République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de recherche scientifique
Université de Yahia farés Médéa
Faculté des sciences de la nature et de la vie

Mémoire de fin d'étude
En vue de l'obtention du diplôme de master
Filière : science biologique
Spécialité : Microbiologie

Relation structure activité dans la prédiction de la toxicité orale in vivo des médicaments chez les rats

Présenté par :

RABAH BELHAOUARI

MANEL

MS ATSAMNIYA .D	Université de Médéa	**Encadreur**
MS KHAMESSE.M	Université de Médéa	**Examinateur**
MS AINES.M	Université de Médéa	**Examinateur**

L'année universitaire : 2021/2022

Dédicaces

Au nom de Dieu *le clément et le miséricordieux. Louange à dieu qui m'a aidé durant des années, éclairé et ouvert les portes du savoir*

C'est avec une profonde émotion que je dédie ce mémoire :

À mon cher père «AEK» *qui m'a aidé à devenir ce que je suis aujourd'hui, que dieu le garde et le protège pour moi. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie, Merci pour ta confiance et tes encouragements.*

À ma très chère mère: fatima enfoussi

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente àmes cotés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profondeestime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

À mes chère sœurs *et son maris et leurs petits princes et princesse qui va venir prochainement in chaalah, Merci pour être a mes coté, que Dieu vous préserve santé, bonheur et longue vie.*

À Toute la famille ***RABAH BELHAOUARI*** *et la famille* ***ENFOUSSI.***

À toutes mes chères amies, *avec qui j'ai partagé mes moments inoubliables.*

Dédicaces

A cœur vaillant rien d'impossible

A conscience tranquille tout est accessible
Quand il y a la soif d'apprendre

Tout vient à point à qui sait attendre
Quand il y a le souci de réaliser un dessein
Tout devient facile pour arriver à nos fins
Malgré les obstacles qui s'opposent

En dépit des difficultés qui s'interposent
Souhaitant que le fruit de mes efforts fournis
Jour et nuit, me mènera vers le bonheur fleuri
Aujourd'hui, ici rassemblé auprès des jurys,
Je prie Dieu que cette soutenance

Fera signe de persévérance

Je dédie ce travail ...

À mes chers parents

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, monamour éternel et ma considération pour

les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder la santé et lebonheur

A mes chers SŒURS NAWEL ,AHLEM , MOUNIA ,AMIRA et NARIMENE

Nos conseillers, et amis fidèles, qui m'ont assisté dans les moments difficiles.

A mes chères ami, Djaafar ; GHADA

Avec qui j'ai partagé des moments inoubliables, et nous sommes devenus une entité, une famille.

REMERCIEMENT

Nous aimerions en premier lieu remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux qui nous a donné la force, la volonté, la patience et le courage durant ces longues années d'étude, pour accomplir ce travail modeste et d'avoir éclairé le chemin de la réussite.

En second lieu, nous remercions **nos parents** pour leur confiance, leurs conseils ainsi que leur soutien inconditionnel.

Un remerciement spécial pour notre encadreur ATSMANIA DJMEL qui nous a beaucoup aidé et retenue la longue de la rédaction de ce mémoire et qui nous a orienté avec ses conseils et surtout merci pour sa patience. Merci pour votre gentillesse, vos précieux conseils et votre soutien à tous les instants, soyez rassuré de notre profonde gratitude et notre respectueuse considération vos qualités scientifiques et humaines resteront à jamais pour nous l'exemple.

.

On remercie également de tous nos cœurs tous les enseignants qui ont contribué à notre apprentissage depuis notre jeune âge à ce jour, et on leur adresse nos sentiments respectueusement reconnaissant pour tout le savoir qu'ils nous ont prodigués.

Enfin on remercie tous ceux qui ont contribué de près ou loin à l'aboutissement de ce modeste travail.

Encore une fois de plus merci

Sommaire

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

LISTE DES ABREVIATIONS

RESUME

ABSTRACT

SOMMAIR

Introduction ……..1

CHAPITRE I . Reveu biblioghraphique……1

I.Le Médicament……3

1 . Définition d'un médicament……3

2.1. Classification des médicaments……3

2.2. Classement par action thérapeutique…… 4

3. Autres Classifications des médicaments……4

3.1. Les médicaments chimiques……4

3.2. Les médicaments biologiques……4

3.3. les médicaments à base de plantes……4

4. Les médicaments de thérapie innovante……5

4.1. Les médicaments de dernière génération……5

4.2. Les vaccins sont des médicaments immunologiques……5

4.3**.** Les médicaments dérivés du sang……5

4.4. Genèse et cycle de vie du médicament……6

5 . L'intoxication médicamenteuse……7

5.1. Définition ……8

6. Utilisation des médicaments……..8

7 . La chimie des médicaments ……..8

8. Ampleur d'utilisation des médicaments dans le mond……9

9 . Ampleur d'utilisation des médicaments en Algérie……9

10. Relations structures toxicité des médicaments ……10

11. Legislation sur les medicaments pour usage humain……..11

12. Les techniques de prédiction de la toxicité……11

13. Le neurone biologique……13

13.1. Deep Learning en prédiction de la toxicité ……13

14. Méthodes QSAR……16

14. 1 . Principe……16

14.3. Chimie computationnelle……19

15. Modèles biologiques pour la toxicologie……19

16. QSAR……20

17. QSAR et SAR aujourd'hui……21

18. Les réseaux de neurone……22

19. Ocs et OCTs……22

19.1. Intégration du transpondeur OC……23

19.2. Interaction de la metformine avec les OCTs……23

CHAPITRE II. Matériel et méthodes……24

1. Matéeiels et Méthodes……25

1.1.Base de données……25

1.2. Sélection des descripteurs……31

1.3. Modèle de réseau neuronal……31

1.4. Validation de la performance du modèle QSAR……32

Chapitre III.Résultats et discussion……..35

1. Résultats et discutions……..35

1.1. Choix de la description moléculaire……35

1.2. Utilisation des réseaux de neurones artificiels pour la Modélisation QSAR……38

1.3. Sensitivité globale……39

1.4. Validation de la performance du modèle ANN……40

Conclusion……41

Références bibliographiques

La liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau I	Base des donné Molécule antiinflamatoire structure-smiles	**25**
Tableau II	Molécule selection pour validations	**33**
Tableau III	Signification et classification des descripteurs molecule sectioné dans les molecules QSAR	**37**
Tableau IV	Base de donné pour vaidation	**40**
Tableau VI	Parametre de statistique de validation	**41**

Liste des figures

Figure	Titre	Page
Figure 1	Le development d'une noouvelle substance pharmaceutique	**6**
Figure 2	Les approche de l'evaluation de la toxicité	**12**
Figure 3	Neurone artificielle simple : *perceptron*	**14**
Figure 4	Illustration simplifier de la prediction des proprietés chimique	**15**
Figure 5	élaborations de model QSAR	**17**
Figure 6	Systeme de transport des cations organique chez l'homme hépatocytes	**24**
Figure 7	Zone de sélection des descripteurs pertinents	**35**
Figure8	corrélation entre valeurs de DL_{50} expérimentales et DL_{50} prédites	**39**
Figure9	Sensitivité globale	**35**
Figure10	courve do corélations de validation de modele	**36**

Liste des abréviations

2D : 2 dimensions

3D : 3 dimensions

DCI : Dénominations commune internationale

ATC : anatomique, thérapeutique et chimique

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

CCP : certificat complémentaire de protection

PA : principe actifs

3R : Réduire, remplacer et raffiner

SVM : support Victor machine

CNN : Convolution neural network

DL : Deep leaming

RNA : Réseau de neurone artificiel

KNN : k nearst neigh bors

MLR : Multi linéaire régression

RF : Random Forest

QSAR : Relation quantitative structure activité

PCA : analyse en composant principale

QSTR : Relations de toxicité de structure quantitative

DL50 : Dose létale médiane

Résumé :

La présente étude a analysée la dose létale (DL_{50}) de 42 composés anti inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens chez le rat et a établi une base de données complète sur la toxicité des composés selon leurs structures moléculaires et leurs propriétés physiques. Basé sur la base de données de toxicité existante,

les descripteurs moléculaires des composés ont été obtenus selon plusieurs étapes de sélection manuellement ensuite par des calculs de en utilisant Le logiciel DRAGON 6.0, puis un modèle quantitatif de prédiction de la relation structure-activité ont étéconstruita partie d'un neuronale. Le réseau neuronal MLPa etédéveloppé poursimuler la prédiction de la toxicité des composés étudiés. Le coefficient de détermination R^2l'erreur quadratique moyenne RMSE et le coefficient d'erreur Q^2de l'ensemble de données de prédiction s'est avéré être de 0.95, 0,25 et 0.119 respectivement. Les résultats de la validation sur d'autres molécules n'appartenant pasa la base des données, ont montré que lamodèle de réseau neuronal amélioré a offert de meilleurs résultats de prédiction pour la toxicité des anti-inflammatoires, ce quisatisfait aux exigences de précision réelles pour la prévision de la toxicité,et sans passer par l'expérience.

Abstract

The present study analyzed the lethal dose (LD50) of 42 steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory compounds in rats and established a comprehensive database on the toxicity of the compounds according to their molecular structures and physical properties. Based on the existing toxicity database

the molecular descriptors of the compounds were obtained in several steps of manual selection and then by calculations of using DRAGON 6.0 software, then a quantitative model of prediction of the structure-activity relationship were built part of a neural. The MLPa neural network was developed to predict the toxicity of the compounds studied. The coefficient of determination R2the root mean square error RMSE and the error coefficient Q2of the prediction dataset were found to be 0.95, 0.25 and 0.119 respectively. The validation results on other molecules not belonging to the database, showed that the improved neural network model offered better prediction results for the toxicity of anti-inflammatory drugs, which met the real accuracy requirements for toxicity prediction, and without going through the experiment.

الملخص

حللت هذه الدراسة الجرعة المميتة (LD50) لـ 42 مركبًا ستيرويديًا وغير ستيرويدي مضاد للالتهابات في الفئران وأنشأت قاعدة بيانات شاملة لسمية المركبات بناءً على هياكلها الجزيئية وخصائصها الفيزيائية. استنادا إلى قاعدة بيانات السمية الموجودة،

تم الحصول على الأوصاف الجزيئية للمركبات وفقًا لعدة مراحل من الاختيار يدويًا ثم عن طريق حسابات استخدام برنامجDRAGON 6.0 ، ثم تم إنشاء نموذج كمي للتنبؤ بنشاط بنية العلاقة كجزء من الخلايا العصبية. تم تطوير شبكة MLPa العصبية لمحاكاة التنبؤ بسمية المركبات المدروسة. ووجد أن معامل التحديد R2the متوسط الخطأ المربع RMSE ومعامل الخطأQ2of مجموعة بيانات التنبؤ هو 0.95 و 0.25 و 0.119 على التوالي. أظهرت نتائج التحقق من صحة الجزيئات الأخرى التي لا تنتمي إلى قاعدة البيانات أن الشبكة العصبية المحسنة تسفر عن نتائج تنبؤية أفضل لسمية مضادات الالتهاب في حالة الأمراض الالتهابية، ينطبق هذا على متطلبات الدقة الحقيقية للتنبؤ بالسمية، ودون الخوض في التجربة.

Introduction

Introduction

Depuis les temps éloignés, le désir d‘amélioration de la qualité de vie a poussé l‘humanité dans la recherche des traitements des différentes maladies. L‘évolution des médicaments a accompagné l‘évolution humaine et elle peut être divisée en quatre phases: utilisation des produits d‘origine naturelle, isolement de composés organiques, modification moléculaire des composés isolés et obtention de médicaments par synthèse intégrale.

Partant de ces connaissances et en ayant pour objectif de trouver de meilleurs chemins pour l‘obtention de nouvelles substances plus efficaces pour soulager la souffrance, est apparue la chimie thérapeutique qui a présenté un développement significatif ces dernières années. Il s‘agit là d‘un domaine qui exige l’implication non seulement des chimistes, mais aussi des biologistes, des biochimistes, des pharmacologues, des informaticiens, des pharmaciens et des médecins.

La valeur LD_{50} dermine la toxcité d’un produit, il represente la dose létale d'une substance qui tuera 50 % des animaux/organismes testés dans les 24 heures suivant l'exposition à un produit chimique [1’,2’]. Les valeurs LD50 ont été utilisées pour exprimer les risques relatifs associés à la toxicité aiguë des produits chimiques et sont souvent utilisées pour l'évaluation initiale de la toxicité. Les modèles de relation structure-activité (SAR) et de relation quantitative structure-activité (QSAR) assistés par ordinateur sont de plus en plus utilisés pour combler les lacunes dans les bases de données sur la toxicité chimique (pharmaceutique, agrochimique, additifs alimentaires et autres industries). Ces outils fournissent ainsi un moyen d'évaluer la toxicité des produits chimiques qui manquent de données expérimentales appropriées

L’analyse expérimentale de la toxicité chimique au moyen de tests sur les animaux est généralement un processus long, coûteux et techniquement difficile [3’-4’]. Pour ces raisons, les méthodes QSAR [5’] pourraient être utilisées comme solutions alternatives pour expliquer la toxicité des molecules medicamenteuses, dans le but de prevoire les risques d’etulisation des medicaments sur la santé humaine cette fortune naturelle.
L’objectif ciblé pour ce présent travail est d’étudier la toxicité de 42 molecules medicamenteuses appartenant a la famille des antiiflamatoires setroidiens et non

seroidiens, testé des rats wistar et par voie orale en utilisant des descripteurs pertinents selectionnés a partir de 1550 descripteures. Les travaux décrits dans ce mémoire font l'objet de deux grandes parties, une etude bibliographique, materiel et methodes et partie resultats et discution, auxquels s'ajoutent la présente introduction et une conclusion générale. Dans la partie etude bibliographique nous exposons des généralités sur les antiinflamatoires et sur utlisation ¬ ainsi le problème de toxicité des antiinflamatoires et leur impact sur la danté humaine. La partie experimentale regroupe toutes les bases théoriques nécessaires pour aboutir¬ à un modèle QSAR, en utilisant l'approche MLR. Ce chapitre est donné en trois parties:(i) selection des descripteures pertinents, (ii) elaboration du midele QSAR, (iii) validation du modele par d'autres anti-inflamatoires non inclus dans la base des données.

Revue bibliographiques

1 .1- LE MEDICAMENT

1.1.1/- Définition d'un médicament

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.» [1]

Les médicaments peuvent être obtenus de sources très diverses: Origine végétale ; animale ; synthétique ou biogénétique et Chaque médicament possède au moins trois noms: Nom chimique ; Dénomination Commune Internationale «DCI» et Nom de spécialité (Nom de marque). [2]

1.1.2/- Classification des médicaments

Il existe plus d'une dizaine de milliers de médicaments. Chaque médicament est utilisé dans un but précis et par des spécialités médicales différentes. Il y a de nombreuses façons de classifier les médicaments. Les deux plus importantes sont: [3]

1.2/-Classement par DCI (dénomination commune internationale)

Un médicament est classé selon son (ou ses) principes actifs. Ce type de classification permet de retrouver un médicament dans n'importe quel pays du

monde et quel que soit le nom de marque qu'il porte. La DCI a servi de base pour de nombreux médicaments génériques. [4]

1.2.2/-Classement par action thérapeutique

On appelle cela les "Familles pharmaco-thérapeutiques". Par exemple les neuroleptiques, les anxiolytiques, les hypnotiques, etc. qui sont classés dans la spécialité "Psychiatrie". Autre exemple, les antihypertenseurs, les antiarythmiques, les vasodilatateurs, etc. qui sont classés dans la spécialité "Cardiologie-Angeiologie". Par esprit de simplification, ces familles ont été rattachées à une spécialité médicale. [5]

1.3.1/- Autres Classifications des médicaments

La classification des médicaments est en fonction du type chimique de l'ingrédient actif ou de la manière dont il est utilisé pour traiter une condition particulière. Chaque médicament peut être classé dans une ou plusieurs classes de médicaments. On distingue les médicaments « classiques » ou chimiques, plus anciens, et les médicaments biologiques, qui sont les plus développés aujourd'hui. [6]

1.3.2/-Les médicaments chimiques

Sont fabriqués à partir de substances actives d'origine chimique et via des processus industriels. C'est au XIXe siècle que la chimie a permis d'isoler dans les plantes les substances chimiques responsables de leur activité thérapeutique, désignées sous le nom de principe actif. Parmi ces médicaments dits « classiques », il existe aussi bien des médicaments de référence que leurs variantes génériques. Tous contiennent exactement la même molécule et sont fabriqués chimiquement. [7]

1.3.3/ -Les médicaments biologiques

Eux, sont fabriqués à partir d'une source d'origine biologique, c'est-à-dire des organismes vivants, tels que des cellules ou des tissus vivants. [8]

1.3.4/- les médicaments à base de plantes

– ou phytothérapie – sont employés depuis longtemps dans de nombreuses civilisations. De multiples plantes contiennent en effet des substances présentant des activités thérapeutiques particulières. On peut les utiliser soit à l'état brut, soit préparer industriellement des médicaments en extrayant les composés actifs qu'elles renferment. [9]

1.4/-Les médicaments de thérapie innovante

1.4.1/- Les médicaments de dernière génération

Sont les médicaments biologiques, vaste catégorie dans laquelle on trouve plusieurs types de produits pharmaceutiques :

-immunologiques (dont vaccins) .

- dérivés du sang et du plasma humain : immunoglobulines, albumine.

- biomédicaments : anticorps monoclonaux, thérapie cellulaire . thérapie tissulaire, thérapie génique [10]

1.4.2/- Les vaccins sont des médicaments immunologiques

Dont la conception est basée sur la réaction immunitaire de l'organisme. Le principe de la vaccination est d'exposer l'organisme à une version non pathogène de l'agent agressif (un virus atténué par exemple) pour lui permettre de constituer le stock d'anticorps, qui sera mobilisé à l'occasion d'une nouvelle exposition à l'antigène. [11]

1.4.3/- Les médicaments dérivés du sang

Ils sont des protéines présentes dans le sang, telles que les immunoglobulines ou les facteurs de coagulation sont utilisés principalement dans les pathologies liées à un déficit immunitaire ou à un déficit des fonctions de la coagulation. [12]

Donc on peut définir des classes de médicaments de différentes manières : classes selon leurs origines, leurs compositions ou leurs structures chimiques, classes pharmacologiques selon leurs actions sur l'organisme, classes

thérapeutiques selon les pathologies traitées. [13]

En fait, aucune classification ne permet de couvrir de manière satisfaisante pour le médecin l'ensemble des médicaments. On a donc recours à un système hétérogène de classes pharmaco thérapeutiques qui allient les mécanismes d'action et l'effet thérapeutique. La plus répandue est la classification ATC, qui a l'avantage d'être internationale mais qui est loin d'être parfaite. Aussi, bien souvent, la classification utilisée est conçue selon le but poursuivi. [14]

1.4.4/- Genèse et cycle de vie du médicament

La mise sur le marché d'un médicament est une procédure longue et coûteuse pour les industries pharmaceutiques. On estime en moyenne que sur 10 000 molécules criblées, seule une passe tous les tests de validation pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. La mise au point d'un médicament coûte aujourd'hui environ 1 milliard d'euros et passe par plusieurs phases. La première dure environ 10 ans durant laquelle un pool d'environ 10 000 substances actives est étudié. À l'issue des 10 ans, les 100 plus intéressantes sont sélectionnées pour les tests précliniques. Après cette phase de recherche et de développement menée sur les 100 molécules (tolérance, innocuité, efficacité du produit sur de petites populations, mise en place des doses et tests sur 100 à 1000 patients), 10 font l'objet d'un brevet. Cette procédure dure en moyenne 10 ans. À partir de ces 10 médicaments brevetés, un seul fait généralement l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (A.M.M) délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), avec définition du prix de la matière première et des conditions de remboursement. A la suite de cette étape prenant 3 à 5 ans, le médicament est commercialisé et fait l'objet d'une pharmacovigilance et d'une étude de risque. [15]

Une fois l'autorisation de mise sur le marché délivrée, le médicament est fabriqué, commercialisé puis consommé. Aujourd'hui, le cycle de vie du médicament est plus court qu'en 1980, mais largement plus coûteux. Lorsque l'on s'intéresse aux bénéfices engendrés par cette commercialisation, on constate qu'un médicament est rentable moins longtemps qu'il y a 20 ans. Dès la fin du certificat complémentaire de protection (CCP), les médicaments génériques entrent en concurrence avec le médicament initial. Le coût du générique étant plus faible que celui du médicament, il devient plus attractif pour le consommateur qui débourse moins pour le même principe actif. [16]



Figure 01 *:* Le développement d'une nouvelle substance pharmaceutique (Leem 2014, Les Entreprises du Médicament).

Aujourd'hui, les médicaments sont consommés sur une période approximative de 10 ans alors qu'ils l'étaient sur plus de 20 ans dans les années 80. Les médicaments rapportent donc moins aux entreprises pharmaceutiques (Leem 2014). [17]

1.5/- L'intoxication médicamenteuse

Une intoxication par un médicament doit toujours être prise au sérieux, même pour des doses apparemment inoffensives. [18]

1.5.1 /- Définition

L'intoxication est définie par l'ensemble des manifestations pathologiques consécutives à la pénétration dans l'organisme

- le plus souvent par ingestion, mais aussi par inhalation, contact cutané...

- de produits chimiques, de médicaments ou liée à un surdosage médicamenteux. Parfois méconnue, de découverte fortuite, elle peut poser de difficiles problèmes (intoxication au plomb ou au mercure, par exemple). Plus rarement, elle peut être volontaire, dans un but suicide ou d'autolyse. [19]

1.6 /- Utilisation des médicaments

Le médicament obéit à une réglementation contraignante et s'inscrit dans un circuit de fabrication et de mise à disposition des professionnels et des patients très encadré et strictement surveillé. Le médicament contient des substances actives qui ont des effets sur l'organisme. Il est là pour soigner mais s'il est mal utilisé, il peut être dangereux. [20]

1 .7/-La chimie des médicaments

Le médicament tel qu'on l'acquiert et qu'on l'utilise, est un objet. Cet objet a une forme et est présenté dans un conditionnement. Les différentes manières dont le médicament est présenté, constituent les « formes pharmaceutiques ». On distingue des formes divisées où le médicament est présenté en doses unitaires (ou unidoses) correspondant à une prise et des formes à diviser (ou multidoses) pour lesquelles le malade doit prélever à chaque fois la quantité à prendre. Elles sont en rapport direct avec les façons dont le médicament est administré. [21]

Les formes pharmaceutiques ne sont pas délivrées en vrac, mais contenues dans un conditionnement. Celui-ci est dit primaire lorsqu'il est en contact avec le médicament (flacon, blister, etc.), extérieur dans le cas inverse (boîte, emballage, etc.). [22]

Les conditionnements portent un certain nombre de mentions obligatoires et contiennent une notice d'utilisation. Mentions et notices sont contrôlées par l'administration [23]

1.8/- Ampleur d'utilisation des médicaments dans le monde

Les médicaments sont essentiels et plus de 3 000 principes actifs (PA) sont disponibles pour la prise en charge de la santé des populations humaines et animales à travers le monde. Ces PA, de nature très variée, issus pour beaucoup de la synthèse chimique, sont produits à plus de 100 000 tonnes par an. Les PA de médicaments sont conçus pour induire un effet biologique favorable à la santé de l'organisme animal ou humain. Ils sont mis sur le marché en raison de leurs effets biologiques intrinsèques. [24]

1.9/- Ampleur d'utilisation des médicaments en Algérie

Les dépenses de santé augmentent régulièrement en Algérie. Les chiffres avancés par le ministère de la Santé publique montrent qu'elles ont été multipliées par environ 9 entre 1991 et 2008 passant ainsi de 33 449 millions de DA à 294 970 millions de DA (Ziani et Ziani, 2011, p. 8). Les remboursements des médicaments pèsent lourdement dans les dépenses de la branche assurances sociales. En effet, selon les déclarations du ministre de la Santé, pour la seule année 2011, cette prestation représente 59 % du total des dépenses de santé de la sécurité sociale avec un montant global de 110 milliards de DA. [25]

Le concept de « médication familiale ; médication officinale « fait l'impasse sur la nature du circuit de distribution des médicaments. Toute fois les médicaments non prescrits par un professionnel de santé ne sont, en aucun cas, remboursés par l'assurance maladie, qu'ils figurent ou non sur la liste des médicaments remboursables. Parmi les médicaments non listés et non remboursables, on distingue les médicaments conseils dont la promotion n'est possible qu'auprès des pharmaciens ; ceux-ci en conseillent l'achat aux malades qui sollicitent leur avis et les médicaments grand public autorisés à faire de la

publicité auprès des patients qui les sollicitent auprès des pharmaciens. [26]

1.10/-Relations structures toxicité des médicaments

La Toxicité caractérise des substances chimiques qui, au contact ou après pénétration dans un organisme, ont la propriété de causer un dys-fonctionnement à l'échelle moléculaire, cellulaire ou organique. On dénombre plus de 2 millions de personnes souffrent d'un type d'intoxication quelconque chaque année dans le monde. Les médicaments (prescrits ou en vente libre) et les drogues sont les causes les plus fréquentes d'intoxications graves et de décès liés à une intoxication (Intoxication par le paracétamol et Intoxication par l'aspirine). [27]

Il existe deux types d'intoxications :

l'intoxication aiguë résulte de la toxicité immédiate et de la quantité de produit dans l'organisme et l'intoxication chronique qui est consécutive à l'exposition répétée ou prolongée à un toxique. [28]

Le problème pour les médicaments est le même que pour les toxiques, non pas en raison de la toxicité propre du médicament mais des doses auxquelles il a été pris. Certains médicaments non toxiques à dose normale peuvent devenir extrêmement dangereux à forte dose. Il s'y ajoute en plus l'effet d'interaction médicamenteuse, car plusieurs médicaments même en quantité pas trop importante peuvent voir leurs effets se multiplier (potentialisation) lorsqu'ils sont ingérés en même temps. Autre effet de potentialisation : l'alcool, qui renforce la toxicité de nombreux médicaments. [29]

Certains médicaments sans gravité peuvent devenir potentiellement dangereux chez certaines personnes (femme enceinte, enfant, personne âgée, personne malade ou déjà sous médicaments). [30]

Les médicaments sont rarement pris à forte dose de façon accidentelle. C'est le plus souvent dans le cadre d'une tentative de suicide. C'est pourquoi, outre le problème de la toxicité, se pose le problème des circonstances et des motivations. [31]

1.11/-Legislation sur les medicaments pour usage humain

Il faut disposer d'un cadre législatif pour mettre en oeuvre et assurer l'application des divers éléments d'une politique de médicament, et pour réglementer les activités des divers acteurs des secteurs public et privé. La législation et la réglementation garantissent que les responsabilités, compétences, droits et rôles de chaque acteur sont définis et reconnus. Elles fournissent également une base juridique rendant possible les mesures de contrôle réglementaires d'activités telles que la fabrication, l'importation, l'exportation, la mise sur le marché, la prescription, la délivrance et la distribution des médicaments, ainsi que l'application de ces lois et réglementations. L'objectif de la législation est donc de garantir que seuls des médicaments de qualité, efficaces et sans danger sont produits, importés et distribués, que ces médicaments sont disponibles, et qu'ils sont gérés et utilisés de manière appropriée. [32]

1.12/-Les techniques de prédiction de la toxicité

Les études de la toxicité de la nouvelle molécule s'intéressent à la détermination des organes cibles, la dose toxique, Détermination du niveau « sans effet », Connaitre les effets réversibles ou irréversibles de la substance etc. Ces études se réalisent sur des animaux mais depuis la fin des années 1980 de nombreux efforts ont été faits pour limiter le recours aux animaux encourager le recours à des modèles cellulaires (in vivo) et à la modélisation informatique (in silico) qui ont permis d'avoir de bons résultats, cependant l'expérimentation in vivo reste incontournable avant de passer à une expérimentation chez l'homme, mois ces expérimentations sur l'animal doivent répondre à la règle des 3R (Réduire, Remplacer, Raffiner).Créé en 1959, cette règle pose les bases fondamentales éthique de l'expérimentation animale dans le monde ; les 3R pour : Réduire c'est à dire limiter le nombre d'animaux utilisés ;Remplacer c'est à dire utiliser dès que c'est possible des modélisations in vitro ou in silico respectivement sur des cultures cellulaires ou dans des modèles informatiques et enfin Raffiné c'est à dire améliorer les conditions de vie des animaux en prenant en compte la

douleur le stress et la qualité de vie. [33]

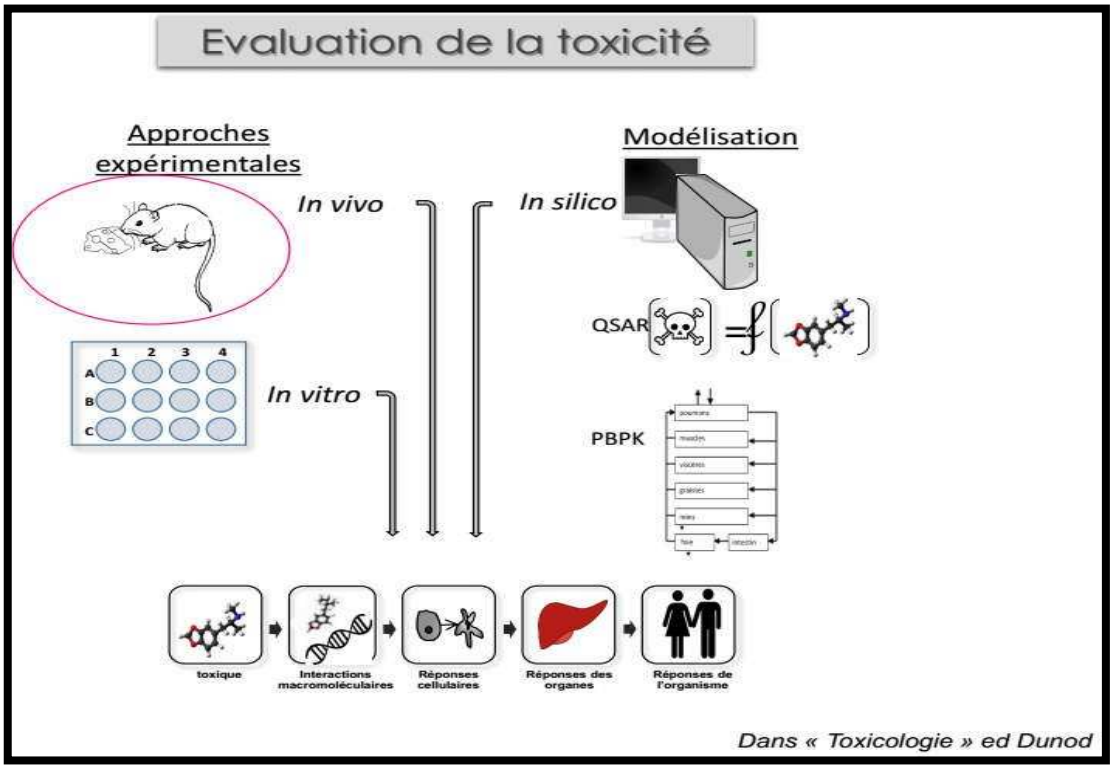


Figure 02: les approches de l'évaluation de la toxicité

Parmi les méthodes alternative de l'expérimentation animal on trouve les méthodes in silico qu'il s'agit d'une variété des techniques d'évaluation de la toxicité qui utilise des méthodes informatiques pour analyser, simuler, visualiser, ou prédire la toxicité des produits chimiques via des calculs qui établissent un lien entre la structure chimique d'un produit et sa toxicité ou de son avenir. [34]

Le terme "silico" fait référence à la nature informatique du travail. Les techniques in silico présentent, bien évidemment de nombreux avantages, notamment leur rapport coût- efficacité, leur rapidité par rapport aux tests traditionnels et la réduction des coûts de production. [35]

L'objectif de la toxicologie in silico est de fournir des techniques permettant

d'extraire des données pertinentes et/ou de faire des prédictions sur le devenir et l'évolution d'un produit chimique. [36]

Il existe des techniques d'intelligence artificielle à savoir la SVM (Support Vector Machine) et Le CNN (convolution neural network)qui vont utiliser pour extraire des informations à partir des de scripteurs moléculaire et des structure chimique pour prédire la toxicité. [37]

1.13/- Le neurone biologique

1.13.1/-Deep Learning en prédiction de la toxicité

Le deep Learning (DL) est tout simplement un réseau de neurone artificiel (RNA) de plusieurs couches cachées, mais derrière ce nom qui vient d'apparaitre récemment existe une longue histoire qui a commencé dans les années 1950 avec son ancêtre le perceptron qui est le premier réseau de neurone artificiel d'un seul neurone et qui a évolué pour donner plusieurs type de neurone artificiel de plusieurs couches à plusieurs neurone capable d'extraire des informations surprenante. Alors pour comprendre le principe d'un réseau de neurone artificiel commençons par la compréhension du principe perceptron, finalement un réseau de neurone reste un ensemble de perceptron. Le principe de perceptron est comme suit : on a des caractéristique X qui sont les entrées, ces entrées seront multipliées par des coefficients nommés poids (Wight (W)) pour nous donner Z puis la sortie Y, qui est calculé en deux étapes, la 1eest le calcule de Z qui est la somme des poids multipliée par les caractéristiques.

$$Z = \sum_{i=1}^{n} \mathrm{Xi}.\mathrm{Wi}$$

Puis la 2emeétape le neurone calcule Y via la fonction d'activation « a » utilise Y = a(Z)

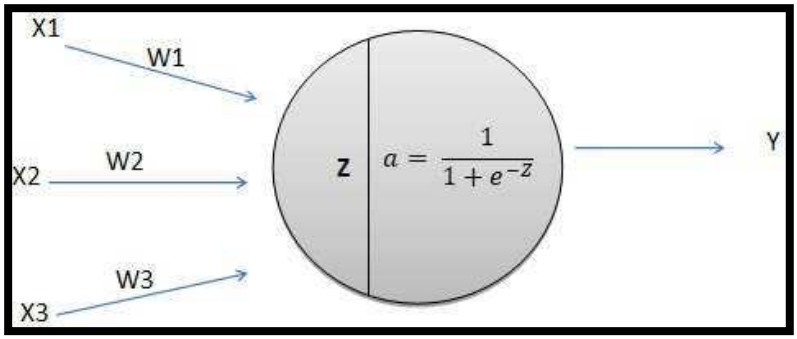


Figure 03: Nneurone artificielle simple : perceptro*n*

La fonction d'activation du perceptron est la fonction sigmoïde mais pour les réseaux neuronal multicouche souvent on utilise d'autre fonction d'activation comme la fonction tangente hyperbolique tanh(z) ou la fonction ReLu pour simplifie le calcul et accélère les cycles d'apprentissage. On peut construire un réseau avec un nombre de couche et de neurone illimitée, mais plus le réseau de neurone est profond plus qu'il devient riche plus qu'il serait difficile à entrainer. [38]

Le deep Learning est abondamment utilisé dans plusieurs domaines à savoir en voiture autonome, traitement de langage naturel, reconnaissance d'image, vocal et de vidéo par ordinateur, en médicine, en développement des médicaments etc. aussi largement exploité en toxicologie, par exemple on trouve Chemception un projet qui propose un réseau neuronal profond doté d'une connaissance minimale de la chimie équivalant les performances des modèles QSAR/QSPR élaborés par des experts d'où les chercheurs ont développés un CNN (convolutional neural network) profond pour la prédiction des propriétés chimiques , en utilisant uniquement les images de dessins 2D de molécules sans aucune connaissance explicite supplémentaire en chimie, figure 04 qui illustre brièvement le déroulement de l'étude. [39]

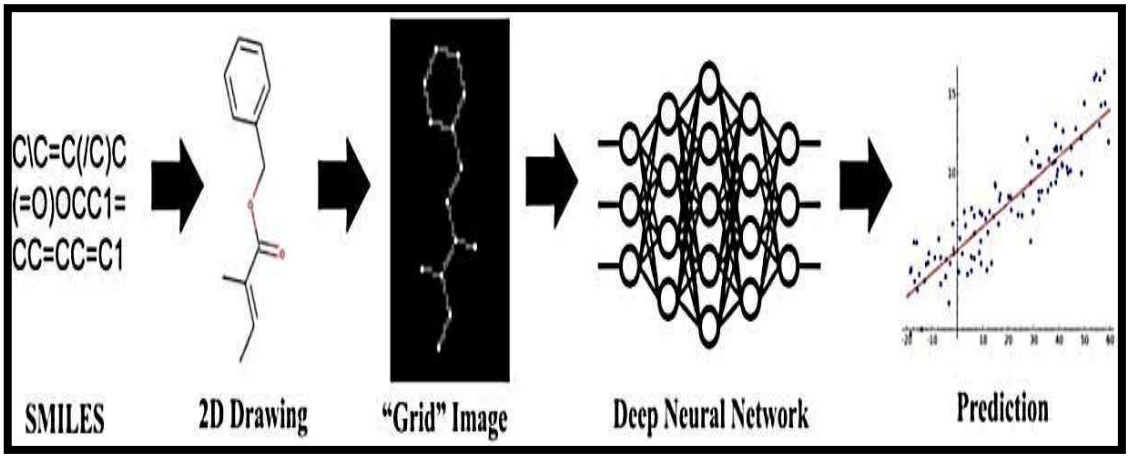


Figure 04 *:* Illustration simplifier de la prédiction des propriétés chimiques.

En générale, les algorithmes utilisés pour la prédiction de la toxicité ou des effets biologique classées en deux grandes classes: il y ales approches basées sur les similitudes et les approches basées sur les caractéristiques. Les méthodes basées sur la similarité calculent une matrice de similarités par paires entre les composés, qui est ensuite utilisée par les algorithmes de prédiction. Ces méthodes sont basées sur l'idée que des composés similaires devraient avoir un effet biologique similaire, on trouve dans cette classe les algorithmes de KNN (k nearest Neighbors), les SVM (support vector machine) etc. les méthodes basées sur les caractéristiques (Multi linéaire régression MLR , Random Forest (RF) etc.) sélectionnent des caractéristiques d'entrée (descripteurs chimiques par exemple) ils les pondèrent par un score ou un paramètre de modèle qui sera utiliser plus tard pour classifier ou prédire une valeur. Le DeepLearning peut utiliser les deux principes de ces méthodes en plus il surpasse les autres algorithmes utilisé par un avantage qui le caractérise des autres algorithmes, qui est sa capacité de construction de nouvelles caractéristiques qui diffère selon le type de réseau de neurone utilisé. [40]

1.14/-Méthodes QSAR

Les Relations Quantitatives Structure-Activité (QSAR) se rapportent à la construction de modèles prédictifs d'activités biologiques, en fonction de

l'information de structure moléculaire d'une série de composés. C'est un procédé qui relie de manière quantitative les propriétés moléculaires appelées descripteurs, avec une activité biologique, suivant un modèle mathématique :

1.14.1/ -Principe

Les méthodes QSAR peuvent expliquer les données expérimentales disponibles et de prédire les activités pour des nouveaux composés ou des composés pour lesquels les données expérimentales ne sont pas disponibles

Le principe des méthodes QSAR est de mettre en place une relation mathématique reliant de manière quantitative des propriétés moléculaires aussi bien électroniques que géométriques, appelées descripteurs, avec une activité biologique/toxicité, pour une série de composés chimiques similaires à l'aide de méthodes d'analyses de données en l'occurrence les régressions linéaires simple et multiple (SLR, MLR), régressions aux moindres carrés partiels (PLS) [3] méthode d'analyse en composantes principales (PCA)

1.14.2/-Méthodologie générale d'une étude QSAR

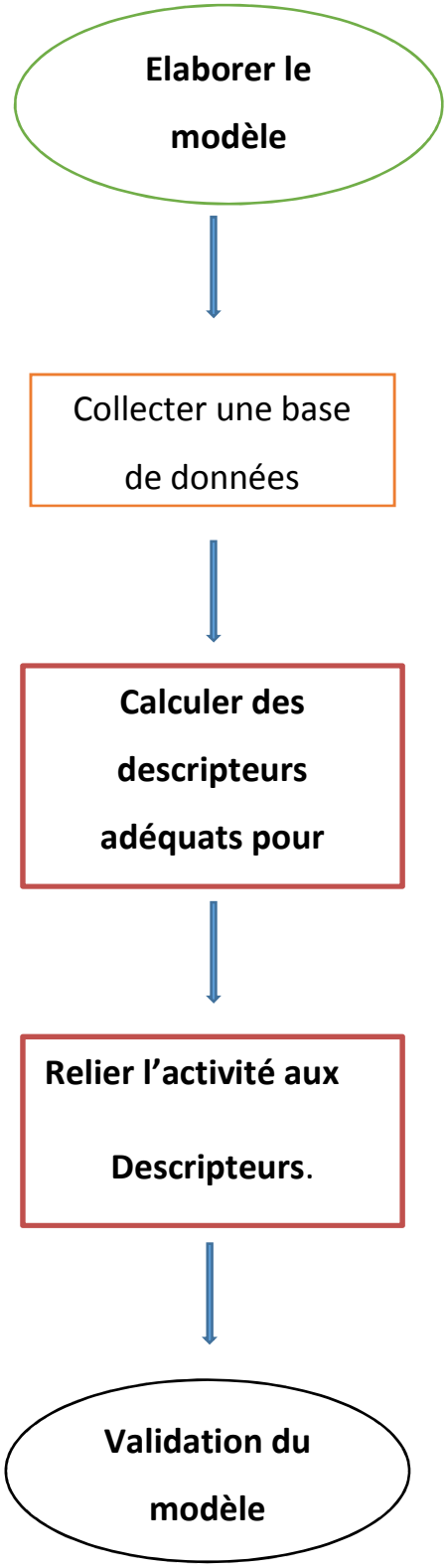


Figure 5 : élaborations de model QSAR

L'atome comme sphère d'électricité positive avec des particules négatives; Rutherford en 1909 a adapté le modèle du système solaire avec une densité noyau à charge positive entouré d'électrons négatifs. Enfin dans les années 1920 le modèle de nuage d'électrons a été défini; dans un atome est constitué d'un noyau dense composé de protons et neutrons entourés d'électrons. [40]

Une molécule est un groupe électrolytique de deux atomes ou plus maintenus ensemble par des liaisons covalentes, partage d'électrons. Le modèle de valence transforme naturellement une molécule dans un graphique, où les nœuds sont des atomes et les bords sont des liaisons. Cette représentation graphique est généralement appelée structure chimique 2D. [41]

Aujourd'hui, les hydrogènes sont graphiques puisqu'ils sont supposés remplir les valence inutilisées Une représentation commune du graphique est la matrice de contiguïté, une matrice carrée avec une dimension N égale au nombre d'atomes. Chaque position (i ,j) dans la matrice spécifie l'absence (0 valeur) ou la présence d'un lien reliant les atomes i et j, rempli de 1, 2, 3 pour indiquer une liaison simple, double ou triple, 4 pour une liaison amide, et 5 pour la liaison aromatique. [41 ,42]

Une entrée d'enregistrement de base de données dans Spécification d'entrée de ligne moléculaire simplifiée (SMILES) est très populaire [41]

Il s'agit d'une courte représentation de la chaîne structure moléculaire La notation SMILES souffre de l'absence d'une représentation unique, puisqu'une molécule peut être encodée à partir de n'importe où. [43]

1.14.3 /-Chimie computationnelle

La chimie computationnelle est une branche de la chimie qui utilise des calculateurs pour aider à résoudre des problèmes chimiques, l'étude de l'électronique structure des solides, des liquides, et la conception de nouveaux matériaux et de médicaments. Il utilise les résultats de la chimie théorique, incorporés dans les programmes pour calculer les structures et les propriétés des molécules. [44]

Dans la modélisation des processus chimiques, deux variables sont importantes, à savoir le temps et la température. Il est nécessaire de faire dynamique simulations et pour modéliser les champs de force existant entre les atomes et expliquer les liens qui se brisent. Cette tâche exige habituellement la résolution les équations de mécanique quantique .Une hiérarchie de niveaux de simulation fournit différents niveaux de détails. L'étude des propriétés fondamentales sans l'introduction de paramètres empiriques est la méthode ab initions. Ces calculs tiennent compte de l'électronique et de la structure les liens appropriés de la molécule à la température absolue zéro. Ils sont calcul coûteux, de sorte que la taille des molécules est limitée À quelques centaines d'atomes. Lorsque les méthodes ab initions ne peuvent pas être utilisé, il est possible d'introduire des paramètres empiriques pour obtenir le méthodes dites de dynamique moléculaire [45].

1.15/- Modèles biologiques pour la toxicologie

La pratique de l'expérimentation animale a été établie dans les domaines de la physiologie, de la microbiologie et de la chirurgie. Explosion en biologie moléculaire dans la seconde moitié du vingtième Siècle a accru l'importance des modèles in vivo. [46]

Tous les modèles ont leurs limites, leur prédiction peut être mauvaise, et leur transférabilité aux phénomènes réels qu'ils modélisent peut être insatisfaisante. Donc, extrapoler les données des modèles animaux à la Environnement ou à la santé humaine dépend de la mesure dans laquelle Le modèle animal est un reflet

approprié de la condition Sous enquête. Ces limites sont toutefois intrinsèques à toutes les approches de modélisation. La plupart des questions concernant les modèles animaux sont Éthique plus que scientifique; en santé publique, l'utilisation d'animaux Modèles est imposée par des règlements stricts et est peu probable que toute L'autorité sanitaire approuvera les médicaments nouveaux sans données confidentielles. [47]

1.16 / -QSAR

À partir de données quantitatives, nous pouvons construire un modèle QSAR qui cherche à Corréler notre variable d'intérêt de réponse particulière avec moléculaire descripteurs qui ont été calculés ou même mesurés à partir de la molécules elles-mêmes. Ce que nous appelons aujourd'hui ils Ont été créés par Corwin Hansch . [48]

Dans les années 1940, qui Analysé la série congénère de composés et formulé le RQSA Équation **Log C 1/ = + ap bs + + cEs const** Où / et

C = concentration avec effet

p = coefficient de partage octanol-eau

s=constante de remplacement Hammett (électronique)

Es=constante substituant de Taft

Log P coefficient de partage octanol -eau, est le rapport des concentrations d'un composé dans les deux phases d'un mélange de deux solvants non miscibles à l'équilibre. C'est une mesure de la différence solubilité du composé dans ces deux solvants. Normalement, un des solvants est l'eau tandis que le second est hydrophobe tels que octanol. Avec un coefficient de partage octanol/eau élevé, la substance chimique est hydrophobe et préférentiellement distribuée Les compartiments hydrophobes, comme la membrane cellulaire, tandis que les compartiments hydrophiles, comme le sérum sanguin, sont hydro philes. Les valeurs Log P actuelles sont prédites dans la plupart des cas [49].

Les définitions de la structure chimique et de la fonction demeure un défi aujourd'hui, mais la structure liée à la propriété est largement adopté dans la découverte de médicaments et dans l'évaluation des risques. Parfois, les méthodes QSAR prennent des noms plus spécifiques comme :

QSPR (relation de propriété de structure quantitative) ou QSTR (Relation de toxicité de structure quantitative). Les QSPR sont utilisés pour Propriétés physicochimiques, comme le point d'ébullition, la solubilité, Log P [50].

Elles sont toutes corrélées à une variable dépendante (l'effet ou la réponse) Avec un ensemble de variables indépendantes (généralement des propriétés calculées ou Descripteurs). Ce sont des modèles statistiques et peuvent être appliqués à pré dire les réponses pour les points de données invisibles entièrement en silico. Il est Possible de les calculer à partir d'un modèle, pas d'une expérience.

1.17 / -QSAR et SAR aujourd'hui

Les modèles QSAR peuvent être générés à l'aide d'une grande variété de statistiques et un large choix de descripteurs moléculaires.[51]

Le modèle QSAR est habituellement une relation non linéaire entre les descripteurs valeurs et la propriété. Si l'objectif principal de QSAR est simplement prédic, l'attention devrait être axée sur la qualité du modèle Et non sur son interprétation. De plus, il est dangereux de tenter pour interpréter des modèles statistiques, puisque la corrélation n'implique pas Cau saleté.

Sur cette base, nous pouvons différencier les QSARs prédictifs, focalisé sur l'exactitude des prédictions, à partir des RQSA descriptifs, axés sur l'interopérabilité. [52]

Les modèles SAR sont habituellement Développé .Si l'objectif principal des RSO et des RQSA est simplement la prédiction, L'attention devrait porter sur la qualité des modèles et non sur leur interprétation [53].

L'application, puisqu'un modèle mathématique validé reliant une propriété Target à des caractéristiques chimiques peut, dans certains cas, être tout à fait

exact estimations de l'activité des produits chimiques ». Fortement apprécié par les intervenants pour caractériser le risque toxique de Chimiques. Les règles structurelles sont des expressions qui corrèlent les caractéristiques locales de la molécule à un risque et peuvent généralement être expliquées dans les conditions de réactivité ou d'activation des voies biologiques.

1.18/-Les réseaux de neurone

On pense généralement que de nombreux médicaments sont transportés à travers les membranes biologiques par diffusion passive à un taux lié à leur lipophilie . Cependant, il devient évident que les transporteurs membranaires sont également des déterminants importants du médicament in vivo disposition, efficacité thérapeutique et effets indésirables des médicaments [54]. Les transporteurs ont un tissu spécifique et aussi la distribution cellulaire. Dans les tissus épithéliaux, qui sont constitués par des cellules polarisées, les transporteurs sont même spécifiquement exprimés Sur la membrane apicale ou basse latérale. De cette façon, un médicament spécifique — transporteur [55]

Interaction peut être utilisée pour cibler les médicaments sur des cellules et des tissus sélectionnés, mais peut également induire des effets indésirables spécifiques. L'accumulation de médicaments cellulaires par le porteur est le résultat de l'activité des transporteurs d'absorption et d'efflux. Le pharmacologique l'importance des protéines de transport d'efflux est évidente compte tenu de leur rôle dans le développement de la résistance des cellules tumorales aux agents chimio thérapeutiques. [56] .

1 .19/-Ocs et OCTs

Les CO sont des substances endogènes (p. ex., choline, dopamine,Histamine) ou exogène (p. ex., médicaments comme le vecuronium, le pro caïamide, la quinine, la cimétidine), d'origine physiologique PH sont chargés positivement. Beaucoup de ces composés ne peuvent pas Passer librement la membrane cellulaire; par conséquent, leur transport dans ou Hors des cellules doit être médiée par des systèmes de transport spécifiques. Plusieurs transporteurs qui transfèrent des

OCs ont d'abord été caractérisés fonctionnellement, puis identifiés par des molécules Selon l'organisation du génome humain, basée sur leur séquence d'acides aminés, les PTOM ont a été assigné à la famille des porteurs de soluté (SLC) 22A . [57]

1.19.1/-Intégration du transpondeur OC

Le mouvement coordonné des CO à travers la membrane cellulaire et Cellules est réalisé par l'activité concertée des PTOM et d'autres Systèmes de transport pour les OCs. [58]

1.19.2/-Interaction de la metformine avec les OCTs

Dans les essais cliniques, il a été observé qu'une inhibition de la La sécrétion tubulaire rénale de metformine se produit au cours de sa Co-administration avec la cimétidine, entraînant une exposition systémique accrue à la metformine [59]. Comme la cimétidine est cationique Composé, qui est un substrat de PTOM et Sécrétion tubulaire [60], les PTOM pourraient être responsables d'une excrétion urinaire minimale. Comme la metformine exerce son effet pharmacologique dans le foie, il a été étudié si OCT1, l'isoforme hépatique de TCO, est impliqué dans l'absorption hépatique de metformine. [61]

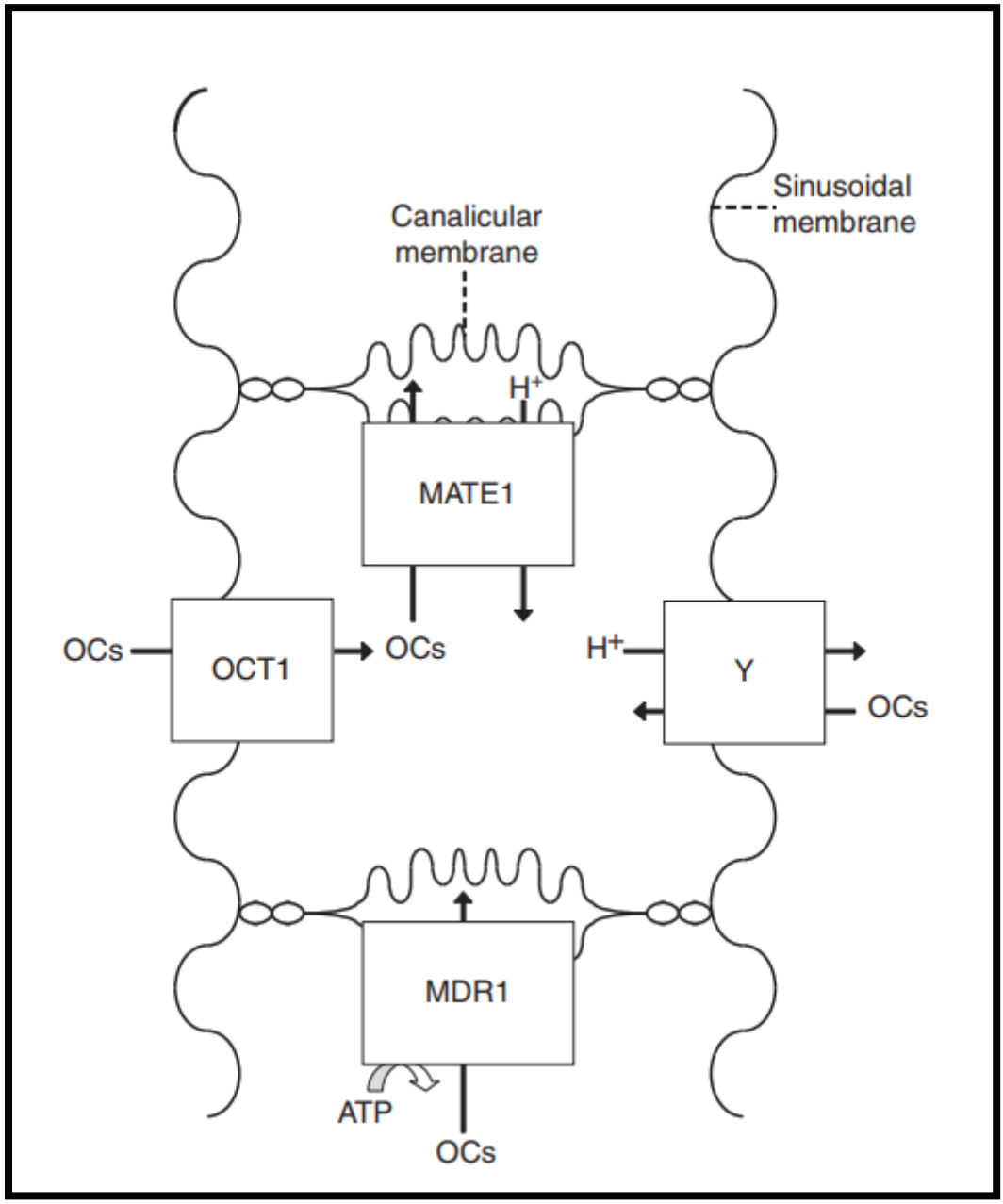


Figure 06 : Systèmes de transport des cations organiques chez l'homme hépatocytes

Matériel et méthodes

1. /-Matériels et méthodes

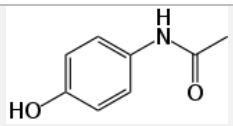
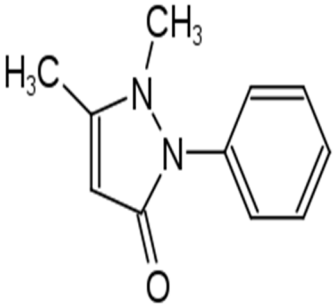
1 .1/-Base de données

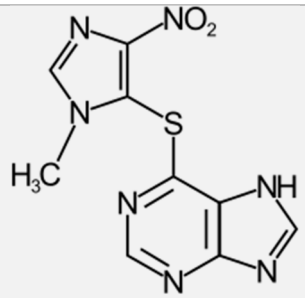
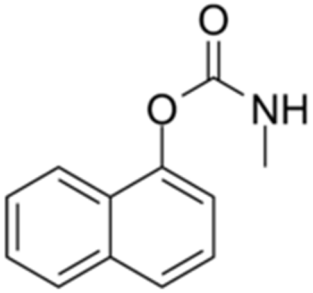
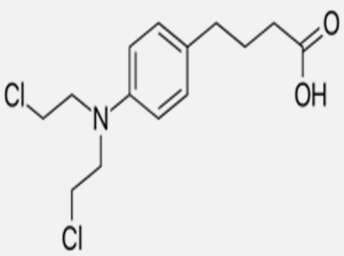
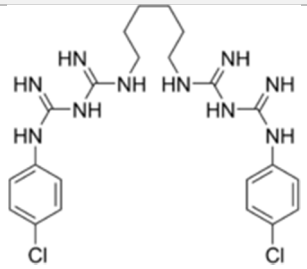
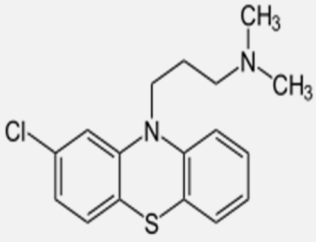
Données DL50 chez les rats : Toxicité orale aiguë, exprimée endose létale médiane LD50, est l'un des plus importantsparamètres toxicologiques à évaluer dans la découverte de médicaments.

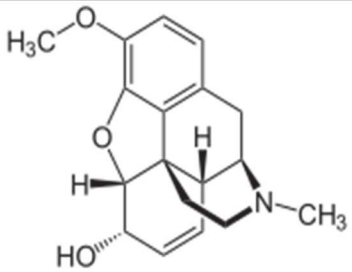
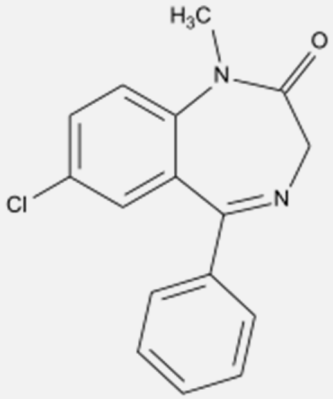
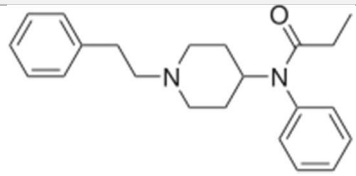
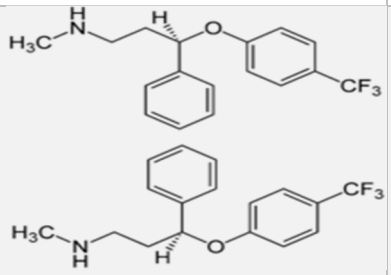
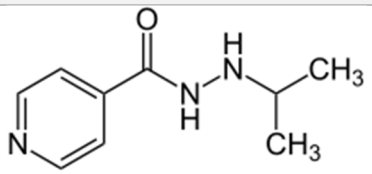
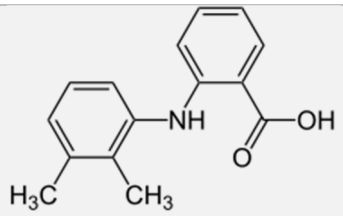
La DL50 est la dose d'un produit chimique qui tue la moitié des personnes traitéesrats, les valeurs ont été exprimées en pLD50 mol/kg. Les donnéesensemble utilisé dans cette étude contenant des produits pharmaceutiques anti-inflammatoire à base de molécules stéroïdiens et non stéroïdiens,obtenus par plusieurs recherches. Ces molécules ont eté choisit selon leurs structures moléculaires et leur propriétés physicochimiques, qui se diffèrent d'un produit a un autre.

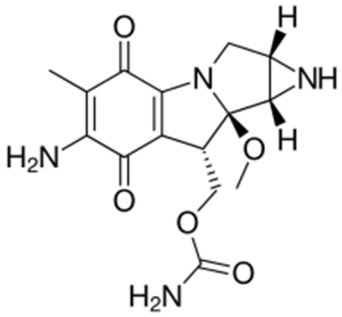
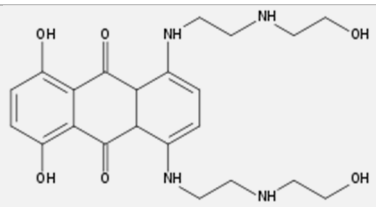
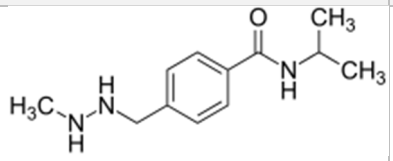
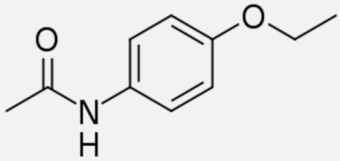
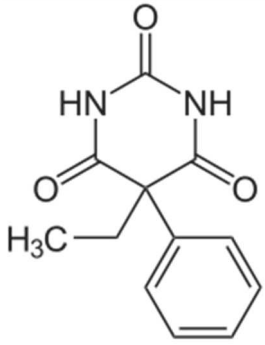
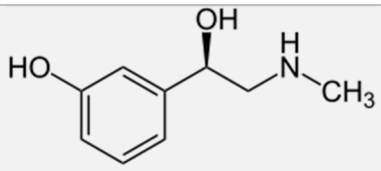
Nous avons rassemblé un ensemble de données comprenant 42 produits, et chaque produit est associer avec son smiles (Tab. 1).

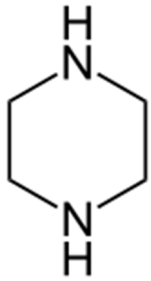
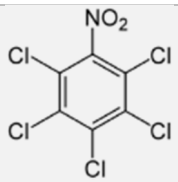
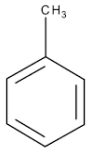
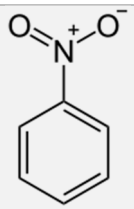
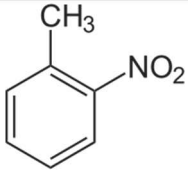
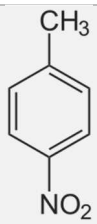
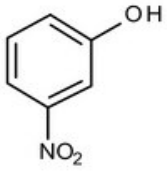
Tableau 1 : Bass des données, molécule anti inflammatoire stucture smiles

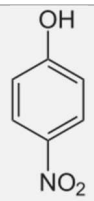
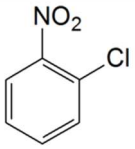
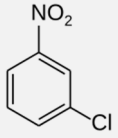
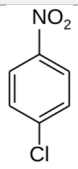
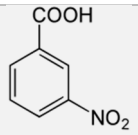
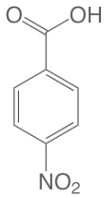
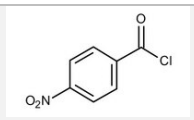
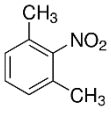
N°	Produits	Structures chimiques	Smilles
1	Acetaminophen		CC(=O)NC1=CC=C(C=C1)O
2	Antiyprine (phenazone)		CN(C)C1=C(C)N(C)N(C1=O)C1=CC=CC=C1

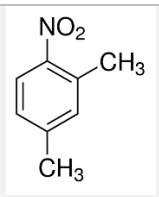
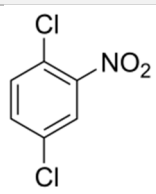
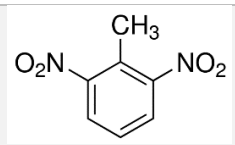
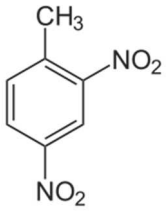
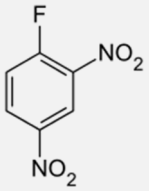
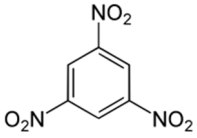
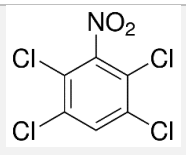
3	Azathioprine		c1(c2c(nc[nH]2)ncn1)Sc1c(ncn1C)[N+](=O)[O-]
4	Carbaryl		CNC(=O)OC1=CC=CC2=CC=CC=C12
5	Chlorambucil		O=C(O)CCCc1ccc(cc1)N(CCCl)CCCl
6	Chlorhexidine		c1(NC(NC(NCCCCCCNC(NC(Nc2ccc(Cl)cc2)=N)=N)=N)ccc(Cl)cc1
7	Chlorpromazine		CN(CCCN1c2ccccc2Sc2c1cc(Cl)cc2)C

8	Codeine		CN1CCC23C4C1CC5=C2C(=C(C=C5)OC)OC3C(C=C4)O
9	Diazepam		c1ccccc1C2=NCC(=O)N(C)c3ccc(Cl)cc23
10	Fentanyl		CCC(=O)N(C1CCN(CC1)CCC2=CC=CC=C2)C3=CC=CC=C3
11	Fluoxetine		FC(F)(F)c2ccc(OC(CCNC)c1ccccc1)cc2
12	Iproniazid		O=C(NNC(C)C)c1ccncc1
13	Mefnamic acid		c1(c(cccc1)C(O)=O)Nc1c(c(ccc1)C)C

14	Mitomycin		CC1=C(C(=O)C2=C(C1=O)N3CC4C(C3(C2COC(=O)N)OC)N4)N
15	Mitoxantrone		c12c(c(ccc1NCCNCCO)NCCNCCO)C(c1c(ccc(c1C2=O)O)O)=O
16	Natulan		CNNCc1ccc(cc1)C(=O)NC(C)C
17	Phenacetin		CC(NC1=CC=C(OCC)C=C1)=O
18	Phenobarbital		O=C1NC(=O)NC(=O)C1(c2ccccc2)CC
19	Phenylephrine		OC(CNC)c1cc(O)ccc1

20	Piperazine		C1CNCCN1
21	Benzen		C1=CC=CC=C1
22	Toluene		Cc1ccccc1
23	Nitrobenzene		c1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]
24	2-Nitrotoluene		c1(c(cccc1)C)[N+](=O)[O-]
25	4-Nitrotoluene		c1([N+](=O)[O-])ccc(C)cc1
26	3-Nitrophenol		OC1=CC(=CC=C1)N(=O)=O

27	4-Nitrophenol		c1([N+](=O)[O-])ccc(O)cc1
28	1-Chloro-2-Nitrobenzene		C1=CC=C(C(=C1)[N+](=O)[O-])Cl
29	1-Chloro-3-Nitrobenzene		C1=CC(=CC(=C1)Cl)[N+](=O)[O-]
30	4-Chloronitrobenzene		N(=O)(=O)c(ccc(c1)Cl)c1
31	3-Nitrobenzoic acid		O=[N+]([O-])c1cc(C(=O)O)ccc1
32	4-Nitrobenzoic acid		C1=CC(=CC=C1C(=O)O)[N+](=O)[O-]
33	4-Nitrobenzylchloride		[O-][N+](=O)c1ccc(CCl)cc1
34	1,3-Dimethyl-2-Nitrobenzene		COC1=C(C)C=C(C=C1C)[N+]([O-])=O.

35	1,4- Dimethyl-2-Nitrobenzene		Cc1cccc(C)c1[N+]([O-])=O
36	1,4-Dichloronitrobenzene		c1cc(c(cc1Cl)[N+](=O)[O-])Cl
37	2,6-Dinitrotoluene		N(=O)(=O)c(c(c(N(=O)(=O))cc1)C)c1
38	2,4-Dinitrotoluene		N(=O)(=O)c(ccc(c1N(=O)(=O))C)c1.
39	2,4-Dinitrofluorobenzene		C1=CC(=C(C=C1[N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-])F
40	1,3,5-Therenitrobenzene		C1=C(C=C(C=C1[N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-]
41	2,4,5-Trichloronitrobenzene		[O-][N+](=O)c1cc(Cl)c(Cl)c(Cl)c1Cl

Pour les modèles, ces données ont été collecté à partir d'articles précédents (https://www.drugfuture.com/toxic/search.aspx) [53] : qui sont des médicaments généralementutilisés comme des anti inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens et produisent des effets toxiques sur lasanté. Pour chaque molécule

de la base de données 1500 descripteurs ont été obtenus à l'aide de D-Dragon logiciel (16) (méthode AM1 semi-empirique).

1.2/-Sélection des descripteurs

Les descripteurs moléculaires codent toutes les caractéristiques structurelles essentielles de toutes les molécules concernées. Idéalement, ces descripteurs devraient saisirtoutes les informations nécessaires sur les facteurs qui influencent les phénomènes contrôlant l'activité que l'on souhaite prédire dans notre cas la DL50. Pour la légitimité chimique et l'efficacité des résultats, il est souhaitable de réaliser les descripteurs les plus réalisables et les pertinents qui ont un lien physique et chimiques clair avec la propriété cible, la DL50. Dans l'ensemble, il est recommandé d'utiliser le plus petit nombre possible de descripteurs physiquement significatifs qui donnent un modèle QSAR acceptable [52]. Dans ce travail, des tentatives ont été faites pour trouver les principaux descripteurs chimiquement interprétables liés à la toxicité aiguë des médicaments mentionnés. De cette manière, une variété de descripteurs tels que la masse, le volume et la surface des molécules, qui reflètent simplement les effets stériques relatifs des composés, ont été examinés. Le moment dipolaire et la polarisabilité des molécules ont été étudiés. De plus, l'énergie de l'orbite moléculaire occupée la plus élevée (HOMO) et l'énergie de l'orbite moléculaire inoccupée la plus basse (LUMO) ont été calculées . Ce sont des descripteurs de réactivité qui indiquent la capacité des composés à interagir avec les molécules environnantes et à former des liaisons chimiques. Dans les sections suivantes, le rôle des descripteurs mentionnés dans la construction des modèles pour la toxicité des médicaments testés seront décrites.

1.3/-Modèle de réseau neuronal.

Pour la construction de ce model prédictif QSAR, nous avons adopté la technique ANN,qui s'est avéré avoir une excellente non-linéaire

Capacité d'approximation [65,66]. Le modèle ANNutilisés compose d'une couche d'entrée formée des descripteurs sélectionnés, une couche cachée dont le nombre de neurones s'obtient par optimisation utilisés et une couche de

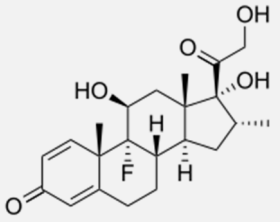
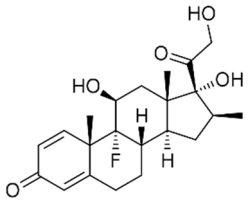
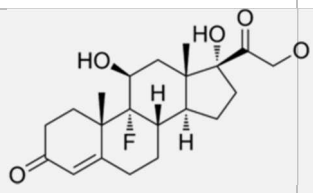
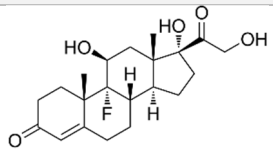
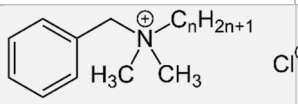
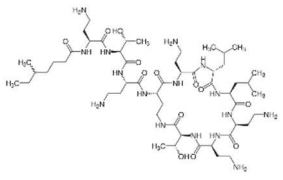
sortie qui représente la valeur de la toxicité de chaque produit DL50 .Dans leANN, les signaux sont propagés des neurones d'entrée à traversla couche cachée au neurone de sortie, puis l'erreur estcalculée et rétro propagé pour ajuster les poids de manière itérativeet des biais afin de minimiser l'erreur de prédiction ; c'estle caractère le plus distincte de la rétropropagation typique (BP)algorithme. Le programme ANN utilisé était le réseau de neuronesdu logiciel (STATISTICA software (STATISTICA 8.0, Tulsa; StatSoft, Inc.). Pour l'optimisation du meilleur modèle ANN, plusieurs itérations ont été réalisées en utilisant différentes combinaisons entre différents paramètres : distribution radiale, architecture (nombres de couches cachées et nombre de neurones cachés) et algorithmes. La base des données expérimentales utilisées dans le modèle ANN est composée de 62 données, 42 ont été utilisés pour la formation du modèle ANN et sont réparties en deux ensembles : apprentissage et test, le reste des données ont été utilisés pour la validation du modèle

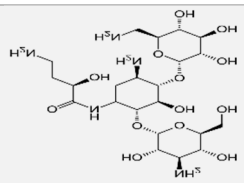
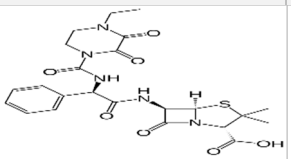
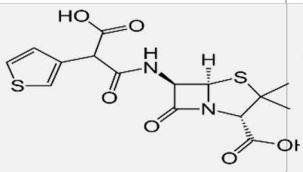
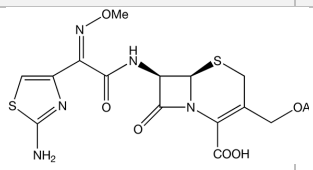
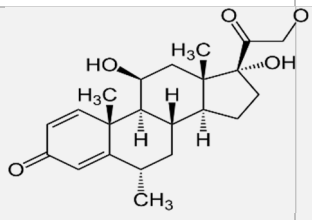
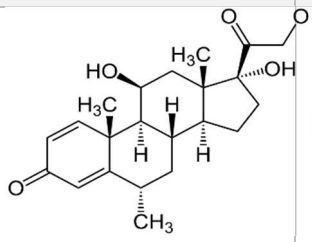
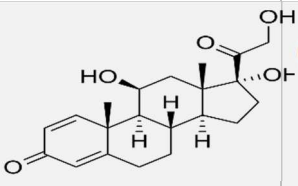
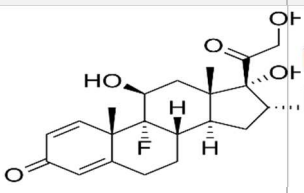
1.4/-Validation de la performance du modèle QSAR

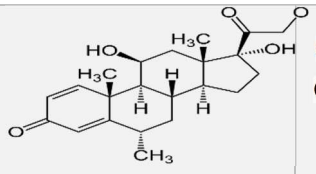
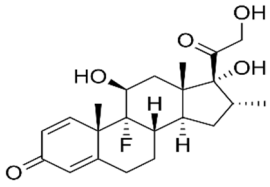
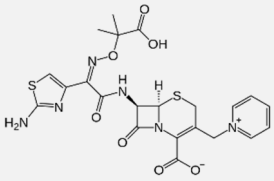
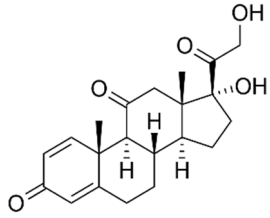
La performance du modèle obtenu a été évaluée à l'aide d'une validation externe. C'est le cadre le plus réaliste pour la validation de l'application pratique du modèle (Yuqing., 2019).

Dans ce cas 18 données de Molécules médicamenteuses, ont été sélectionnées au hasard pour la validation du réseau tableau 2 . Dans cette étude, deux procédures de validation ont été effectuées. Premièrement, la performance prédictive a été évaluée en utilisant une nouvelle corrélation dérivée du modèle ANN obtenu, et liant les fonctions d'activation pour la couche caché avec les fonctions d'activation pour la couche de sortie, en utilisant les biais et les poids des connexions des neurones entre les couches d'entrée Xi(i=1 to 6), cachées Yj(J=1 to 13) et de sortie Zk(k=1 to 3) .

Tableau 2 : Molécule sectionné pour validation

N°	Composés	Structure	Smiles
1	Decadron		F[C@]12[C@H]([C@H]3[C@]([C@](C(CO)=O)(O)[C@@H](C3)C)(C)C[C@@H]2O)CCC=2[C@@]1(C=CC(C2)=O)C
2	Celestene		F[C@]12[C@H]([C@H]3[C@]([C@](C(CO)=O)(O)[C@H](C3)C)(C)C[C@@H]2O)CCC=2[C@@]1(C=CC(C2)=O)C
3	Flucortac		O=C(CO)[C@]3(O)[C@]2(C[C@H](O)[C@]4(F)[C@@]1(/C(=C\C(=O)CC1)CC[C@H]4[C@@H]2CC3)C)C
4	florinef		O=C(CO)[C@]3(O)[C@]2(C[C@H](O)[C@]4(F)[C@@]1(/C(=C\C(=O)CC1)CC[C@H]4[C@@H]2CC3)C)C
5	Adixon	 n = 8, 10, 12, 14, 16, 18	O=C(CO)[C@]3(O)[C@]2(C[C@H](O)[C@]4(F)[C@@]1(/C(=C\C(=O)CC1)CC[C@H]4[C@@H]2CC3)C)C
6	Colimycine		O=C(N[C@H](C(=O)N[C@H](C(=O)N[C@H](C(=O)N[C@@H]1C(=O)N[C@H](C(=O)N[C@@H](C(=O)N[C@H](C(=O)N[C@H](C(=O)N[C@H](C(=O)N[C@H](C(=O)NCC1)[C@H](O)C)CCN)CCN)CC(C)C)CC(C)C)CCN)CCN)[C@H](O)C)CCN)CCCC(C)CC

7	amikacin		C1C(C(C(C(C1NC(=O)C(CCN)O)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)N)O)O)OC3C(C(C(C(O3)CN)O)O)O)N
8	Pipéracilline		O=C1[C@@H](NC([C@@H](C2=CC=CC=C2)NC(N3C(C(N(CC)CC3)=O)=O)=O)=O)[C@@H]4N1[C@@H](C(O)=O)C(C)(C)S4
9	Ticarcilline		CC1(C(N2C(S1)C(C2=O)NC(=O)C(C3=CSC=C3)C(=O)O)C(=O)O)C
10	cefotaxime		CC(=O)OCC1=C(N2C(C(C2=O)NC(=O)C(=NOC)C3=CSC(=N3)N)SC1)C(=O)O
11	Solupred		C1[C@H]2[C@H]3[C@@]([C@](C(CO)=O)(O)CC3)(C[C@@H]([C@@H]2[C@@]2(C(=CC(=O)C=C2)[C@H]1C)C)O)C
12	Solumedriol		C1[C@H]2[C@H]3[C@@]([C@](C(CO)=O)(O)CC3)(C[C@@H]([C@@H]2[C@@]2(C(=CC(=O)C=C2)[C@H]1C)C)O)C
13	Prednisolone		C1[C@H]2[C@H]3[C@@H]([C@@]4(C(=CC(=O)C=C4)CC3)C)[C@@H](O)C[C@@]2([C@](C(CO)=O)(O)C1)C
14	Neofordex		F[C@]12[C@H]([C@H]3[C@]([C@](C(CO)=O)(O)[C@@H](C3)C)(C)C[C@@H]2O)CCC=2[C@@]1(C=CC(C2)=O)C

15	Methylprednisolone		C1[C@H]2[C@H]3[C@@]([C@](C(CO)=O)(O)CC3)(C[C@@H]([C@@H]2[C@@]2(C(=CC(=O)C=C2)[C@H]1C)C)O)C
16	Dexamethasone		F[C@]12[C@H]([C@H]3[C@]([C@](C(CO)=O)(O)[C@@H](C3)C)(C)C[C@@H]2O)CCC=2[C@@]1(C=CC(C2)=O)C
17	ceftazidime		CC(C)(C(=O)O)ON=C(C1=CSC(=N1)N)C(=O)N[C@H]2[C@@H]3N(C2=O)C(=C(CS3)C[N+]4=CC=CC=C4)C(=O)
18	Cortancyl		C1[C@H]2[C@H]3[C@@H]([C@@]4(C(=CC(=O)C=C4)CC3)C)C(=O)C[C@@]2([C@](C(CO)=O)(O)C1)C

Résultats et discussion

1./- Résultats et discutions

1.1/-Choix de la description moléculaire

La méthode d'optimisation pour La sélection des descripteurs pertinents les plus influençant sur la toxicité des molécules médicamenteuses a été illustrée à la (Fig. 1).

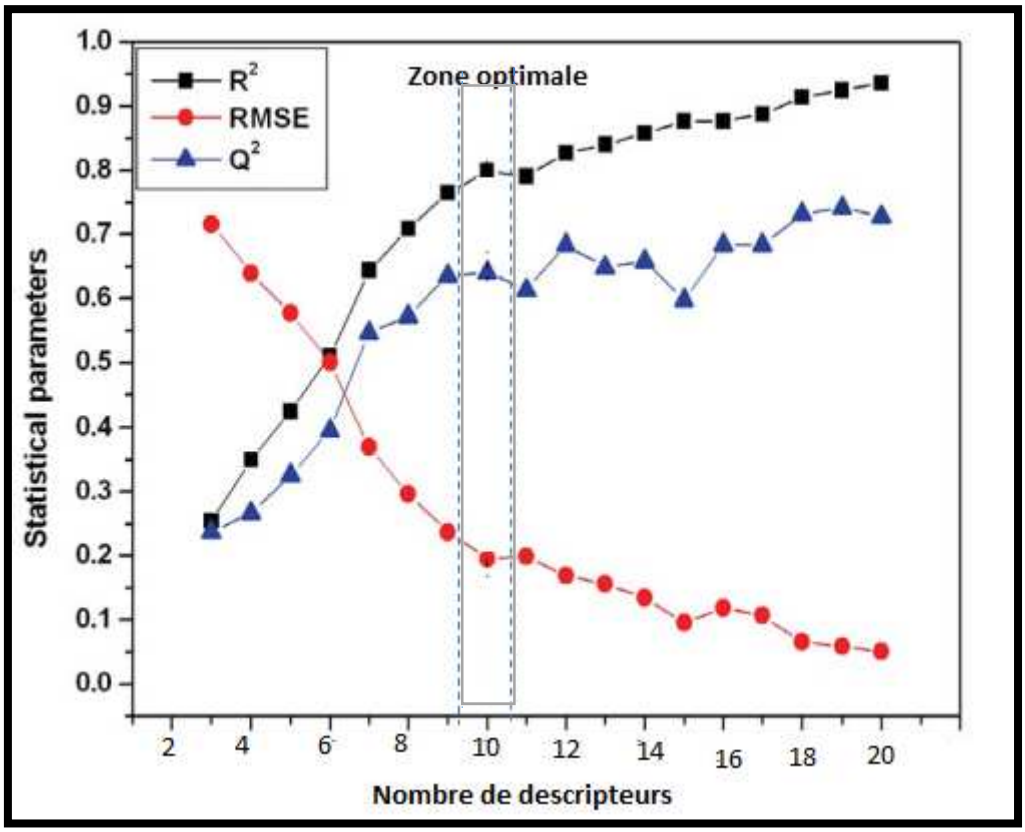


Figure.7. Zone de sélection des descripteurs pertinents

Pour sélectionner les descripteurs les plus importants et le nombre optimal, nous avons utilisés les paramètres statistiques : R2, Q2 et RMSE

La sélection du nombre optimal de descripteurs a été représentée sur la figure 1

$$R^2 = 1 - \frac{\sum (Y_{obs} - Y_{pred})^2}{\sum (Y_{obs} - \bar{Y}_{obs})^2}$$

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{\sum (Y_{obs} - Y_{pred})^2}{n}}$$

$$Q^2_{LOO} = 1 - \frac{\sum \left(Y_{obs\,(training)} - Y_{pred\,(training)}\right)^2}{\sum \left(Y_{obs\,(training)} - \bar{Y}_{obs\,(training)}\right)^2}$$

Yobs : valeur expérimentale

Ypred : valeur prédite

$\overline{Y}_{obs}$: Valeur expérimentale moyenne

R2 : coefficient de corrélation

RMSE :root-mean-square error (Erreur quadratique Moyenne)

Q2LOO : le coefficient de corrélation à validation croisée

La figure 1 montre qu'au-delà de 10 descripteurs, il n'y a pas d'amélioration significative des paramètres statistiques. Pour ces raisons, le nombre de descripteurs utilisés pour élaborer le modèle était de 10. Les descripteurs qui obtenus à partir de la régression linéaire multiple pas à pas étaient :maxHCsatu, ATS1m, ATSC2i, AATS3s, minwHBa, ATSC7m, GATS5e, Sse, GATS5v,SpAD_Drespectivement.

La base de sélection des descripteurs reposait principalement sur deux aspects, à savoir les caractéristiques structurelles des composés et sur la sélection des descripteurs des modèles de prédiction de toxicité précédents. Les descripteurs moléculaires qui n'étaient pas conformes aux caractéristiques structurelles de la base de données des descripteurs moléculaires ont été supprimés

Le nom, la signification et la plage de données des descripteurs moléculaires sélectionnés sont présentés dans le (tab.3)

Tableau 3: Signification et classification des descripteurs moléculaires sélectionnés dans le modèle QSAR.

Descripteur	Signification	Classification
maxHCsatu	H sur C sp3 lié à C insaturé	
ATS1m	Autocorrélation Broto-Moreau du décalage 1 (fonction log) pondérée par la masse	Auto correlationdescriptor
ATSC2i	Autocorrélation Broto-Moreau centrée du décalage 2 pondéré par le potentiel d'ionisation	Auto correlationdescriptor
AATS3s	Autocorrélation Broto-Moreau moyenne - décalage 3 / pondérée par I-state	Auto correlationdescriptor
minwHBa	États E minimaux pour les accepteurs de liaison hydrogène faibles	Auto correlationdescriptor
ATSC7m	Autocorrélation Broto-Moreau centrée du décalage 7 pondéré par la masse	Auto correlationdescriptor
GATS5e	Autocorrélation Geary du décalage 5 pondérée par l'électronégativité de Sanderson	Auto correlationdescriptor
Sse	Somme des électronégativités atomiques de Sanderson	Constitutionaldescriptor

GATS5v	Autocorrélation Geary du décalage 5 pondérée par le volume de van der Waals	Auto correlationdescriptor
SpAD_D	Écart spectral absolu par rapport à la matrice de distance topologique	Descripteur de la matrice de distance topologique

1.2/-Utilisation des réseaux de neurones artificiels pour la Modélisation QSAR

Au départ, une série de simulations ont été menées pour atteindre la meilleure structure du réseau ANN, pour prédire la valeur des DL50 les plus proches aux valeurs expérimentales.

Dans la présente étude, le réseau de perceptron multicouche (MLP) utilisé, a été testé avec différentes distributions radiales, différentes algorithmes et avec des neurones de l'ordre de 3 à 15. Moins de neurones présents dans la couche cachée peuvent avoir un effet sur les performances du modèle ANN et un nombre accru de neurones de couche cachée entraînera des problèmes de surajustement . Les résultats ont révélés qu'il existe d'excellentes corrélations entre les modèles prédits et expérimentaux pendant les étapes de formation et de test et les données sont dispersées autour d'une ligne à 45° (Fig.2). Le meilleur modèle de performance est sélectionné comme modèle ayant un coefficient de détermination R2 le plus élevé et des valeurs minimales en RMSE et Q2, entre les valeurs expérimentales et prédites (Asit et al., 2020). L'analyse statistique des données a démontré que Le modèle développé a donné une valeur R2 plus élevée de 0.998 pour l'ensemble de données d'apprentissage et 0.922 pour le test et des valeurs en RMSE, MAE et MAPE inférieure respectivement de 0,06 pour l'ensemble de données d'apprentissage et 0.05et 0.25et 0.69 pour le test.

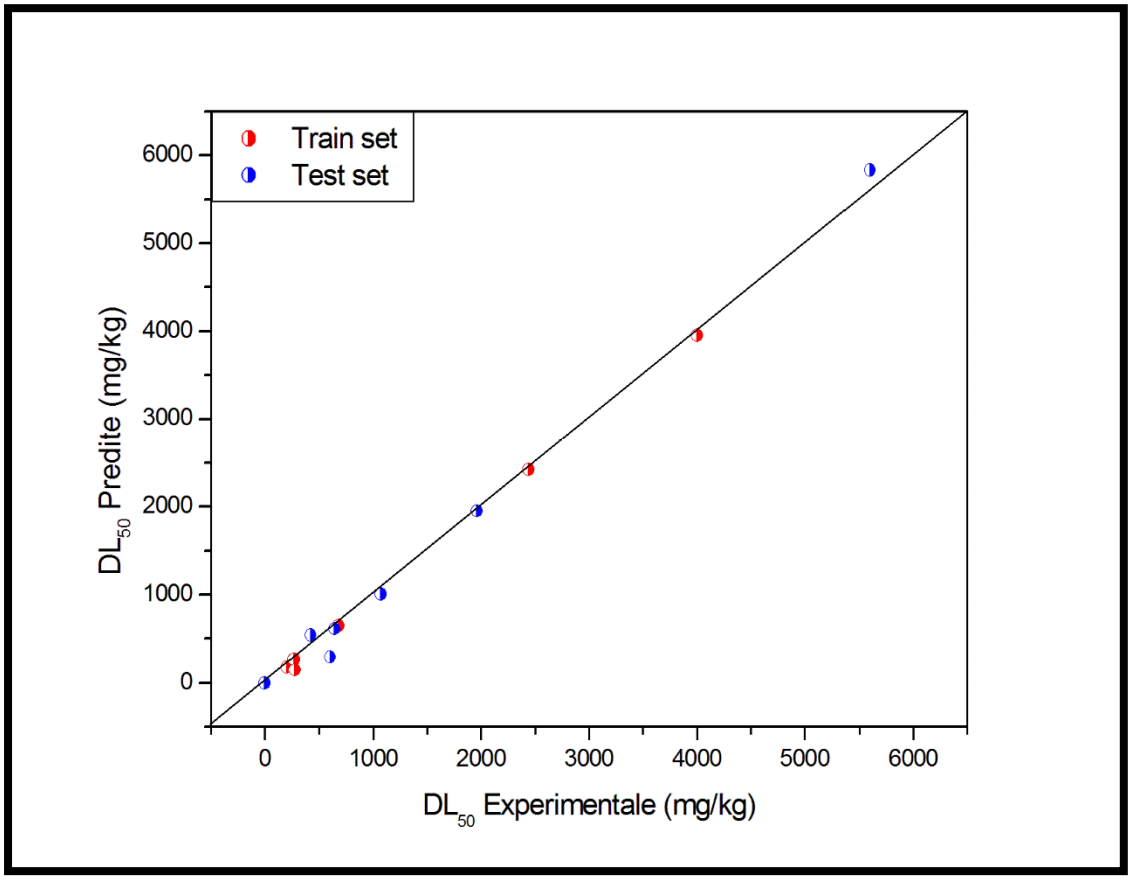


Figure 8. Corrélation entre valeurs de DL50 expérimentales et DL50 prédites

1.3/-Sensitivité globale

L'analyse de sensibilité globale est une ensemble techniques mathématiques qui fournit des informations quantitatives sur la contribution et l'influence des différentes paramètres d'entrés à l'incertitude de sortie du modèle. Par conséquent, l'identification des paramètres influents et non influents à l'aide de la Sensitivité globalepeut améliorer l'efficacité de l'étalonnage du modèle et, par conséquent, réduire l'incertitude du modèle. Dans cet étude, la méthode de Sensitivité globale montre que le paramètre maxHCsatu, ATS1m et ATSC7m est le plus influençant sur les valeurs de la toxicité des molécules médicamenteuses, par rapport aux autres descripteurs d'entrés (AATS3s ATSC2i,Sse) (Fig.6.).

Tableau IV :Base de donné pour vaidation

SpAD_D	ATS1m	maxHCsatu	ATSC2i	AATS3s	GATS5v	minwHBa	ATSC7m	Sse	GATS5e	DL 50
247.6806	5158.7781	0.7797	9.5969	3.6105	1.0840	-0.6580	539.1391	57.4836	1.0448	> 5,000
247.6806	5158.7781	0.7797	9.5969	3.6105	1.0840	-0.6580	539.1391	57.4836	1.0448	> 5,000
236.0166	5014.5139	0.7741	5.7587	3.5043	1.0213	-0.6417	796.5450	56.4836	1.0410	>2000
236.0166	5014.5139	0.7741	5.7587	3.5043	1.0213	-0.6417	796.5450	56.4836	1.0410	>2000
236.0166	5014.5139	0.7741	5.7587	3.5043	1.0213	-0.6417	796.5450	56.4836	1.0410	>2000
1901.2021	14192.1747	1.0536	-89.7702	3.0135	0.9901	-1.0566	-2181.7727	180.4130	1.1310	121
540.3104	7588.1063	0.8958	-32.4336	4.1867	0.9844	-0.8452	-510.4866	85.7028	1.0998	> 10679
467.7431	7089.8135	1.0520	12.3562	3.6605	0.9666	-1.0464	-178.0487	64.6930	1.2850	5000
243.0197	5469.3996	0.9800	3.7363	3.6611	1.0538	-1.2318	813.3433	42.5666	1.4807	16000
358.3447	6474.3608	0.9303	-17.4111	4.2225	0.9845	-1.2621	-584.5094	49.3307	1.1234	> 20
238.7012	4942.6953	0.7562	18.5275	2.9183	1.0706	-0.5306	-13.6159	56.9709	0.9364	3,857
238.7012	4942.6953	0.7562	18.5275	2.9183	1.0706	-0.5306	-13.6159	56.9709	0.9364	4
227.7251	4774.2170	0.7562	14.6046	2.9689	1.0184	-0.5288	489.2591	54.0830	0.9643	3,857
247.6806	5158.7781	0.7797	9.5969	3.6105	1.0840	-0.6580	539.1391	57.4836	1.0448	> 5,000
238.7012	4942.6953	0.7562	18.5275	2.9183	1.0706	-0.5306	-13.6159	56.9709	0.9364	4

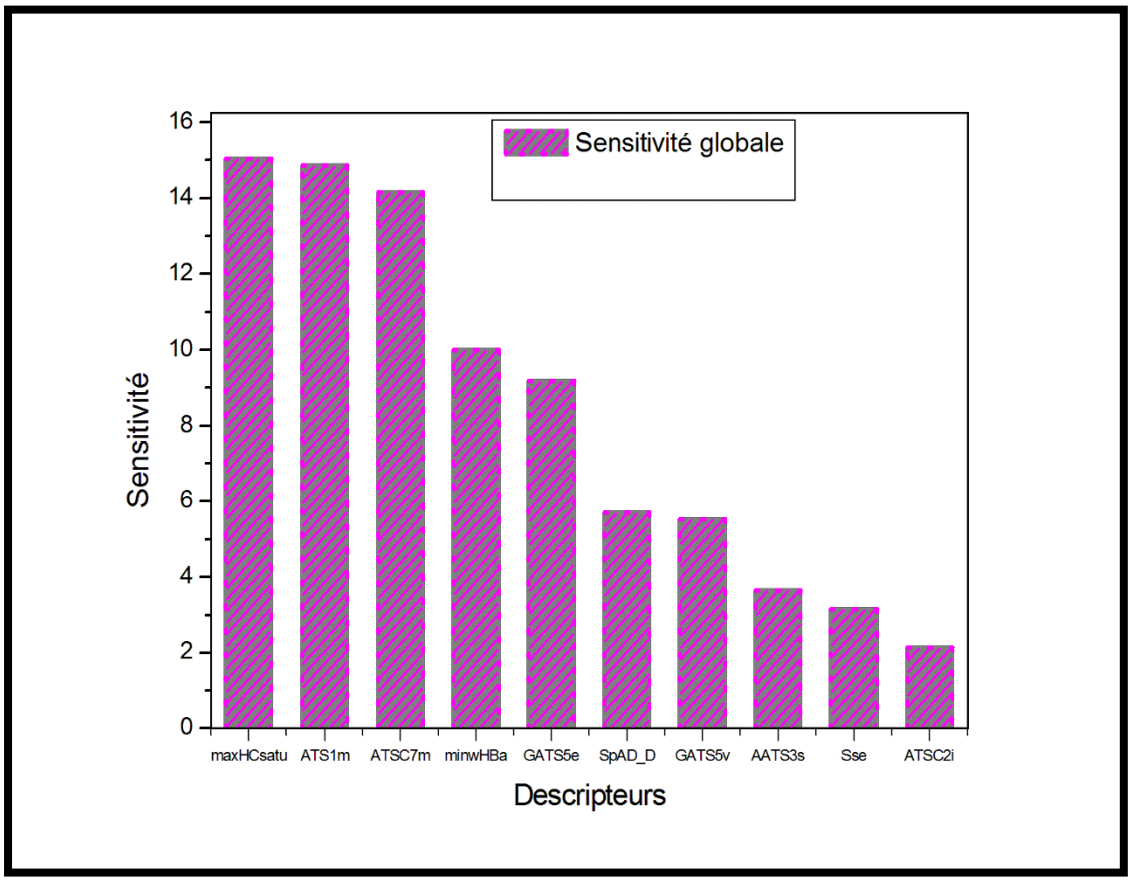


Figure 9 : Sensitivité globale

1.4/-Validation de la performance du modèle ANN

La performance du modèle obtenu a été évaluée à l'aide d'une validation externe. C'est le cadre le plus réaliste pour la validation de l'application pratique du modèle (Yuqing., 2019) Pour la validation du modele des données expérimentales de 20moleculesmédicamenteuses ont été sélectionnés au hasard pour la validation du réseau.

Dans cette étude, deux procédures de validation ont été effectuées. Premièrement, la performance prédictive a été évaluée en utilisant une nouvelle corrélation dérivée du modèle ANN obtenu, et liant les fonctions d'activation Tanh pour la couche caché et identity pour la couche de sortie, en utilisant les

biais et les poids des connexions des neurones entre les couches d'entrée Xi(i=1 to 6), cachées Yj(J=1 to 13) et de sortie Zk(k=1 to 3).

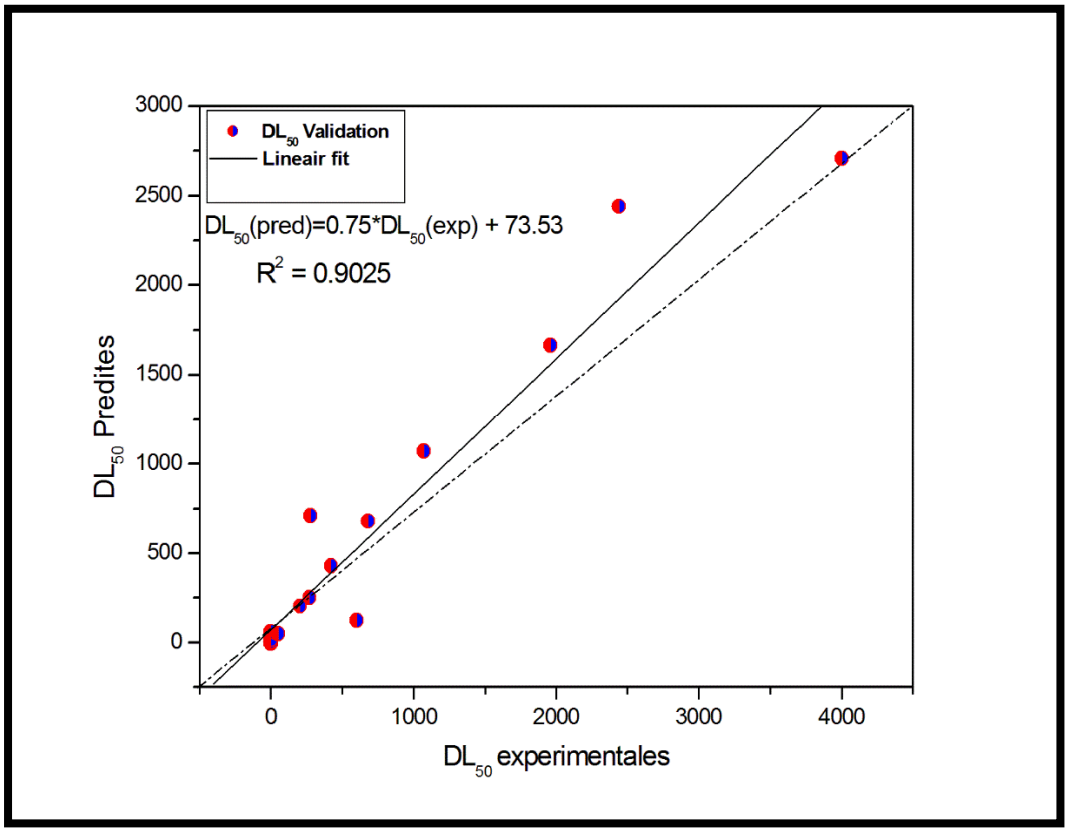


Figure10 : courve do corélations de validation de modele

La figure 4 montre qu'il n'y avait pas une grande différence entre l'expérience et les résultats du modèle obtenus à partir de la validations,. Les statistiques des deux validations du modèle sont effectuées avec les paramètres R2, RMSE, Q2 et sont listées dans le tableau 5.

Tableau 4 : Paramètres statistiques de la validation

R^2	RMSE	Q^2
90%	0.258	0.119

Conclusion

L’objectif de cette etude est de développer des modèles QSAR fiables et clairs pour la prédiction de la toxicité de 42 molecules medicamenteuses steroidien (AIS) et non streodiens (AINS), en utilisant la méthode neuronale MLP, pour cela on a effectué une validation interne d’une série d’apprentissage composée de la selection des descripteurs les plus pertinents. Parmis 1550 desccripteurs 10 descripteurs ont eté choisis.

D’après les modèles QSAR élaborés, les principaux paramètres qui peuvent expliquer la toxicité de cette série des medicaments anti-inflamatoires, sont le potentiel chimique électronique et le coefficient de partage log p, l’lectronegativité et la structure ces deux derniers ont des coefficients positifs ce qu’indique qu’ il ‘ y a une relation positive entre la toxicité et les deux descripteurs. Le facteur d’hydrophobie, tel qu'il est exprimé par log P avec un coefficient positif, est utile pour décrire le transport vers le site d'action, la contribution des effets électroniques, quantifiée par le potentiel chimique électronique explique l’interaction avec le site d'action. Les modèles élaborés pour ces les deux algues marines peuvent être utilisés pour la prédiction de nouvelles bases de données dont le mode d’action est narcose-polaire comme.

Le meilleurs modèles QSAR obtenus a été sélectionnés avec un coefficient de determination R^2 = 0.902, RMSE= 0.258, Q2=0.115 statistiquement significatif pour le modèles MLR utilisé.

Pour la validation notre modèle QSAR et ses capacités à prédire de nouveaux composés, le domaine d'applicabilité doit être essentiellement défini pour chaque modèle. Toutes les validations ont indiqué que les modèle QSAR construit étaient robuste et satisfaisant.

Références bibliographiques

[1] « La politique pharmaceutique en Algérie », disponible sur le site : http://www.sante.dz/Dossiersrmacie/PHARM.H/direction-pha TM#l1

[1']. Simon-Hettich B., Rothfuss A., Steger-Hartmann T. Use of computer-assisted prediction of toxic effects of chemical substances. Toxicology. 2006;224:156–162.

[2] « Point de situation relatif à la branche pharmacie en Algérie », Bulletin mensuel du Forum des Chefs d'Entreprises – n° 41, Novembre 2004, p1.

[2']. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Toxicological Profile for Sulfur Mustard. ATSDR; Atlanta, GA, USA: 2003.

[3] Abdelkader HELALI Pharmacologue clinicien D.G du Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance BP 247 Bab El Oued 16009 Alger helali_k@hotmail.com

[3']. Organization for Economic Cooperation and Development (OECD), Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure–activity Relationships [(Q)SAR] Models, ENV/JM/MONO 2 (2007), 2007, 1–154

[4] Ambassade de France en Algérie, « le marché du médicament en Algérie », mission économique, 04/12/2006

[4']. Roy K., Kar S. and Das R. N., Understanding the Basics of QSAR for Applications in Pharmaceutical Sciences and Risk Assessment, Academic Press, London, UK, 2015, ISBN: 978-0-12-801505-6.

[5] BOUAZZAOUI Aziz, « L'impact du système international des brevets dans les pays en développement », OMPI, Genève, 2003, pp 11-12.

[6] DERKAOUI Boumediene, « Le groupe SAIDAL et ses perspectives de développement », Algeria US Health Forum, 08 Juin 2011.

[7] Sackett, D. L. Evidence-based medicine. Semin. Perinatol. 1997, 21, 3−5.

[8] Laing, R.; Waning, B.; Gray, A.; Ford, N.; 't Hoen, E. 25 years of the WHO essential medicines lists: progress and challenges. Lancet 2003, 361, 1723−1729.

[9] Greene, J. A. Making medicines essential: The emergent centrality of pharmaceuticals in global health. BioSocieties 2011, 6, 10−33.

https://www.who.int/medicines/en/ (accessed Mar 5, 2020).
https://www.who.int/medicines/events/fs/en/ (accessed Mar 5, 2020).
https://www.wh o .int/medi c ines/publi cations/ essentialmedicines/en/ (accessed Mar 5, 2020).

[10] World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019.

[11] https://www.who.int/selection_medicines/list/en/ (accessed Mar 5, 2020).

[12] https://www.who.int/selection_medicines/committees/ expert/21/en/ (accessed Mar 5, 2020).

(a) https://list.essentialmeds.org/ (accessed Mar 9, 2020).
(b) https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2020-who- launch-e-eml (accessed Mar 5, 2020).

[13] DERRAJI Abderrahim, 'Droit de substitution: craintes et réalités", 2009.

[14] DUMOULIN Jérôme, KADDAR Miloud et VELASQUEZ Germán, « Guide d'analyse économique du circuit du médicament », OMS, Genève, 2001, pp 10-11.

[15] GOLLOCK, Aboubakry., « Les implications de l'Accord de l'OMC sur les Aspects de Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce (ADPIC) sur l'accès aux médicaments en Afrique Subsaharienne », Thèse de Doctorat en économie, Grenoble II, France, université Pierre Mendes, 477 p.

[16] Whiting, P.J., 2003. GABA-A receptor subtypes in the brain: a paradigm for CNS drug discovery? Drug Discov. Today 8, 445–450.

[17] Williams, L.K., Li, C., Withers, S.G., Brayer, G.D., 2012. Order and disorder: differential structural impacts of myricetin and ethyl caffeate on human amylase, an antidiabetic target. J. Med. Chem. 55, 10177–10186.

[18] Wong, H.L., Wu, X.Y., Bendayan, R., 2012. Nanotechnological advances for the delivery of CNS therapeutics. Adv. Drug Deliv. Rev. 64, 686–700.

[19] Stewart, B.W., Kleihues, P., 2005. Le cancer dans le monde. C.I.d.R.s.I.C. (CIRC), IARC Press. Lyon.

[20] Stockwell, J., Abdi, N., Lu, X., Maheshwari, O., Taghibiglou, C., 2014. Novel central nervous system drug delivery systems. Chem. Biol. Drug Des. 83, 507–520.

[21] Ozdemir, Z., Kandilci, H.B., Gumusel, B., Calis, U., Bilgin, A.A., 2008. Synthesis and studies on antidepressant and anticonvulsant activities of some 3-(2-thienyl)pyrazoline derivatives. Arch. Pharm.(Weinheim). 341, 701–707. https://doi.org/10.1002/ardp.200800068

[22] Hocine AMALOU,et Chahrazed DAHACHE, "industrie pharmaceutique", 2007, p246.

[23] JACOBZONE Stéphane, « Le rôle des prix dans la régulation du secteur pharmaceutique », Economie et statistique, n 312-313, Mars 1998, p35-53.

[24] Ministère de la PME et de l'artisanat et la commission européenne, « analyse de la filière industrie pharmaceutique », rapport principal, Algérie, 2007, pp28-29

[25] Ministère de la Santé de la Population et de la réforme hospitalière (MSPRH), Direction des Produits Pharmaceutiques (DPH), Hafed Hamou, Fixation des prix des médicaments en Algérie, 2011.

[26] Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Sécurité Sociale, "Présentation des réformes en cours en Algérie en Matière d'assurance maladie", 2011, pp18-19.

[27] MUSUNGU S.F, OH C, « Recours aux flexibilités de l'accord sur les ADPIC dans les pays en développement : peuvent-elles promouvoir l'accès aux médicaments ? », Centre Sud et Organisation Mondiale de la Santé, Suisse, 2006, 201 p.

[28] Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « Comment élaborer et mettre en oeuvre une politique pharmaceutique nationale", Geneve, 2002, p07.

[29] Zeggani Zahra, Sörensen Anouk et Augsburger Dominique, 'Industrie pharmaceutique",

[30] Quick J.D et al – Investigating drug use in « Managing Drug Supply », 2nd. West Hartford, Connecticut, Kumarian Press 1997

[31] Acces aux medicaments et finanacement - Analyse économique et financière de base, OMS 1990, pp 18 - 38

[32] Rational use of medicines - The World Medicines Situation. 2004, pp 75 – 89.

[33] Reggi V et al - Drug Safety & Post-marketing Surveillance, 25 years of essential medicines WHO/EDM/PAR/2003.1

[34] Helali A – La declaration de Berlin sur la pharmacovigilance. BIPmat. CNPM 2005 ; 2 : 1

[35] Stratégie pharmaceutique de l'OMS - Cadre d'action pour les médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques. 2001, pp 25 – 68

[36] de Vries et al – Presenting Clinical Pharmacology. A Problem Based Approach for Choosing and Prescribing Drugs. Br J Clin Pharm 1993; 35: 581 – 586

[37] de Vries et al - Impact of short course in pharmacotherapy for undergraduate medical students : an international randomized controlled study. Lancet 1995 ; 346 : 1454 – 1457

[38] A. Helali et C. Bruneton : Une méthode pour mieux conseiller à l'officine et dispenser les médicaments. Med Trop 2004 ; 64 : 341 – 34

[39] C. Bruneton et A. Helali : Bien conseiller et bien dispenser les médicaments essentiels. Formation CNPM-OMS-ReMeD, 2e édition, 2006, pp 75

[40] Chem Inf Comput S] Balaban AT (1985) Applications of graph theory in chemistry ci 25:334343

[41] Weininger D (1988) Smiles a chemical language and information system. 1. Introduction to methodology and encoding rules. J Chem Inf Comput Sci 28:31–36

[41,42] Weininger D (1988) Smiles a chemical language and information system. 1. Introduction to methodology and encoding rules. J Chem Inf Comput Sci 28:31–36

Schlick T (2002) Molecular modeling and simulation: an interdisciplinary guide. Springer-Verlag, New York

[43] Chow PHK, Ng RTH, Ogden BE (eds) (2008) Using animal model in biomedical research, 1st edn. World Scientific Publishing, Singapore

[44] Hansch C, Malony PP, Fujita T, Muir RM (1962) Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with hammett substituent constants with partition coefficients. Nature 194:178–180

[45] Ghose AK, Crippen GM (1986) Atomic physicochemical parameters for three-dimensional structure directed quantitative structure-activity relationships. I Partition coefficients as a measure of hydrophobicity. J Comput Chem 7:565–577

[46] Kubinyi H (2002) From narcosis to hyperspace: the history of QSAR. Quant Struct-Act Relat 21:348–356

[47] Benfenati E, Gini G (1997) Computational predictive programs (expert systems) in toxicology. Toxicology 119:213–225

[48] Dobson PD, Kell DB. Carrier-mediated cellular uptake of pharmaceutical drugs: an exception or the rule? Nat Rev Drug Discov 2008;7:205-20

[49] Zhou SF. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. Xenobiotica 2008;38:802-32

[50] Zhou SF. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. Xenobiotica 2008;38:802-32

[51] Ciarimboli G, Schlatter E. Regulation of organic cation transport. Pflugers Arch 2005;449:423-41 . A review summarizing regulation mechanisms of OCTs.

[52] Somogyi A, Stockley C, Keal J, et al. Reduction of metformin renal tubular secretion by cimetidine in man. Br J Clin Pharmacol 1987;23:545-51

[53] W. Hao-yang, Y. Jia,J.Guo-feng,W.Xiu-chao,A noveltoxicitypredictionmodel for hydrazine compounds based on1D–3D molecular descriptors Computational Toxicology. Rev. 18 (2021) 100169.

[54] L. Carlsen, B.N. Kenessov, S.Y. Batyrbekova, A QSAR/QSTR study on the environmental health impact by the rocket fuel 1,1-dimethyl hydrazine and its transformation products, Environ. Health Perspect. 1 (12) (2008) 11–19

[55] A.H.E. Shafie, A. El-Shafie, A. Almukhtar, M.R. Taha, H.G.E. Mazoghi, A. Shehata,Radial basis function neural networks for reliably forecasting rainfall, J. WaterClim. Chang. 3 (2) (2012) 125–138.

[56] . Riad, J. Mania, L. Bouchaou, Y. Najjar, Rainfall-runoff model usingan artificialneural network approach, Math. Comput.Model. 40 (2004) 839–846.

BehrooziKhazaei, N., Tavakoli, T., Ghassemian, H., Khoshtaghaza, M. H., &Banakar,A. (2013).Applied machine vision and artificial neural network for modelingand controlling of the grape drying process. Computers and Electronics inAgriculture, 98, 205–213.