70.000	-1.832	1.6279	0.0147	0.0289	2.3630	0.9010	0.7442	1.9296	370.09	39.459	39.459
B04	0.0821	0.2356	70.000	-1.857	1.6279	0.0145	0.0270	1.9340	0.8600	0.7456	1.9457	357.92	39.458	39.458
B05	0.0817	0.2563	70.000	-1.001	1.6279	0.0201	0.0290	1.7340	0.8630	0.7456	1.9892	378.64	39.468	39.468
B06	0.0814	0.2542	70.000	-0.977	1.6279	0.0202	0.0245	5.2200	1.3580	0.7464	1.9770	372.03	39.440	39.440
B07	0.0751	0.2288	73.000	-1.119	1.6977	0.0201	0.0246	5.3470	1.4040	0.7459	1.9888	394.92	39.454	39.454
B08	0.0744	0.2311	73.000	-1.102	1.6977	1.6977	0.0247	5.2890	1.8950	0.7465	1.9882	390.91	39.431	39.431
B09	0.0720	0.2447	73.000	-1.578	1.5532	0.0154	0.0286	4.8760	1.1880	0.7462	1.8922	366.71	39.459	39.459
B10	0.0832	0.2623	70.000	-0.994	1.5217	0.0106	0.0248	1.8720	0.8320	0.7457	1.8922	354.52	39.479	39.479
B11	0.0808	0.2538	76.000	-0.347	1.5510	0.0185	0.0227	2.0500	0.8350	0.7471	1.8920	343.90	39.480	39.480
B12	0.0609	0.3130	67.000	0.7993	1.5581	0.0914	0.0394	1.6370	0.3660	0.8396	1.9473	365.17	39.459	105.39
B13	0.0913	0.2705	70.000	-0.204	1.6279	0.0901	0.0396	6.5830	1.9960	0.8357	1.9831	376.15	39.411	105.17
B14	0.0945	0.2639	70.000	-0.179	1.6279	0.0915	0.0396	4.5310	1.8550	0.8361	1.9468	374.97	39.443	105.28
B15	0.0766	0.2623	73.000	0.5373	1.6977	0.0882	0.0391	1.8120	1.1920	0.8372	1.9884	395.91	39.429	105.30
B16	0.0499	0.2717	73.000	-0.073	1.5532	0.0325	0.0394	4.8290	1.9340	0.8361	1.9475	371.57	39.436	105.24
B17	0.0941	0.2484	67.000	-0.910	1.5952	0.0150	0.0267	2.0780	0.3540	0.7458	1.8913	363.50	40.084	40.084
B18	0.0832	0.2194	70.000	-1.947	1.6667	0.0143	0.0273	2.8080	0.3300	0.7457	1.9832	374.95	40.070	40.070
B19	0.0817	0.2147	70.000	-1.922	1.6667	0.0148	0.0282	4.2910	0.5090					

Annexe 1

	MSSO	MSPO	MPPO	MNVS	MXVS	AVS	MNVO	MXVO	AVO	MBOO	ABOO	MNVC	xseS	nnaO
B01	0.9789	0.0237	0.9025	3.8746	3.8746	3.8746	1.4963	2.2902	1.8404	1.8767	1.0776	3.8388	-134.1	465.86
B02	0.9772	0.0238	0.8999	3.8741	3.8741	3.8741	1.4987	2.2961	1.8434	1.8741	1.0788	3.8392	-134.1	465.52
B03	0.9787	0.0237	0.8998	3.8746	3.8746	3.8746	1.4959	2.2982	1.8418	1.8740	1.0784	3.8386	-134.1	465.41
B04	0.9785	0.0236	0.9003	3.8745	3.8745	3.8745	1.4965	2.2974	1.8420	1.8746	1.0784	3.8380	-134.1	465.43
B05	0.9785	0.0236	0.9004	3.8745	3.8745	3.8745	1.4965	2.2965	1.8416	1.8746	1.0781	3.8382	-134.1	465.45
B06	0.9775	0.0237	0.9025	3.8741	3.8741	3.8741	1.4985	2.2922	1.8433	1.8767	1.0788	3.8396	-134.1	465.77
B07	0.9788	0.0240	0.9029	3.8745	3.8745	3.8745	1.4967	2.2947	1.8421	1.8772	1.0787	3.8384	-134.1	465.69
B08	0.9775	0.0238	0.9024	3.8741	3.8741	3.8741	1.4990	2.2933	1.8441	1.8767	1.0792	3.8392	-134.1	465.72
B09	0.9789	0.0275	0.9024	3.8746	3.8746	3.8746	1.4959	2.2898	1.9032	1.8766	1.0608	3.8388	-134.1	465.85
B10	0.9830	0.0240	0.9001	3.8746	3.8746	3.8746	1.4954	2.2940	1.8404	1.8742	1.0775	3.8389	-134.1	465.61
B11	0.9774	0.0240	0.9027	3.8743	3.8743	3.8743	1.4966	2.2944	1.8428	1.8769	1.0786	3.8406	-134.2	465.61
B12	0.9786	0.0217	0.7541	1.9536	3.8745	2.9140	1.4969	2.3293	1.7745	1.2010	0.9238	3.8383	-177.9	464.35
B13	0.9788	0.0218	0.7559	1.9568	3.8743	2.9156	1.4995	2.3259	1.7752	1.2030	0.9241	3.8373	-177.8	464.60
B14	0.9787	0.0218	0.7549	1.9555	3.8744	2.9149	1.4973	2.3274	1.7746	1.2023	0.9239	3.8381	-177.8	464.53
B15	0.9770	0.0220	0.7486	1.9540	3.8740	2.9140	1.5009	2.3310	1.7786	1.2036	0.9254	3.8385	-177.9	464.31
B16	0.9789	0.0276	0.7597	1.9568	3.8745	2.9157	1.4975	2.3239	1.8690	1.2018	0.9482	3.8383	-177.8	464.68
B17	0.9742	0.0237	0.9011	3.8701	3.8701	3.8701	1.5047	2.2931	1.8450	1.8753	0.8303	3.8570	-135.0	465.65
B18	0.9742	0.0237	0.9005	3.8700	3.8700	3.8700	1.5059	2.2952	1.8459	1.8747	0.8307	3.8563	-134.9	465.55
B19	0.9742	0.0237	0.9014	3.8701	3.8701	3.8701	1.5049	2.2953	1.8460	1.8756	0.8308	3.8570	-134.9	465.58
B20	0.9785	0.0240	0.9057	2.3439	3.8746	3.1093	1.4954	2.2991	1.8430	1.8800	1.0793	3.8392	-173.3	465.42
B21	0.9742	0.0237	0.9018	3.8701	3.8701	3.8701	1.5059	2.2927	1.9377	1.8761	0.8839	3.8568	-134.9	465.71
B22	0.9773	0.0239	0.9008	3.8741	3.8741	3.8741	1.4974	2.2941	1.8433	1.8751	1.0788	3.8395	-134.1	465.68
B23	0.9786	0.0284	0.8988	3.8745	3.8745	3.8745	1.4961	2.2973	1.9088	1.8730	1.0615	3.8380	-134.1	465.41
B24	0.9785	0.0238	0.9048	3.8743	3.8743	3.8743	1.4969	2.2991	1.8440	1.8791	1.0796	3.8373	-134.1	465.21
B25	0.9785	0.0240	0.9057	2.3439	3.8746	3.1093	1.4954	2.2991	1.8430	1.8800	1.0793	3.8392	-173.4	465.42
B26	0.9825	0.0238	0.9021	2.1291	3.8701	2.9996	1.5052	2.2924	1.8459	1.8763	0.8307	3.8569	-175.3	465.72

	MXVC	AVC	MBOC	ABOC	MVH	MXVH	AVH	MBOH	ABOH	TtHC	TtCa	TtEO	nerO	xerO
B01	3.9625	3.9396	1.8767	0.9968	0.9844	0.9902	0.9875	0.9796	0.9656	91.603	2.1303	174.31	186.82	235.70
B02	3.9626	3.9378	1.8741	0.9956	0.9836	0.9901	0.9866	0.9779	0.9636	93.630	2.1775	173.62	186.54	235.79
B03	3.9626	3.9375	1.8740	0.9960	0.9838	0.9901	0.9868	0.9794	0.9651	93.999	2.1860	175.99	186.44	235.78
B04	3.9626	3.9376	1.8746	0.9959	0.9838	0.9899	0.9865	0.9792	0.9647	92.099	2.1418	171.27	186.46	235.75
B05	3.9626	3.9384	1.8746	0.9962	0.9838	0.9900	0.9867	0.9793	0.9647	95.336	2.2171	182.93	186.48	235.74
B06	3.9626	3.9386	1.8767	0.9960	0.9835	0.9902	0.9869	0.9782	0.9638	94.932	2.2077	176.92	186.75	235.79
B07	3.9625	3.9373	1.8772	0.9957	0.9828	0.9902	0.9862	0.9795	0.9640	98.987	2.3020	184.64	186.69	235.73
B08	3.9626	3.9378	1.8767	0.9956	0.9834	0.9902	0.9867	0.9782	0.9636	98.625	2.2936	184.34	186.71	235.78
B09	3.9625	3.9381	1.8766	0.9945	0.9844	0.9992	0.9889	0.9796	0.9669	100.91	2.1471	189.54	186.81	235.76
B10	3.9754	3.9409	1.8742	0.9952	0.9833	0.9981	0.9889	0.9850	0.9664	97.054	2.1099	176.58	186.61	235.78
B11	3.9651	3.9428	1.8769	1.0373	0.9839	0.9899	0.9874	0.9781	0.9638	102.71	2.0963	180.00	186.62	235.87
B12	3.9623	3.9418	1.6973	1.0305	0.9786	0.9900	0.9869	0.9793	0.9646	92.641	2.1545	176.18	185.61	235.72
B13	3.9623	3.9399	1.6992	1.0296	0.9785	0.9901	0.9861	0.9795	0.9637	95.078	2.2111	180.24	185.82	235.63
B14	3.9623	3.9398	1.6981	1.0297	0.9785	0.9901	0.9862	0.9794	0.9641	95.026	2.2099	177.46	185.77	235.73
B15	3.9622	3.9399	1.6936	1.0292	0.9785	0.9901	0.9860	0.9777	0.9623	99.674	2.3180	185.17	185.58	235.69
B16	3.9623	3.9402	1.7026	1.0257	0.9785	0.9992	0.9885	0.9796	0.9661	101.95	2.1692	192.32	185.88	235.71
B17	3.9624	3.9430	1.8753	1.0034	0.9840	0.9903	0.9874	0.9663	0.9631	90.918	2.1647	171.15	186.65	235.98
B18	3.9624	3.9409	1.8747	1.0024	0.9839	0.9902	0.9865	0.9660	0.9620	93.361	2.2229	175.46	186.56	235.95
B19	3.9625	3.9409	1.8756	1.0026	0.9837	0.9903	0.9867	0.9661	0.9625	93.309	2.2216	172.64	186.59	235.99
B20	3.9625	3.9394	1.8800	1.0437	0.9837	0.9899	0.9868	0.9792	0.9646	100.92	2.1940	186.02	186.46	235.78
B21	3.9624	3.9377	1.8761	0.9985	0.9842	0.9975	0.9879	0.9661	0.9620	99.277	2.2062	181.70	186.70	235.95
B22	3.9626	3.9369	1.8751	0.9964	0.9838	0.9900	0.9866	0.9780	0.9627	90.375	2.1518	168.18	186.68	235.87
B23	3.9626	3.9348	1.8730	1.0105	0.9829	0.9988	0.9885	0.9807	0.9667	100.23	2.1790	189.08	186.44	235.76
B24	3.9625	3.9357	1.8791	1.0137	0.9794	0.9899	0.9857	0.9792	0.9628	93.338	2.2223	177.85	186.27	235.77
B25	3.9625	3.9394	1.8800	1.0437	0.9837	0.9899	0.9868	0.9792	0.9646	100.92	2.1940	186.02	186.46	235.78
B26	3.9686	3.9436	1.8763	1.0012	0.9842	0.9954	0.9882	0.9842	0.9653	102.28	2.2235	190.26	186.71	235.97

	ZPVE	ZVEA	LNVF	VEA	VHC	VHCa	VEo	VEoa	REA	REaA	RHC	RHCa	nnaC	xnaC
B01	202.69	4.7137	7.8940	304.37	83.654	1.9454	94.472	2.1970	894.26	20.797	2.9809	0.0693	143.83	179.28
B02	198.50	4.6253	10.891	309.51	85.681	1.9926	93.295	2.1696	894.26	20.797	2.9809	0.0693	143.75	179.14
B03	198.50	4.6163	12.217	314.63	86.050	2.0012	95.898	2.2302	894.26	20.797	2.9809	0.0693	143.62	179.26
B04	198.42	4.6144	12.053	302.46	84.150	1.9570	91.036	2.1171	894.26	20.797	2.9809	0.0693	143.70	179.22
B05	196.90	4.5791	6.5910	323.18	87.387	2.0323	102.19	2.3766	894.26	20.797	2.9809	0.0693	143.74	179.23
B06	197.36	4.5898	8.3030	316.58	86.983	2.0229	96.275	2.2390	894.26	20.797	2.9809	0.0693	143.79	179.16
B07	191.22	4.4470	13.755	339.46	91.038	2.1172	103.44	2.4057	894.26	20.797	2.9809	0.0693	143.70	179.25
B08	191.60	4.4558	7.5640	335.46	90.676	2.1087	102.98	2.3950	894.26	20.797	2.9809	0.0693	143.78	179.17
B09	222.69	4.7381	6.6370	315.97	92.967	1.9780	108.84	2.3158	894.26	19.027	2.9809	0.0634	143.88	179.30
B10	220.69	4.7976	14.931	302.68	89.106	1.9371	96.532	2.0985	894.26	19.440	2.9809	0.0648	143.81	179.28
B11	232.98	4.7547	14.315	295.23	94.768	1.9340	99.162	2.0237	894.26	18.250	2.9809	0.0608	143.85	179.13
B12	200.78	4.6693	8.6340	309.71	84.692	1.9696	96.109	2.2351	894.26	20.797	2.9809	0.0693	152.98	179.19
B13	196.57	4.5714	8.7640	320.69	87.129	2.0263	99.672	2.3180	894.26	20.797	2.9809	0.0693	152.97	179.18
B14	196.62	4.5726	13.332	319.51	87.077	2.0251	97.109	2.2584	894.26	20.797	2.9809	0.0693	152.70	179.21
B15	189.67	4.4109	11.162	340.45	91.725	2.1331	103.63	2.4102	894.26	20.797	2.9809	0.0693	152.65	179.15
B16	220.78	4.6974	25.488	320.83	94.004	2.0001	111.41	2.3704	894.26	19.027	2.9809	0.0634	153.29	179.23
B17	195.97	4.6660	8.1180	306.72	82.969	1.9755	91.321	2.1743	894.26	21.292	2.9809	0.0710	143.79	178.33
B18	191.75	4.5655	8.5570	318.17	85.412	2.0336	95.124	2.2649	894.26	21.292	2.9809	0.0710	143.77	178.29
B19	191.81	4.5669	13.690	317.01	85.360	2.0324	92.504	2.2025	894.26					

Annexe 1

	REO	REOa	IEAa	IH	IHa	IEO	IEOa	TEAa	THC	THCa	TEO	TEOa	TtEa	xerC
B01	36.158	0.8409	325.17	86.635	2.0148	130.63	3.0379	34.661	4.9682	0.1155	43.680	1.0158	4.0537	83.302
B02	36.512	0.8491	330.31	88.662	2.0619	129.80	3.0188	34.661	4.9682	0.1155	43.819	1.0191	4.0378	83.715
B03	36.276	0.8436	335.42	89.031	2.0705	132.17	3.0738	34.661	4.9682	0.1155	43.819	1.0191	4.0929	83.312
B04	36.422	0.8470	323.26	87.131	2.0263	127.45	2.9642	34.661	4.9682	0.1155	43.819	1.0191	3.9832	83.315
B05	36.799	0.8558	343.98	90.368	2.1016	138.99	3.2324	34.661	4.9682	0.1155	43.941	1.0219	4.2543	83.316
B06	36.710	0.8537	337.37	89.964	2.0922	132.98	3.0927	34.661	4.9682	0.1155	43.941	1.0219	4.1146	83.729
B07	37.014	0.8608	360.26	94.019	2.1865	140.46	3.2665	34.661	4.9682	0.1155	44.180	1.0275	4.2940	83.314
B08	37.175	0.8645	356.25	93.657	2.1781	140.15	3.2595	34.661	4.9682	0.1155	44.180	1.0275	4.2870	83.743
B09	36.788	0.7827	335.00	95.947	2.0414	145.63	3.0986	31.711	4.9682	0.1057	43.908	0.9342	4.0328	83.307
B10	36.266	0.7884	322.12	92.086	2.0019	132.79	2.8869	32.401	4.9682	0.1080	43.789	0.9519	3.8389	83.294
B11	36.788	0.7508	313.48	97.749	1.9949	135.95	2.7745	30.417	4.9682	0.1014	44.052	0.8990	3.6735	83.710
B12	36.271	0.8435	330.51	87.673	2.0389	132.38	3.0786	34.661	4.9682	0.1155	43.804	1.0187	4.0973	83.308
B13	36.635	0.8520	341.49	90.109	2.0956	136.30	3.1699	34.661	4.9682	0.1155	43.938	1.0218	4.1918	83.341
B14	36.417	0.8469	340.31	90.058	2.0944	133.52	3.1053	34.661	4.9682	0.1155	43.938	1.0218	4.1271	83.317
B15	37.246	0.8662	361.24	94.706	2.2025	140.88	3.2764	34.661	4.9682	0.1155	44.286	1.0299	4.3063	83.730
B16	36.885	0.7848	339.86	96.985	2.0635	148.29	3.1552	31.711	4.9682	0.1057	44.024	0.9367	4.0919	83.324
B17	36.148	0.8607	328.01	85.950	2.0464	127.47	3.0350	35.486	4.9682	0.1183	43.688	1.0402	4.0752	82.366
B18	36.509	0.8693	339.46	88.393	2.1046	131.63	3.1341	35.486	4.9682	0.1183	43.826	1.0435	4.1776	82.320
B19	36.309	0.8645	338.31	88.341	2.1034	128.81	3.0670	35.486	4.9682	0.1183	43.826	1.0435	4.1105	82.362
B20	36.989	0.8041	336.43	95.957	2.0860	141.93	3.0854	32.401	4.9682	0.1080	44.094	0.9586	4.0440	83.301
B21	36.909	0.8202	336.52	94.309	2.0958	137.69	3.0598	33.121	4.9682	0.1104	44.016	0.9781	4.0380	82.357
B22	36.154	0.8608	324.57	85.407	2.0335	124.49	2.9642	35.486	4.9682	0.1183	43.688	1.0402	4.0044	83.721
B23	36.745	0.7988	341.54	95.267	2.0710	145.17	3.1559	32.401	4.9682	0.1080	43.916	0.9547	4.1106	83.314
B24	36.487	0.8687	343.30	88.370	2.1040	134.03	3.1912	35.486	4.9682	0.1183	43.826	1.0435	4.2347	83.325
B25	36.989	0.8041	336.43	95.957	2.0860	141.93	3.0854	32.401	4.9682	0.1080	44.094	0.9586	4.0440	83.301
B26	37.091	0.8063	347.57	97.311	2.1155	146.23	3.1790	32.401	4.9682	0.1080	44.031	0.9572	4.1362	82.345

	xCC2	niCC	xiCC	nrCH	xrCH	exCH	nCH1	xCH1	nCH2	xCH2	niCH	xiCH	nrCO	xrCO
B01	126.12	14.800	21.699	10.296	11.004	40.129	68.343	73.685	26.232	31.090	12.864	13.222	17.407	27.878
B02	126.28	14.815	21.681	10.237	10.997	40.120	68.161	73.592	26.065	31.139	12.781	13.220	17.381	27.856
B03	126.10	14.771	21.693	10.296	11.001	40.125	68.335	73.668	26.225	31.072	12.865	13.220	17.366	27.861
B04	126.01	14.779	21.699	10.294	10.999	40.119	68.306	73.630	26.199	31.033	12.865	13.220	17.365	27.864
B05	126.02	14.768	21.698	10.295	10.997	40.120	68.337	73.641	26.227	31.044	12.865	13.220	17.374	27.864
B06	126.38	14.804	21.701	10.237	11.001	40.125	68.130	73.619	26.037	31.167	12.779	13.221	17.390	27.881
B07	126.09	14.803	21.696	10.295	10.997	40.119	68.306	73.682	26.199	31.086	12.865	13.220	17.374	27.888
B08	126.33	14.798	21.704	10.237	10.997	40.121	68.118	73.623	26.026	31.171	12.779	13.220	17.378	27.881
B09	126.10	14.771	21.699	10.296	10.997	40.167	68.363	73.693	26.240	31.097	12.639	13.222	15.724	27.877
B10	126.09	14.409	21.682	10.297	11.006	40.133	68.358	73.645	26.247	31.048	12.419	13.221	17.417	27.851
B11	126.30	14.820	21.668	10.236	11.002	40.128	68.207	73.564	26.107	31.110	12.783	13.221	17.404	27.881
B12	126.00	14.801	21.129	10.295	11.003	40.130	67.703	73.634	25.686	31.036	12.865	13.212	17.539	17.920
B13	125.97	14.808	21.145	10.293	10.998	40.117	67.680	73.673	25.665	31.076	12.866	13.212	17.527	17.889
B14	126.04	14.790	21.141	10.294	11.001	40.123	67.685	73.668	25.669	31.072	12.865	13.212	17.515	17.929
B15	126.18	14.843	21.119	10.236	10.998	40.114	67.689	73.591	25.672	31.139	12.782	13.211	17.519	17.961
B16	126.02	14.787	21.140	10.295	10.999	40.167	67.691	73.685	25.677	31.088	12.639	13.213	15.721	17.844
B17	125.25	14.785	21.696	10.953	11.004	40.131	68.318	69.995	26.209	27.649	13.039	13.221	17.403	27.867
B18	125.18	14.779	21.694	10.952	10.997	40.119	68.288	69.964	26.182	27.620	13.037	13.220	17.378	27.862
B19	125.28	14.770	21.696	10.953	11.001	40.124	68.276	69.984	26.170	27.639	13.037	13.221	17.375	27.876
B20	126.01	14.800	21.575	10.297	11.042	40.219	68.345	73.618	26.232	31.019	12.864	13.219	17.356	27.921
B21	125.25	14.791	21.695	10.688	11.025	40.162	68.283	69.983	26.176	27.638	12.709	13.221	14.817	27.874
B22	126.25	14.828	21.673	10.235	11.051	40.138	68.189	73.578	26.091	31.124	12.779	13.234	17.382	27.865
B23	126.02	14.758	21.669	10.295	11.028	40.159	68.308	73.645	26.201	31.047	12.645	13.248	15.489	27.845
B24	125.95	14.764	21.669	10.293	11.051	40.138	68.034	73.627	25.892	31.027	12.866	13.237	17.379	27.906
B25	126.01	14.800	21.575	10.297	11.042	40.219	68.345	73.618	26.232	31.019	12.864	13.219	17.356	27.921
B26	125.25	14.799	21.691	10.430	10.997	40.121	68.261	71.898	26.157	29.548	12.655	13.221	17.401	27.876

	RI1	vXYZ	xseC	nnaH	xnaH	nerH	xerH	nseH	xseH	nrCC	xrCC	exCC	nCC1	xCC1
B01	12.948	0.2606	-95.98	11.439	11.782	2.8320	3.0040	-8.607	-8.778	14.011	19.225	130.77	228.13	255.62
B02	13.342	0.2546	-95.42	11.401	11.771	2.8130	2.9990	-8.588	-8.772	14.009	19.194	130.72	228.49	255.66
B03	13.359	0.2393	-95.95	11.412	11.775	2.8180	3.0010	-8.594	-8.774	14.000	19.197	130.72	228.32	255.60
B04	13.342	0.2490	-95.91	11.409	11.762	2.8170	2.9940	-8.592	-8.768	14.010	19.199	130.74	228.66	255.52
B05	13.342	0.2592	-95.92	11.411	11.765	2.8180	2.9950	-8.593	-8.770	14.013	19.207	130.75	228.52	255.54
B06	13.342	0.2423	-95.43	11.395	11.780	2.8100	3.0030	-8.585	-8.777	14.005	19.217	130.76	228.34	255.76
B07	13.753	0.2240	-95.94	11.359	11.780	2.7920	3.0030	-8.567	-8.777	13.982	19.195	130.71	228.41	255.59
B08	13.753	0.2397	-95.43	11.391	11.780	2.8080	3.0030	-8.583	-8.777	14.000	19.213	130.75	228.44	255.72
B09	13.880	0.2510	-95.99	11.440	12.703	2.8320	3.4920	-8.608	-9.211	14.014	19.234	130.79	227.92	255.60
B10	13.359	0.2262	-95.99	11.384	12.497	2.8050	3.3790	-8.579	-9.118	13.685	19.204	130.72	228.14	255.60
B11	14.931	0.2015	-95.42	11.412	11.762	2.8180	2.9940	-8.594	-8.768	13.987	19.185	130.69	228.33	255.67
B12	12.948	0.2680	-95.88	11.161	11.763	2.6960	2.9940	-8.465	-8.769	14.238	18.862	130.21	229.76	255.51
B13	13.342	0.2617	-95.84	11.155	11.774	2.6930	3.0000	-8.462	-8.774	14.241	18.875	130.22	229.82	255.49
B14	13.359	0.2470	-95.89	11.158	11.775	2.6940	3.0000	-8.464	-8.775	14.224	18.867	130.20	229.63	255.54
B15	13.753	0.2422	-95.42	11.158	11.771	2.6940	2.9980	-8.464	-8.773	14.258	18.842	130.17	229.77	255.56
B16	13.880	0.2526	-95.90	11.158	12.701	2.6940	3.4910	-8.464	-9.210	14.230	18.885	130.24	229.86	255.52
B17	12.948	0.2663	-95.97	11.421	11.787	2.8230	3.0060	-8.598	-8.781	14.011	19.219	130.76	228.24	254.74
B18	13.342	0.2629	-95.98	11.415	11.778	2.8200	3.0020	-8.595	-8.776	14.007	19.208	130.75	228.41	254.68
B19	13.359	0.2432	-95.97	11.404	11.789	2.8140	3.0070	-8.590	-8.782	13.998	19.208	130.7		

Annexe 1

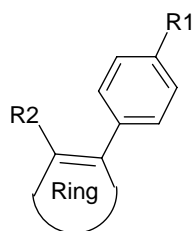
	XYC	XYRC	YZC	YZRC	ZXC	RPC	nrCH	xtCH	1EEa	Tm2c	EMXC	EMNC	ERPC	EHD5
B01	10.740	0.3156	10.840	0.5944	11.760	2.7100	10.296	13.222	56.354	-665.3	0.3339	-0.517	1.9032	75.863
B02	10.560	0.3716	10.800	0.7139	11.540	2.3099	10.237	13.220	63.714	-672.7	0.4184	-0.578	1.6027	116.69
B03	10.540	0.3699	10.980	0.7334	11.680	3.4556	10.296	13.220	63.711	-672.5	0.4710	-0.536	2.3425	117.30
B04	10.480	0.3801	10.920	0.7313	11.520	3.4477	10.294	13.220	63.720	-672.5	0.4384	-0.545	2.2661	115.54
B05	10.260	0.3754	11.060	0.7381	11.220	3.0881	10.295	13.220	59.843	-666.3	0.4640	-0.524	2.0646	113.77
B06	10.320	0.2832	10.720	0.5276	11.780	2.3209	10.237	13.221	59.835	-666.4	0.3560	-0.591	1.6686	120.24
B07	10.840	0.2698	10.820	0.4898	11.620	3.4673	10.295	13.220	63.312	-667.4	0.4602	-0.529	2.2454	110.80
B08	10.880	0.2638	10.760	0.4665	11.180	3.0762	10.237	13.220	63.283	-667.6	0.3915	-0.583	2.1680	122.62
B09	10.740	0.2788	10.780	0.4847	11.780	2.9867	10.296	13.222	57.060	-718.1	0.4508	-0.537	2.0052	129.28
B10	10.740	0.3688	10.920	0.7242	11.440	3.0559	10.297	12.419	54.267	-698.8	0.4339	-0.533	1.9709	113.75
B11	10.300	0.3767	10.900	0.7459	11.660	1.8428	10.236	13.221	54.960	-767.7	0.4527	-0.573	1.1822	118.48
B12	10.500	0.3652	10.880	0.7275	11.580	3.7316	10.295	13.212	54.264	-654.6	0.4301	-0.512	2.2900	83.134
B13	10.600	0.2875	10.740	0.5440	11.600	3.3106	10.293	13.212	61.619	-661.8	0.4230	-0.573	1.9934	80.778
B14	10.640	0.3078	10.780	0.6017	11.660	4.5374	10.294	13.212	61.620	-661.7	0.5166	-0.577	2.7261	81.964
B15	10.540	0.3768	10.880	0.7141	11.440	2.4700	10.236	13.211	61.195	-656.9	0.4441	-0.564	1.5013	86.653
B16	10.760	0.2761	10.800	0.4989	11.760	4.3946	10.295	13.213	55.147	-707.4	0.4693	-0.572	2.6394	96.880
B17	9.5400	0.3582	8.7000	0.7293	9.4800	4.3272	10.953	13.221	58.407	-659.6	0.5507	-0.635	2.9917	121.71
B18	9.4600	0.3522	8.5000	0.7178	9.1000	4.3089	10.952	13.220	65.943	-666.9	0.5337	-0.627	2.9542	120.53
B19	8.7600	0.2910	8.4800	0.5766	10.080	3.9104	10.953	13.221	65.939	-666.8	0.6050	-0.616	2.6428	121.14
B20	8.8000	0.2509	8.5600	0.4611	10.060	2.8909	10.297	13.219	57.671	-720.7	0.4529	-0.575	1.8215	116.71
B21	8.9200	0.2542	8.6400	0.4791	10.160	4.5392	10.688	13.221	64.196	-721.4	0.4814	-0.623	3.3095	169.50
B22	11.240	0.3536	10.900	0.6867	11.180	1.1717	10.235	13.234	58.345	-658.2	0.2861	-0.546	0.8166	144.76
B23	10.300	0.3785	10.840	0.7333	11.600	2.9950	10.295	13.248	58.906	-711.1	0.5554	-0.534	1.8370	143.49
B24	10.300	0.3553	10.940	0.7432	11.440	2.3674	10.293	11.051	65.855	-665.4	0.4453	-0.531	1.4631	134.04
B25	10.720	0.3850	10.980	0.7200	11.460	2.8909	10.297	13.219	57.670	-720.7	0.4529	-0.575	1.8215	116.71
B26	8.7400	0.2362	8.5600	0.4004	10.120	4.8591	10.430	13.221	57.147	-701.2	0.5128	-0.618	3.2911	119.36

	XYR	XYR	YZR	YZRR	ZXR	ZXRR	FVR	XYA	XYRA	YZA	YZRA	ZXA	ZXRA	FVA
B01	72.141	0.6458	30.320	0.6207	65.081	0.6817	230.72	22.060	0.6766	30.580	0.7245	26.020	0.7793	85.941
B02	73.721	0.6715	31.240	0.6739	63.721	0.6975	230.90	25.860	0.6597	30.760	0.7295	27.600	0.7324	91.711
B03	70.921	0.6408	31.560	0.6313	66.381	0.6847	230.64	21.860	0.6815	33.180	0.7139	28.320	0.7483	91.896
B04	71.621	0.6533	31.180	0.6493	65.741	0.6932	230.66	24.240	0.6837	30.680	0.7370	29.540	0.7216	91.884
B05	70.021	0.6439	33.300	0.6759	65.701	0.6737	230.54	26.060	0.5749	32.500	0.7228	32.140	0.7255	99.479
B06	71.201	0.6553	30.640	0.6528	68.521	0.7217	230.95	24.800	0.6943	34.760	0.6970	29.560	0.7513	99.407
B07	73.381	0.6644	30.180	0.6365	65.241	0.6906	230.76	29.740	0.5970	37.640	0.6904	34.300	0.6390	113.38
B08	76.521	0.6923	29.940	0.6954	62.961	0.7219	231.03	31.840	0.6912	36.120	0.7294	32.580	0.6949	113.17
B09	73.361	0.6626	30.200	0.6479	64.981	0.6928	230.66	32.000	0.5939	34.640	0.7117	33.860	0.7422	110.81
B10	73.401	0.6653	31.020	0.6500	64.921	0.6946	230.57	25.720	0.6628	35.640	0.7313	31.400	0.6458	102.58
B11	70.421	0.6582	31.420	0.6628	68.961	0.7165	230.88	28.680	0.7374	45.140	0.6932	36.300	0.7208	132.01
B12	71.481	0.6366	31.280	0.6242	65.101	0.6799	231.08	21.680	0.6835	30.780	0.7408	26.160	0.7802	86.173
B13	71.841	0.6420	30.680	0.6231	65.401	0.6833	230.33	23.600	0.6112	32.400	0.7200	27.880	0.7407	91.780
B14	70.961	0.6252	31.720	0.6174	66.281	0.6864	230.92	21.200	0.6755	33.740	0.7226	27.480	0.7445	91.563
B15	69.441	0.6412	33.640	0.6795	66.401	0.6766	230.58	25.240	0.5729	35.160	0.7019	37.240	0.7128	106.54
B16	71.901	0.6477	30.540	0.6313	66.021	0.6864	231.06	30.300	0.5755	36.760	0.7121	33.220	0.7401	111.07
B17	72.581	0.6556	31.160	0.6453	64.761	0.6877	230.85	22.440	0.6844	30.200	0.7275	26.140	0.7805	85.785
B18	73.901	0.6724	30.860	0.6687	63.121	0.6944	230.49	25.720	0.6601	31.340	0.7336	27.420	0.7401	91.884
B19	73.441	0.6515	30.940	0.6424	64.461	0.6975	230.54	23.380	0.6877	32.840	0.7140	27.400	0.7018	91.851
B20	73.281	0.6581	30.100	0.6417	64.481	0.6880	230.98	31.660	0.5796	36.240	0.7352	31.700	0.7005	110.84
B21	75.201	0.6787	30.100	0.6721	64.001	0.7172	230.82	29.880	0.6307	37.000	0.6972	30.440	0.7628	108.97
B22	76.441	0.6889	29.280	0.6484	61.661	0.6964	230.67	22.960	0.6797	27.480	0.6894	23.960	0.7294	76.834
B23	68.681	0.6290	33.020	0.6653	65.841	0.6729	224.60	27.240	0.5367	35.280	0.6952	32.520	0.7170	101.87
B24	69.841	0.6373	32.520	0.6520	66.061	0.6757	230.61	20.220	0.6071	28.080	0.6708	25.100	0.7247	76.662
B25	73.761	0.6697	33.180	0.7082	63.681	0.6976	230.63	35.720	0.6463	35.020	0.7225	35.960	0.7425	121.58
B26	72.961	0.6679	31.060	0.6758	63.961	0.6850	230.76	34.620	0.5850	35.540	0.7488	38.820	0.7153	121.45

	QD	Et	L/BW	VXYZ	FHfa	nseS	xnaO	nseO	nerC	nseC	exCO	nCC2	ZXRC
B01	0.1126	-0.421	2.9000	0.2606	-0.841	-134.1	519.79	-279.0	52.456	-91.37	223.91	104.50	0.3786
B02	0.1131	-0.463	2.2000	0.2546	-1.840	-134.1	519.83	-278.9	52.398	-91.35	223.87	104.81	0.3663
B03	0.1127	-0.463	2.8000	0.2393	-1.832	-134.1	519.84	-278.9	52.301	-91.32	223.88	104.66	0.3588
B04	0.1132	-0.463	2.4000	0.2490	-1.857	-134.1	519.81	-278.9	52.360	-91.34	223.89	104.88	0.3637
B05	0.1130	-0.451	1.7000	0.2592	-1.002	-134.1	519.80	-278.9	52.390	-91.35	223.89	104.82	0.3557
B06	0.1130	-0.457	1.9000	0.2423	-0.977	-134.1	519.84	-279.0	52.430	-91.36	223.91	104.69	0.3767
B07	0.1129	-0.480	1.5000	0.2240	-1.119	-134.1	519.79	-279.0	52.360	-91.34	223.92	104.78	0.3911
B08	0.1133	-0.481	1.3000	0.2397	-1.102	-134.1	519.83	-279.0	52.422	-91.36	223.91	104.78	0.4091
B09	0.1125	-0.465	1.7000	0.2510	-1.578	-134.1	519.82	-279.0	52.489	-91.39	223.91	104.32	0.4055
B10	0.1126	-0.436	2.8000	0.2262	-0.994	-134.1	519.84	-279.0	52.443	-91.37	223.86	104.54	0.3607
B11	0.1127	-0.471	2.0000	0.2015	-0.347	-134.2	519.92	-278.9	52.469	-91.38	223.91	104.72	0.3582
B12	0.1147	-0.410	3.0000	0.2680	0.7993	-134.1	519.78	-278.7	59.831	-93.15	205.34	106.29	0.3536
B13	0.1152	-0.452	2.2000	0.2617	-0.204	-134.1	519.68	-278.8	59.826	-93.15	205.28	106.35	0.3655
B14	0.1148	-0.452	2.8000	0.2470	-0.179	-134.1	519.78	-278.7	59.600	-93.10	205.36	106.18	0.3552
B15	0.1153	-0.470	1.5000	0.2422	0.5373	-134.1	519.73	-278.7	59.560	-93.09	205.42	106.27	0.3708
B16	0.1145	-0.454	1.9000	0.2526	-0.073	-134.1	519.76	-278.8	60.091	-93.20	205.20	106.40	0.3834
B17	0.1125	-0.423	3.0000	0.2663	-0.910	-135.0	519.99	-279.0	52.427	-91.36	223.89	104.59	0.3584
B18	0.1133	-0.466	2.2000	0.2629	-1.947	-134.9	519.96	-279.0	52.409	-91.36	223.88	104.74	0.3576
B19	0.1126	-0.466	2.8000	0.2432	-1.922	-134.9	520.01	-279.0	52.334	-91.33	223.90	104.52	0.3564
B20	0.1124	-0.468	1.6000	0.2419	-0.265	-134.1	519.84	-278.9	52.374	-91.35	223.97	104.29	0.3854
B21	0.1128	-0.494	1.6000	0.2436	-2.233	-134.9	519.96						

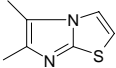
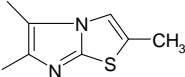




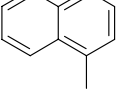
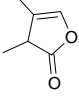

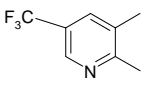
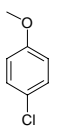
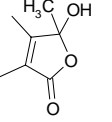
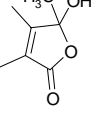

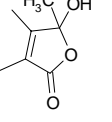
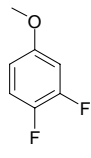
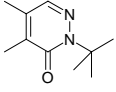
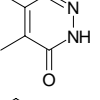
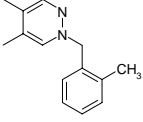
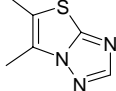
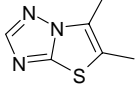
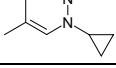
MOLECULES ETUDIEES DANS LE CHAPITRE IV

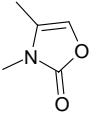
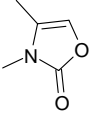
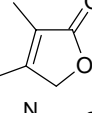
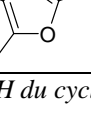

Notons que les références bibliographiques sont données dans le chapitre IV



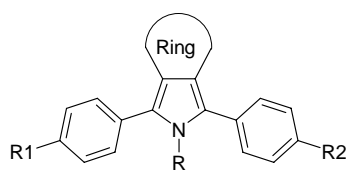
b) Famille des 1,2-diaryl
heterocyclique⁽³⁾ et dérivés (32 composés)

molécule	Cycle	R1	R2	A _r
M001		SO ₂ CH ₃	4-F-C ₆ H ₄	0.0603
M002		SO ₂ NH ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	1.0000
M003		SO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	0.5012
M004		SO ₂ NH ₂	C ₆ H ₅	0.8913
M005		SO ₂ CH ₃		1.0000
M006		SCH ₃	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	0.1905
M007		SO ₂ CH ₃		0.0302
M008		SO ₂ CH ₃	4-F-C ₆ H ₄	0.0794
M009		SO ₂ NH ₂	3,4-di-Cl-C ₆ H ₃	0.3981
M010		SO ₂ CH ₃		9.7724
M011		SO ₂ CH ₃		7.2481
M012		SO ₂ CH ₃	3,5-di-F-C ₆ H ₃	13.4896











M013		SO ₂ CH ₃	3,4-di-F-C ₆ H ₃	2.1878
M014		SO ₂ CH ₃	3,4-di-F-C ₆ H ₃	17.3780
M015		SO ₂ NH ₂	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	1.9953
M016		SO ₂ NH ₂		19.0546
M017		SO ₂ NH ₂		4.6774
M018		SO ₂ CH ₃		33.1131
M019		SO ₂ CH ₃		33.1131
M020		SO ₂ CH ₃	4-OH-C ₆ H ₄	33.1131
M021		SO ₂ CH ₃		33.1131
M022		SO ₂ CH ₃		33.1131
M023		SO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	33.1131
M024		SO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	33.1131
M025		SO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	33.1131
M026		SO ₂ CH ₃	3,4-di-F-C ₆ H ₃	33.1131
M027		SO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	33.1131
M028		SO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	33.1131



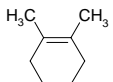
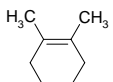

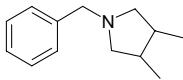
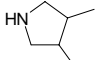










M029		SO ₂ NH ₂	4-COOH- C ₆ H ₄	100.00
M030		SO ₂ NH ₂	4-COOH- C ₆ H ₄	100.00
M031		SO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	100.00
M032*		SO ₂ NH ₂		33.1131


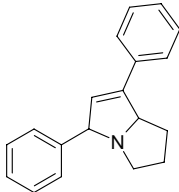
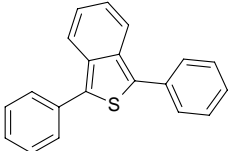
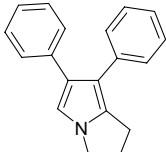
*Le 3eme H du cycle sulphonyl phenyl est substitué par un F



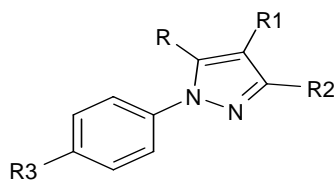
b) Famille des 1,3-diaryl heterocyclique⁽³⁾
et dérivés (31 composés)

molécule	Cycle	R	R1	R2	A _r
M033		H	H	H	0.0151
M034		H	H	H	0.0331
M035		CH ₃	H	H	1.0000
M036		NH ₂	H	H	0.00182
M037		CH ₂ COOH	H	H	0.1000
M038		H	F	F	0.0017
M039		H	CH ₃ S	CH ₃ S	0.5012
M040		H	CH ₃	CH ₃	0.0166
M041		H	OCH ₃	OCH ₃	0.0214
M042		H	Cl	Cl	0.00501

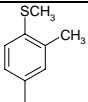
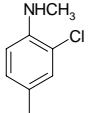
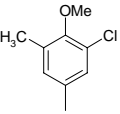
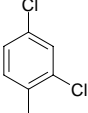
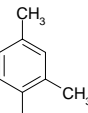
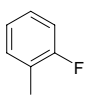

M043		H	F	Imidazol-1-yl	0.0417
M044		H	Imidazol-1-yl	Imidazol-1-yl	0.1000
M045		H	H	H	0.0144
M046		CH ₃	H	H	1.0000
M047		H	F	F	0.0029
M048		H	H	H	0.1000
M049		H	H	H	0.1000
M050		H	H	H	0.00263
M052		H	F	F	0.0794
M053		H	F	F	0.0045
M054		H	F	CH ₃ SO ₂	0.7079
M055		H	CH ₃ SO ₂	CH ₃ SO ₂	10.000
M056		H	H	H	0.0016
M057		H	F	F	0.1202
M058		H	H	H	0.0355
M059		H	4-F-3-NHAc	4-F-3-NHAc	0.1000
M060		H	4-F-3-NHCH ₃	4-F-3-NHAc	0.1000

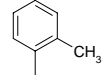
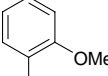
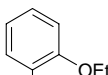
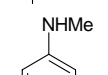
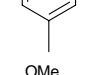
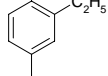
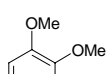
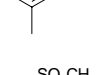
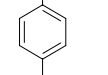
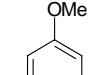
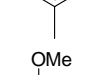
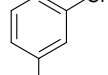
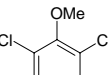
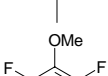
M061*		H	4-F-3-NHCH ₃	4-F-3-NHAc	0.1000
M062					0.0501
M063					0.0110
M064					0.0288

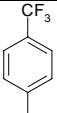
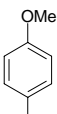
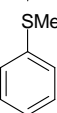
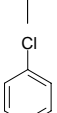
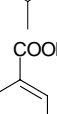
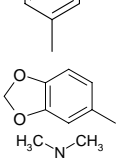
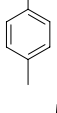
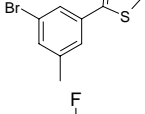
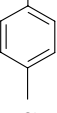
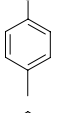
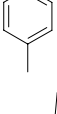
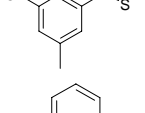

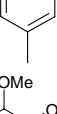
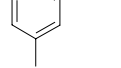
*Le phenyl est remplacé par une pyridine, Ac : acetyl

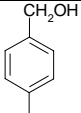
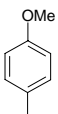
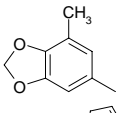
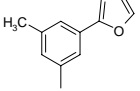
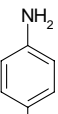
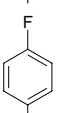
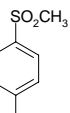
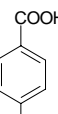
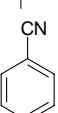
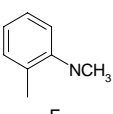
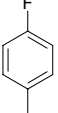
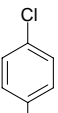
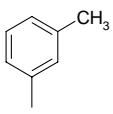
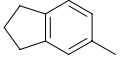
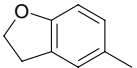


c) Famille des 1,5-diaryl-pyrazoles^(4,5)
et dérivés (56 composés)

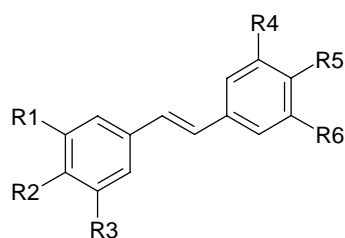
molécule	R	R1	R2	R3	A _r
M065		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	0.0933
M066		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	0.6761
M067		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	1.6796
M068		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	1.4125
M069		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	3.0199
M070		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	1.4454
M071		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	1.4125

M072		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	1.7378
M073		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	7.2443
M074		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	16.218
M075		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	0.3981
M076		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	10.715
M077		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	15.137
M078		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	2511.89
M079		H	CHF ₂	SO ₂ NH ₂	0.3802
M080		H	CHF ₂	SO ₂ NH ₂	0.6761
M081		H	CHF ₂	SO ₂ NH ₂	0.5248
M082		H	CHF ₂	SO ₂ NH ₂	8.7096
M083		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	0.2512
M084		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	0.1175
M085		H	CHF ₂	SO ₂ NH ₂	

M086		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	208.93
M087		H	CF ₃	OCH ₃	19.055
M088		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	0.2291
M089		Cl	CF ₃	SO ₂ NH ₂	0.1349
M090		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	281.84
M091		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	0.6026
M092		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	0.1175
M093		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	0.3020
M094		H	CF ₃	COCF ₃	2511.89
M095		Me	CF ₃	SO ₂ NH ₂	0.5495
M096		OH	CF ₃	SO ₂ NH ₂	89.1251
M097		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	0.6607
M098		H	CF ₃	H	2511.89
M099		H	COOH	SO ₂ NH ₂	2511.89
M100		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	15.356

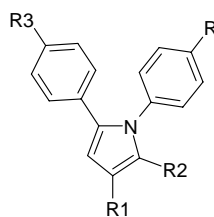
M101		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	2344.23
M102		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	0.1995
M103		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	1.3183
M104		H	CH ₂ F	SO ₂ NH ₂	83.176
M105		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	8.5114
M106		H	CF ₃	NO ₂	2511.89
M107		H	CH ₂ F	SO ₂ NH ₂	2511.89
M108		H	CH ₂ F	SO ₂ NH ₂	1174.9
M109		H	CH ₂ F	SO ₂ NH ₂	741.31
M110		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	363.08
M111		H	H	SO ₂ NH ₂	2511.89
M112		Et	CF ₃	SO ₂ NH ₂	0.7079
M113		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	2.7542
M114		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	0.7762
M115		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	0.5248

M116		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	1148.15
M117		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	1122.02
M118		H	CF ₃	SO ₂ NH ₂	1621.81



d) Famille des Resveratroles
et dérivés⁽⁶⁾ (14 composés)

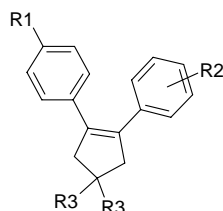
molécule	R1	R2	R3	R4	R5	R6	A _r
M119	—OMe	—H	—OMe	—H	—OMe	—H	47.8748
M120	—OMe	—OMe	—OMe	—H	—OMe	—H	223.923
M121	—OMe	—H	—OMe	—OMe	—H	—OMe	45.233
M122	—OMe	—H	—OMe	—OMe	—OMe	—H	22.860
M123	—OMe	—OMe	—OMe	—OMe	—H	—OMe	14.762
M124	—OMe	—OMe	—OMe	—OMe	—OMe	—OMe	10.195
M125	—OH	—H	—OH	—H	—OH	—H	28.604
M126	—OH	—OH	—OH	—H	—OH	—H	1.3030
M127	—OH	—H	—OH	—OH	—H	—OH	0.049
M128	—OH	—H	—OH	—OH	—OH	—H	0.3245
M129	—OH	—OH	—OH	—OH	—H	—OH	0.0396
M130	—OH	—OH	—OH	—OH	—OH	—OH	0.0299
M131	—OH	—H	—OMe	—H	—OH	—H	63.469
M132	—OMe	—H	—OMe	—H	—OH	—H	34.176



e) Famille des 1,5-diarylpyrrole-
3-acétique⁽⁷⁾ (10 composés)

molécule	R	R1	R2	R3	A _r
M133	—H	—COCOOEt	—CH ₃	—SO ₂ CH ₃	54.4304
M134	—CH ₃	—COCOOEt	—CH ₃	—SO ₂ CH ₃	24.0506
M135	—CF ₃	—COCOOEt	—CH ₃	—SO ₂ CH ₃	125.32

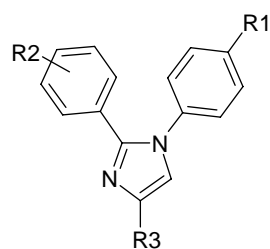
M136	—H	—CH ₂ COOEt	—CH ₃	—SO ₂ CH ₃	0.5063
M137	—CH ₃	—CH ₂ COOEt	—CH ₃	—SO ₂ CH ₃	6.0759
M138	—CF ₃	—CH ₂ COOEt	—CH ₃	—SO ₂ CH ₃	0.7595
M139	—H	—CH ₂ COOH	—CH ₃	—SO ₂ CH ₃	12.658
M140	—CH ₃	—CH ₂ COOH	—CH ₃	—SO ₂ CH ₃	5.4430
M141	—CF ₃	—CH ₂ COOH	—CH ₃	—SO ₂ CH ₃	1.3924
M142	—SO ₂ NH ₂	—H	—F	—H	0.3550



f) Famille des Cyclopentene
et dérivés⁽⁸⁾ (36 composés)

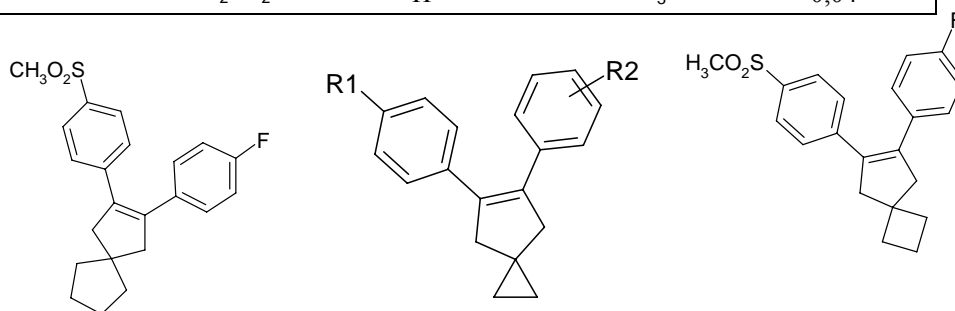
molécule	R1	R2	R3	A _r
M143	—SO ₂ CH ₃	3,4-diF	—H	0,051
M144	—SO ₂ CH ₃	4-F-3-Cl	—H	0,030
M145	—SO ₂ CH ₃	3,4-diCl	—H	0,01
M146	—SO ₂ CH ₃	4-OCH ₃ -3-F	—H	0,12
M147	—SO ₂ CH ₃	4-OCH ₃ -3-Cl	—H	0,141
M148	—SO ₂ CH ₃	4-OCH ₃ -3,5-diCl	—H	0,017
M149	—SO ₂ CH ₃	3,4-OCH ₂ CH ₂ O	—H	0,021
M150	—SO ₂ CH ₃	4-N(CH ₃) ₂ -3-Cl	—H	0,005
M151	—SO ₂ CH ₃	-CF ₃ -3-F	—H	0,759
M152	—SO ₂ NH ₂	4-F	—H	0,007
M153	—SO ₂ NH ₂	3,4-diF	—H	0,018
M154	—SO ₂ NH ₂	4-F-3-Cl	—H	0,01
M155	—SO ₂ NH ₂	3,4,5-triF	—H	2,884
M156	—SO ₂ NH ₂	4-Cl	—H	0,003
M157	—SO ₂ NH ₂	3,4-diCl	—H	0,002
M158	—SO ₂ NH ₂	3-F-4-OCH ₃	—H	0,016
M159	—SO ₂ NH ₂	3-Cl-4-OCH ₃	—H	0,009
M160	—SO ₂ NH ₂	3,5-diCl-4-OCH ₃	—H	0,009
M161	—SO ₂ NH ₂	4-CF ₃	—H	0,151
M162	—SO ₂ NH ₂	3-F-4-CF ₃	—H	0,170
M163	—SO ₂ CH ₃	4-F	—H	0,026
M164	—SO ₂ CH ₃	4-OCH ₃	—H	0,005
M165	—SO ₂ CH ₃	4-Cl	—H	0,003
M166	—SO ₂ CH ₃	4-CH ₃	—H	0,003
M167	—SO ₂ CH ₃	H	—H	2,239
M168	—SO ₂ CH ₃	4-CF ₃	—H	0,871
M169	—SO ₂ CH ₃	2,4-diCl	—H	0,053
M170	—SO ₂ CH ₃	4-CN	—H	77,62
M171	—SO ₂ CH ₃	4-CH ₂ OH	—H	3,326

M172	—SO ₂ CH ₃	4-CH ₂ OCH ₃	—H	6,607
M173	—SO ₂ CH ₃	4-SCH ₃	—H	0,219
M174	—SO ₂ CH ₃	2-CH ₃ -4-F	—H	0,076
M175	—SO ₂ CH ₃	4-F	—CH ₃	0,015
M176	—SO ₂ CH ₃	4-Cl	—CH ₃	0,007
M177	—SO ₂ CH ₃	4-F	—CF ₃	0,068
M178	—SO ₂ CH ₃	4-Cl	—CH ₂ CH ₃	64,56
M179	—SO ₂ CH ₃	4-F	—CH ₂ F	0,05

g) Famille des Imidazole et dérivés⁽⁷⁾

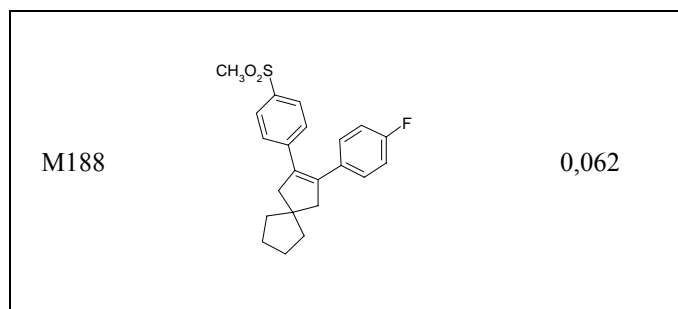
(4 composés)

molécule	R1	R2	R3	A _r
M180	—SO ₂ CH ₃	4-SCH ₃	—CF ₃	0,158
M181	—SO ₂ NH ₂	4-Cl	—CF ₃	0,01
M182	—SO ₂ NH ₂	4-F	—CF ₃	0,01
M183	—SO ₂ NH ₂	H	—CF ₃	0,04

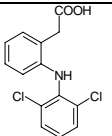
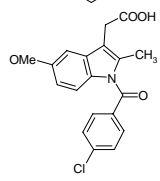
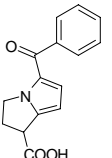
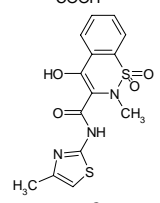
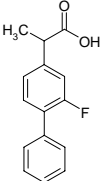
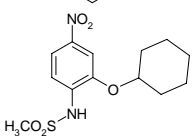
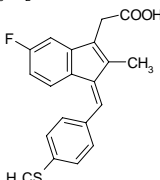
h) Famille des Spiroheptene et dérivés⁽⁸⁾

(5 composés)

molécule	R1	R2	A _r
M184	—SO ₂ CH ₃	3-Br-4-OCH ₃	0,001
M185	—SO ₂ NH ₂	3-Br-4-OCH ₃	0,002
M186	—SO ₂ CH ₃	3,5-diCl-4-OCH ₃	0,006
M187			0,04

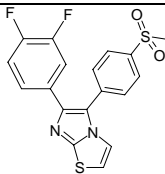
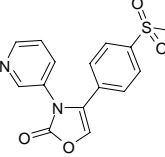
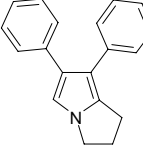
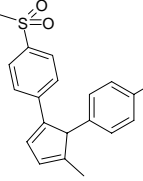
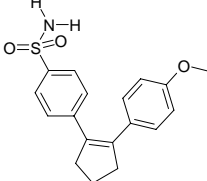
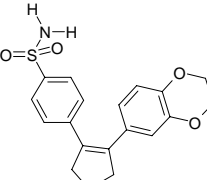
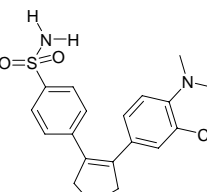
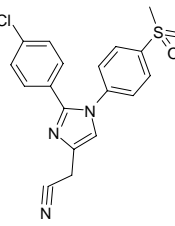
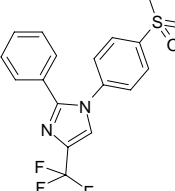


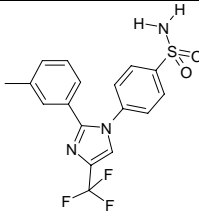
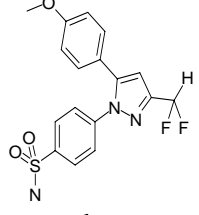
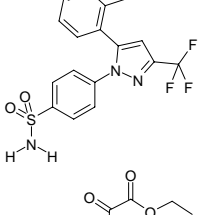
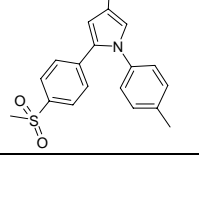
AINS classiques

	molécule	Structure	A _r
Diclofenac	M189		0.0501
Indomethacin	M190		0.4570
Ketorolac	M191		0.8709
Meloxicam	M192		0.7586
Flurbiprofen	M193		6.4565
NS-398	M194		0.4677
Sulindac sulphide	M195		10.471

Ketoprofen	M196		1.0715
Ibuprofen	M197		30.199
Piroxicam	M198		8.9125
Tolmetin	M199		7.0794
Naproxen	M200		74.131
Tenoxicam	M201		14.125
Phenyl butazone	M202		30.199
Flosulide	M203		0.7586
L-745337	M204		9.7724

Lot d'essai

molécule	Structure	Ar
T01		2.1878
T02		33.1131
T03		0.0288
T04		1.514
T05		0.0501
T06		0.0501
T07		0.0501
T08		38.905
T09		3.020

T10		1.0
T11		0.3802
T12		1.7378
T13		24.0506