République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE YAHIA FARES DE MEDEA

Faculté de la Technologie

Département de **Génie des Procédés et Environnement**

Mémoire de Fin d'Etude Pour l'Obtention du Diplôme

De **Master** en **Génie des Procédés**

Option : **Procédés Pharmaceutiques**

THEME

Modélisation de Temps de Demi-vie des Quelques Médicaments par Réseaux de Neurones Artificiels

Réalisé par :

M^{elle}. KERROUCHE Wassila

M^{me}. BELAID Imene

Proposé et dirigé par :

Dr. KHAOUANE Latifa

Pr. HANINI Salah

Mr. ROUBEHIE FISSA Mohamed

Promotion: 2016-2017

DÉDICACES

A la fin de ma formation, je tiens à dédier ce modeste travail :

Aux prunelles de mes yeux : Mes chers parents.

A mes chers frères : Omar, Saber,

Khaled et sa famme Meriem.

Et mes chères sœurs : Faiza, Rabia, Amina,

Djamila, habiba.

Et les petits de maison : mahyo, kaouthar et sif el islam.

A tous mes tantes et mes grands parents.

A toute la famille Kerrouche et Hor.

A ma binôme Belaid Imene et sa familles.

A mon fiancée abd el feteh et sa familles

A mes chères amies : Imene, Ilhem, Fahima.

A tous mes collègues surtout de la promo de Procèdes Pharmaceutique.

A tous ceux et celles que j'aime.



Wassila

DÉDICACES

A la fin de ma formation, je tiens à dédier ce modeste travail :

Aux prunelles de mes yeux : Mes chers parents.

A mon cher mari et toute sa famille.

A mon cher frère Mohamed et mes chères sœurs nessrine,

Hadjer et ibtihel.

A mes grands parents et toutes mes familles.

A ma binôme Kerrouche Wassila et sa familles.

A mes chères amies Hanane, Ilhem, Fahima, Imene.

A tous mes collègues surtout de la promo Procèdes Pharmaceutique.

A tous ceux et celles que j'aime.



Imene

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, nous tenons à remercier ALLAH miséricordieux qui nous a donné la volonté, la force et la patience à achever ce travail.

Nos remerciements à Mme ***KHAOUANE Latifa*** *notre promotrice de recherches qui n'a jamais cessé de nous prodiguer conseils et encouragements et aussi pour avoir assuré la direction de notre mémoire.*

Nous tenons à exprimer nos profonds reconnaissance à Mr. le Pr ***HANINI Salah et*** *Ms* ***ROUBEHIE FISSA Mohamed,*** *qui nous ont fait l'honneur d'êtres Co-promoteurs de ce mémoire pour leurs motivation.*

Nous remercions sincèrement tous les enseignants du département de Génie des procédés.

Nous remercions aussi tous les membres de jury qui nous ont fait l'honneur d'examiner notre travail.

Nous adressons les plus chaleureux remerciements et toute gratitude à toutes nos amies de Chimie Pharmaceutique.

Enfin, nous remercions tous ceux qui ont contribué de prés ou de loin, à la réalisation de ce modeste travail.

الملخص : *نمذجة زمن نصف العمر لبعض العقاقير عن طريق الشبكات العصبية الاصطناعية*

الهدف من هذه الدراسة هو النمذجة العصبية لمعلمة حركيات دوائية (زمن نصف العمر) لثلاثة فئات من العقاقير . تم تطبيق الدراسة لغرض بناء ثلاثة نماذج قادرة على تقدير زمن نصف العمر لعقاقير مضاداة لالتهابات، المضادات الحيوية والانزيمات التخثرية بواسطة الشبكات العصبية الاصطناعية RNA .وضعت قاعدة بيانات من 285 عقّار لبناء النماذج العصبية، منقسمة الى ثلاث مجموعات: 65 ل ANTI-I، 108 ل ANTI-B و 112 جزيئ ل ENZ، تم تقسيم كل قاعدة إلى قسمين 80٪ للتعلم و 20٪ للاختبار. وقد أستخدمت خمس خطوات رئيسية في عملية التقدير: (1) تحسين الجزيئات وحساب الواصفات، (2) المعالجة الأولية واختيار أفضل الواصفات، (3) اختيار معلمات الشبكة وبناء النماذج، (4) اختبار أداء النماذج الثلاثة بأنواع مختلفة من الأخطاء وفي النهاية (5) مقارنة النماذج العصبية الثلاثة في تقدير زمن نصف العمر (1/2)t.

أفضل بنيات PMC-RNA التي تم الحصول عليها هي: {11-(6)-1}، {12-(9)-1}، {12-(3)-1} على التوالي من أجل ANTI-I، ANTI-B و ENZ، مع معاملات الانحدار R من 0.9898، 0.9869 و 0.7191; هذا من خلال النماذج الثلاثة و في قاعدة البيانات بأكملها. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن نموذجي ANTI-I و ANTI-B يتنبآن بزمن نصف العمر بدقة عالية مقارنة بنموذج ENZ. نتائج الأخطاء المحسوبة ل ESP(%) يساوي 21.73 و 46.9034 %; و REQM تساوي 1.87 و 3.8922 على التوالي لنماذج ANTI-I و ANTI-B، في حين أن نموذج ENZ يعطي أخطاء ESP(%) تساوي 83.2388٪ وقيمة REQM تساوي 8.4754. نتيجة لذلك، ينبغي تشجيع استخدام نماذج QSAR في مشاكل تقدير المعلمات في مختلف المجالات مثل العمليات الصيدلانية من أجل الحصول على نماذج قوية.

كلمات مفتاحية : عقاقير، زمن نصف العمر، الوصفات الجزيئية، QSAR، النمذجة العصبية، الخوارزمية الجينية.

Résumé : *Modélisation de temps de demi-vie des quelques médicaments par Réseaux de Neurones Artificiels*

L'objectif de cette étude est la modélisation neuronale d'un paramètre pharmacocinétique (le temps de demi-vie) des trois classes médicamenteuses. L'étude a été appliquée pour construire de trois modèles capables d'estimer le temps de demi-vie des antiinflammatoires, des antibiotiques et des enzymes de thromboses par réseaux de neurones artificiel RNA. Une base de données de 285 médicaments a été élaborée pour construire les modèles neuronaux, divisés en trois familles : 65 pour les ANTI-I, 108 pour les ANTI-B, et 112 molécules pour les ENZ, chaque base a été divisé en deux parti 80% pour l'apprentissage et 20 % pour le test. Cinq principaux étapes ont été utilisé dans le processus d'estimation : (1) Optimisation des molécules et calcule des descripteurs, (2) Prétraitement et sélection des meilleurs descripteurs, (3) Choix des paramètres de réseaux et construction des modèles, (4) Test des performances des trois modèles par différents types d'erreurs et en fin (5) une comparaison des trois modèles neuronales dans l'estimation de temps de demi-vie t(1/2).

Les architectures des meilleurs PMC-RNA obtenue sont : {11-(6)-1}, {12-(9)-1} et {12-(3)-1} respectivement pour les ANTI-I, ANTI-B et ENZ, avec des coefficients de régression R de 0,9898, 0.9869 et 0.7191; ceci par les trois modèles et dans la totalité de la base des données. Les résultats obtenus ont montré que les modèles des ANTI-I et des ANTI-B prédire le temps de demi-vie avec une grande précision par rapport le modèle des ENZ. Les résultats des erreurs calculées de ESP (%) égale à 21.73 et 46.9034 % ; et de REQM égale à 1,87 et 3.8922 respectivement pour les modèles des ANTI-I et ANTI-B, alors que le modèle des ENZ donne des erreurs de ESP (%) égale à 83.2388 % et de valeur de REQM égale à 8.4754. Par conséquent, l'utilisation des modèles QSAR dans les problèmes d'estimation des paramètres devrait être encouragée en divers domaine telle que les procédés pharmaceutiques afin d'obtenir des modèles robustes.

Mots clés : Médicament, Temps de demi-vie, Descripteurs moléculaires, QSAR, Modélisation neuronal, Algorithme génétique.

Abstract : *Modeling of a Half-Life Time of Some Drugs by Artificial Neurons Networks*

The objective of this study is the neuronal modeling of a pharmacokinetic parameter (half-life time) of tree drugs classes. The study was applied to construct three models able to estimate the half-life time of anti-inflammatory drugs, antibiotics and thrombosis enzymes by artificial neural networks ANN. A database of 285 drugs was elaborated to construct the neuronal models, divided into three groups: 65 for ANTI-I, 108 for ANTI-B, and 112 molecules for ENZ, each base was divided into two parts: 80% for training and 20% for testing. Five main steps were used in the estimation process: (1) Optimization of molecules and calculation of descriptors, (2) Pretreatment and selection of the best descriptors, (3) Choice of network parameters and construction of models, (4) Testing the performance of the three models by different types of errors and at the end, (5) Comparison of the three neuronal models in the half-life time estimation t (1/2). The architectures of the best MLP-ANN obtained are: {11-(6)-1}, {12-(9)-1} and {12-(3)-1} respectively for ANTI-I, ANTI-B and ENZ, with regression coefficients R equal to 0,9898, 0.9869 and 0.7191; this by the three models in the whole database. The results obtained showed that the ANTI-I and ANTI-B models predict the half-life time with high precision compared to the ENZ model. The results of the calculated errors of ESP (%) equal to 21.73 and 46.9034%; and of REQM equal to 1.87 and 3.8922 respectively for the ANTI-I, ANTI-B models, while the ENZ model gives errors of ESP (%) equal to 83.2388% and of REQM value equal to 8.4754. Consequently, the use of QSAR models in parameter estimation problems should be encouraged in various fields such as pharmaceutical processes in order to obtain robust models.

Keywords : Drug, Half-life time, Molecular descriptors, QSAR, Neural modeling, Genetic algorithm.

Table des matières

Table des matières
Abréviations
Nomenclature et symboles
Liste des tableaux
Liste des figures

Introduction générale 01

Chapitre I : Généralités sur les médicaments

I.1. Définition de médicament 03
I.2. Dénominations des médicaments 03
I.3. Composition des médicaments 04
I.3.1. Principe actif 04
I.3.2. Excipients 05
I.4. Etapes de développement d'un médicament 06
I.5. Contrôle de qualité des médicaments 08
I.5.1. Qualité des matières premières 08
I.5.2. Les récipients 08
I.5.3 Etudes de stabilité 09
I.6. Générique 09
I.6.1. Les différents types de médicaments génériques 09
I.6.2. La différance entre le médicament générique et princeps 10
I.7. Classification des médicaments 10
I.7.1. Selon le mode de fabrication 10
I.7.2. Selon le degré de toxicité 11
I.8. Les formes pharmaceutiques 11
I.8.1. Formes pharmaceutiques par voies cutanées 11
I.8.2. Formes pharmaceutiques par voie orale 12
I.8.2.1. Formes solides 12
I.8.2.2. Formes liquides 12

I.8.3. Formes pharmaceutiques par voie rectale 13
I.8.4. Formes pharmaceutiques par voie buccale et sublinguale 14
I.8.5. Formes par voies nasale 14
I.8.6. Formes par voie parentérale 14
I.8.6.1. Injection intraveineuse (IV) 15
I.8.6.2. Injections intramusculaire (IM) et sous-cutanée (SC) 15

Chapitre II : Pharmacocinétique

II.1. Définition de la pharmacocinétique 16
II.2. Un processus physiologique complexe 16
II.2.1. Absorption 16
II.2.1.1. Transport passif 17
II.2.1.2. Transport actif 18
II.2.1.3. Autres transports 18
II.2.1.4. Influence de l'état physio-pathologique sur l'absorption 18
II.2.2. Distribution 19
II.2.2.1. Fixation aux protéines plasmatiques 19
II.2.2.2. Diffusion tissulaire 21
II.2.3. Métabolisme 22
II.2.3.1. Réactions de phase 1 22
II.2.3.2. Réactions de phase 2 23
II.2.4. Elimination 23
II.2.4.1. Elimination rénale 23
II.2.4.2. Elimination hépatique 24
II.2.4.3. Autres voies d'élimination 24
II.3. Notions pharmacocinétiques et formules de calcule 25
II.3.1. Biodisponibilité 25
II.3.1.1. Principaux facteurs influençant la biodisponibilité 25
II.3.1.2. Facteurs liés au médicament 25
II.3.1.3. Caractéristiques physico-chimiques des molécules 25
II.3.1.4. Paramètres pharmacocinétiques de biodisponibilité 26
II.3.2. Volume de distribution (Vd) 28

II.3.3 Clairance (Cl) 28
II.3.4. Demi-vie (*T1/2*) 29

Chapitre III : Les réseaux de neurones

III.1. Généralités 31
III.2. Historique 31
III.3. Structure de neurone 32
III.4. Neurone formel 33
III.4.1. Représentation mathématique 34
III.4.2. Fonctions d'activation 35
III.4.2.1. Fonction binaire à seuil 35
III.4.2.2. Fonction linéaire 36
III.4.2.3. Fonction linéaire à seuil ou multi seuil 36
III.4.2.4. La fonction sigmoïde 37
III.5. Réseau de neurones artificiel (RNN) 38
III.5.1. Définition 38
III.5.2. Les premiers succès 39
III.5.3. Architecture d'un réseau de neurones artificiel 40
III.5.3.1. Les réseaux récurrents« FEED-BACK » 40
III.5.3.2. Réseaux propagation vers l'avant« FEED-FORWARD » 41
III.6. Apprentissage d'un réseau de neurone 43
III.6.1. Algorithme d'apprentissage 45
III.7. QSAR 46
III.8. Conclusion 46

Chapitre IV : Modélisation de temps de demi-vie de quelques médicaments par RNA

IV.1. Introduction 48
IV.2. Matériel et méthodes 48
IV.3. Elaboration de la basse des données 49

IV.4. Calcule les descripteurs moléculaires 53
IV.5. Prétraitement de la base des données 55
IV.6. Résultats et discutions 57
IV.6.1. Construction de Réseau de neurone artificiel (RNA) 57
IV.6.2. Expressions mathématiques des modèles PMC-RNA optimisés 59
IV.6.3. Prédiction de temps de demi-vie à partir des expressions mathématiques 65
IV.6.4. Calcul des erreurs et des vecteurs de régressions 79
IV.6.5. Comparaisons entre les trois modèles neuronales obtenues 81
IV.6.6. Analyse de la contribution des descripteurs 82
IV.7. Conclusion 84
Conclusion générale et perspectives 86
Référence bibliographique

Abréviations

AAG	**A**lpha **A**cid **G**lycoprotein (**A**lpha1 **G**lycoprotéine **A**cide)
ART	**A**daptive **R**esonance **T**heory.
DCI	**D**énomination **C**ommune **I**nternationale.
DFG	**D**ébit de **F**iltration **G**lomérulaire.
ESP	**E**rreur **S**tandard de **P**rédiction
GA	**G**enetic **A**lgorithm .
IA	**I**ntelligence **A**rtificielle
INNS	**I**nternational **N**eural **N**etwork **S**ociety.
IM	**I**njections Intra-**M**usculaire**.**
Ir	**I**mpotance **R**elative
IV	**I**njection Intra**V**eineuse.
LVQ	**L**earning **V**ector **Q**uantization (Apprentissage de la Quantification Vectorielle)
MM	**M**odélisation **M**athématique.
MLP	**M**ulti **L**ayer **P**erceptron
OMS	**O**rganisation **M**ondiale de la **S**anté.
PA	**P**rincipe **A**ctif.
PMC	**P**erceptron **M**ulti-**C**ouches
QSAR	**Q**uantitative **S**tructure **A**ctivity **R**elationship
RNA	**R**éseau de **N**eurones **A**rtificiel.
RFR	**R**éseaux à **F**onction **R**adiale.
REQM	**R**acine de l'**E**rreur **Q**uadratique **M**oyenne.
RSD	**D**éviation **S**tandard **R**elative.
SC	**S**ous-**C**utanée.
SOS	**S**omme Des carrées (**S**ome **O**f **S**quart)
SOM	**S**elf **O**rganizing **M**aps (Cartes auto-organisatrices).
VQ	**Q**uantification **V**ectorielle.

Nomenclature et symbole

Lecture	Désignation	Unité
ANTI-B	Anti-biotique	(-)
ANTI-I	Anti-inflammatoire	(-)
AUCr	l'aire sous la courbe des références	(-)
AUCtot	l'aire sous la courbe totale	(-)
C	concentration sanguine en médicament	(-)
C0	Concentration initiale	(-)
Ce	concentration sanguine en médicament à l'entrée de l'organe	$(g.l^{-1})$.
Cl	Clairance	(-)
Clt	Clairance des formes test	(-)
Cm	concentration plasmatique	(-)
Cmax	la concentration plasmatique maximale du produit obtenue après administration	(-)
Cs	concentration sanguine en médicament à la sortie de l'organe	$(g.l^{-1})$.
D	vitesse de diffusion	$(g.s^{-1})$
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire	(-)
Dt	Variation du temps	(-)
$dQ0$	quantité de médicament diffusant depuis le compartiment d'absorption vers le compartiment central	(g)
E	coefficient d'extraction	(-)
e	Exponentielle	(-)
ENZ	Enzyme	(-)
F	la quantité de médicament filtrée par unité de temps	(-)
f	La fonction de l'état interne du neurone en fonction de son entrée totale	(-)
Fr	La biodisponibilité F des références (r)	(-)
Ft	La biodisponibilité des formes test (t)	(-)
H(x)	Fonction Heaviside	(-)
K	Constante	(-)
Ka	la constante d'absorption	(-)
Kel	La constante d'élimination	(-)
L	épaisseur de la membrane	(-)
Ln	Logarithme ibérien	(-)
Δc	gradient de concentration entre les deux milieux	$(g.l^{-1})$
M	quantité de médicament	(-)
Θ	Biais	(-)

P	fraction de médicament liée aux protéines plasmatiques	(-)
pH	Mesure de l'acidité ou la basicité du bouillon de Fermentation	(-)
pKa	l'indication de la constante d'acidité	(-)
Q	débit sanguin l'irriguant	(-)
Q0	quantité de médicament dans le compartiment d'absorption	(g)
R^{Appr}	Coefficient de corrélation d'apprentissage.	(-)
R^{Test}	Coefficient de corrélation de teste	(-)
S	surface d'échange	(-)
sgn(x)	Fonction Signe	(-)
$t1/2$	Demi-vie	(-)
Tmax	Le temps qui correspond au pic de concentration plasmatique	(m^2)
U	potentiel du neurone	(-)
Vd	volume de distribution	(-)
w_i	des paramètres (ou poids).	(-)
x_i	les variables (ou entrées)	(-)
Y	L'equation de la sortie du neurone	(-)

Indices

Lecture	Désignation
I	Elément i d'un vecteur
J	Elément ou dimension j d'un vecteur
Max	Maximum
N	Elément n d'un vecteur
∞	Infinie

Exposants

Lecture	Désignation
Appr	Apprentissage
Test	Teste

Chapitre I : Généralités sur les médicaments.

Tableau	Nome	Page
Tableau I.1.	Les différents types de médicaments génériques.	**09**

Chapitre II : pharmacocinétique.

Tableau	Nome	Page
Tableau II.1.	Caractéristiques acido-basiques du médicament.	**20**

Chapitre III :Les réseaux de neurones.

Tableau	Nome	Page
Tableau III.1	Exemple de différents types d'apprentissages en mode supervisé.	**44**
Tableau III.2.	Exemple de différents types d'apprentissages en mode non supervisé.	**45**

Chapitre IV : Modélisation de temps de demi-vie des quelques médicaments par RNA.

Tableau	Nome	Page
Tableau IV.1.	La liste des anti-biotiques utilisés dans cette étude.	**50**
Tableau IV.2.	La liste des anti-inflammatoire utilisés dans cette étude.	**51**
Tableau IV.3	La liste des enzymes de thromboses utilisés dans cette étude.	**51**
Tableau IV.4.	Nombre de descripteurs calculés par famille (www.scbdd.com).	**54**
Tableau IV.5.	Les résultats de l'élaboration des descripteurs après chaque étape.	**56**
Tableau IV.6.	Les résultats après l'étape de régression des descripteurs.	**56**
Tableau IV.7.	Le choix des descripteursfinal utilisé pour l'apprentissage.	**57**
Tableau VI.8.	Le nom de chaque descripteur choisir par chaque méthode.	**57**

Tableau IV.9.	Architectures et résultats des meilleurs modèles de MLP-ANN.obtenue.	**59**
Tableau IV.10.	Poids et biais du RN optimal pour les Anti-inflammatoires.	**62**
Tableau IV.11.	Poids et biais du RN optimal pour les Anti-biotiques.	**63**
Tableau IV.12.	Poids et biais du RN optimal pour les enzymes.	**64**
Tableau IV.10.	Valeurs de t1/2 d'anti-inflammatoire et la réparation de la base.	**65**
Tableau IV.11.	Valeurs de t1/2 d'antibiotiques et la réparation de la base.	**67**
Tableau IV.12.	Valeurs de t1/2 d'Enzymes et la réparation de la base.	**72**
Tableau IV.13.	Paramètres statistiques pour les modèles optimales des trois classes des médicaments.	**80**

Chapitre I : Généralité sur les médicaments

Figure	Nome	Page
Figure I.1.	Médicament - composition, origine et formes.	**04**
Figure I.2.	Mise en forme d'un médicament.	**06**
Figure I.3.	Les différentes étapes de développement d'un médicament.	**07**

Chapitre II : pharmacocinétique.

Figure	Nome	Page
Figure II.1.	Les différentes voies d'administration des médicaments.	**17**
Figure II.2.	Distribution d'un médicament entre les deux formes : ionisée et non ionisée.	**19**
Figure II.3.	Schéma général de la distribution d'un médicament.	**21**
Figure II.4.	Vd =Quantité injectée/$C_{0.}$	**28**

Chapitre III : Les réseaux de neurones.

Figure	Nome	Page
Figure III.1.	Un neurone avec son arborisation dendritique.	**32**
Figure III.2.	Description schématique des divers types structuraux de neurones présents dans le cortex cérébelleux. Les axones ont été repérés par une flèche.	**33**
Figure III.3.	Neurone de Mac Culloch et Pitts.	**33**
Figure III.4.	Neurone formel.	**34**
Figure III.5.	Fonctions binaires à seuil.	**35**
Figure III.6.	Fonction linéaire.	**36**
Figure III.7.	Fonction linéaire a seuil.	**36**
Figure III.8.	Fonction sigmoïde.	**37**
Figure III.9.	Fonction linéaire.	**37**

Figure III.10.	Fonction à seuil.	**38**
Figure III.11.	Fonction sigmoïde.	**38**
Figure III.12.	Le modèle de Kohonen.	**40**
Figure III.13.	Le réseau monocouche.	**42**
Figure III.14.	Exemple de perceptron multicouche élémentaire avec une couche cachée et une couche de sortie.	**43**

Chapitre IV :Modélisation de temps de demi-vie des quelques médicaments par RNA.

Figure	Nome	Page
Figure IV.1.	Schéma d'élaboration d'un modèle neuronal.	**49**
Figure IV.2.	Le capture d'écran du site Drug Bank version 5.0 (www.drugbank.ca).	**52**
Figure IV.3.	Capture d'écran du fichier texte des molécules.	**53**
Figure IV.4.	Capture d'écran de programme utilisé PaDEL(www.scbdd.com).	**54**
Figure IV.5.	Transfert les résultats dans un fichier Excel.	**55**
Figure IV.6.	Représentation schématique du réseau PMC-RNA optimisé.	**60**
Figure VI.7.	Comparaison entre les valeurs expérimentales et calculées par le modèle neuronal optimisés des anti-inflammatoires pour la totalité de l'ensemble de données.	**77**
Figure VI.8.	Comparaison entre les valeurs expérimentales et calculées par le modèle neuronal optimisé des antibiotiques pour la totalité de l'ensemble de données.	**78**
Figure VI.9.	Comparaison entre les valeurs expérimentales et calculées par le modèle neuronal optimisé des enzymes pour la totalité de l'ensemble de données.	**79**
Figures VI.10.	Comparaison entre les trois réseaux de neurones optimisés (RN) pour la totalité de la base de données, l'apprentissage et le test en termes de l'ESP.	**81**
Figures VI.11.	Comparaison entre les trois réseaux de neurones optimisés (RN) pour la totalité de la base de données, l'apprentissage et le test en termes de la REQM.	**82**

Figure IV.12.	Présentation des % de l'importance relative (Ir) de chaque variable d'entrée sur le temps de demi-vie (t1/2) pour les modèles d'antiinflammatoire (ANTI-I).	**83**
Figure IV.13.	Présentation des % de l'importance relative (Ir) de chaque variable d'entrée sur le temps de demi-vie (t1/2) pour le modèle d'antibiotiques (ANTI-B).	**83**
Figure IV.14.	Présentation des % de l'importance relative (Ir) de chaque variable d'entrée sur le temps de demi-vie (t1/2) pour le modèle d'enzymes (ENZ).	**84**

Introduction générale

Introduction générale

Le médicament semble aussi vieux que l'humanité. L'homme a de tout le temps cherché des moyens de se protéger de la souffrance et de la mort. La majorité des produits utilisés à ce dernier ont été découverts dans le règne végétal. Depuis l'antiquité jusqu'au XVIe siècle, à partir des plantes fraîches ou sèches, utilisées sous diverses formes : poudres, baumes ou onguents, huiles essentielles, permettant parfois de présenter le produit actif sous une forme plus concentrée (Corinne H. 2008).

On a longtemps voulu concevoir des structures actives sur la base de la logique et les calculs ne s'appuient pas sur le hasard ou par essais et erreur. Les ordinateurs ont été introduits dans la conception de médicaments. A cet effet, et avec les progrès remarquables de la technologie informatique dans les trente dernières années, les ordinateurs sont largement utilisés dans la recherche de médicaments pour le maintien de bases de données, traitement statistique, la modélisation moléculaire, le calcul théorique et chimiques, et ainsi de suite. Depuis, l'analyse des relations entre structures et des activités, différentes approches ont été rapportés par de nombreux chercheurs.

L'objectif de ce travail utilise le réseaux de neurones artificiels pour la modélisation d'un paramètre pharmacocinétique (le temps de demi-vie) des trois familles de médicaments choisi (les anti-biotiques, les anti-inflammatoires et les enzymes de thrombose) à partir des donnée déjà connue.

Dans ce contexte s'inscrit ce travail qui consiste d'une part à l'élaboration d'une base de données basée sur la caractérisation des molécules par un ensemble de descripteurs (nombre réels calculés à partir des structures moléculaires) et d'autre part à la modélisation du temps de demi-vie à partir de ces descripteurs, en utilisant les réseaux de neurones artificiels.

Cette technique, non seulement doit passer par le calcule des différents descripteurs, mais aussi par la sélection des descripteurs les plus pertinents par rapport au paramètre à estimer.

L'étude s'organise en quatre chapitres :

- Le premier chapitre présente des généralités sur les médicaments (définition, composition, contrôle de qualité, générique, classification et les défirent forme pharmaceutique).
- Le chapitre suivant introduit la notion de pharmacocinétique (l'absorption, la distribution, métabolisme et l'élimination).

- Dans le troisième chapitre on donne aperçu général sur le réseau de neurones artificiels.
- Le quatrième chapitre présente la méthodologie ainsi que les résultats obtenus lors de la modélisation et la prédiction du temps de demi-vie.
- Et enfin, les conclusions et les perspectives qui peuvent être tirées à partir de ce travail, qui rassemble les principaux résultats obtenus et trace les perspectives ont émergé de nombreuses pistes de recherche qui feront l'objet de futurs travaux dans divers domaines tell que la modélisation et la prédiction des paramètres, l'optimisation et le contrôle.

Chapitre I:

Généralité sur les médicaments

I.1. Définition de 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 (Gouraud 2012).

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. Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments. Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament (Izeos 2013).

I.2. Dénominations des médicaments (Helali 1994)

Un même médicament peut avoir plusieurs noms différents :

- Nom chimique : qui correspond à la formule chimique du PA, ce nom n'apparaît pas sur le conditionnement du médicament, exemple : 4-Thia-1-azabicyclo [3.2.0] héptane-2- acide carboxylique, 3, 3-diméthyle-6-[[(5-méthyle-3-phényle-4-isoxazolyle) carbonyle] - amino]-7- oxo-, sel monosodium, monohydraté, [2S-(2a, 5a, 6b)]- est le nom chimique de l'oxacilline sodique.
- Dénomination Commune Internationale (DCI) : c'est le nom admis pour tous les pays, et il est enregistré par l'OMS, exemple l'oxacilline sodique. La DCI est celle qu'il faudra retenir de préférence, afin de pouvoir se retrouver parmi les nombreuses marques du même médicament.
- Nom commercial, ou nom protégé : c'est le nom sous lequel une firme pharmaceutique vend un médicament donné. Etant donné qu'elle dépense un certain budget pour la publicité autour de ce nom, ce nom sera protégé par un brevet, dont la durée est variable suivant les pays (de

10 à 99 ans), il y a par exemple près de 400 noms différents protégés de composés contenant de l'aspirine dans certains pays. Le nom commercial s'écrit avec un ® (ex. OXACARE®). Comme illustré dans la figure ci-dessous.

I.3. Composition des médicaments

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, le principe actif, et le plus souvent, une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients.

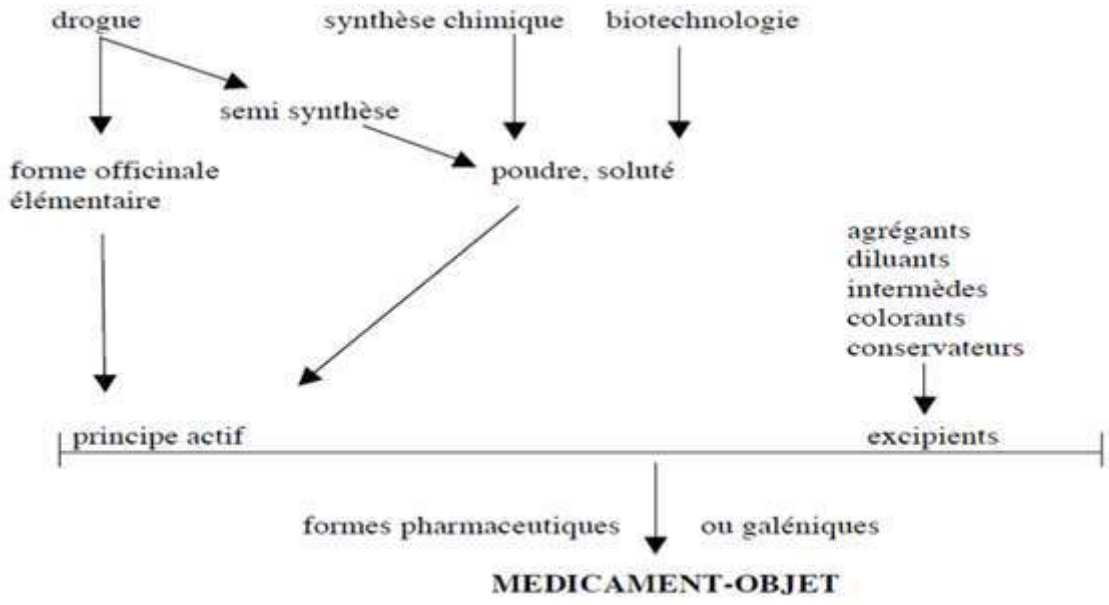


Figure I.1. Médicament - composition, origine et formes, (Fourrier *et al.* 2006).

I.3.1. Principe actif

Un médicament agit par un ou plusieurs constituants appelés principes actifs. Le principe actif (**P.A**.) est une substance douée de propriétés thérapeutiques, il est le support de l'activité pharmacologique (Aiache *et al.* 1995).

Il existe deux catégories de principes actifs :

- Les substances obtenues par synthèse dont les caractéristiques chimiques sont bien définies (ex : acide acétylsalicylique, caféine, digitaline).
- Les substances extraites à partir des produits naturels (Article L-511-1):

-origine végétale : glucosides cardiotoniques.

-origine animale : héparine (extrait d'intestin de porc).

-origine microbiologique : culture de microorganismes (pénicillines).

-origine biotechnologique **:** thérapie génique, recombinaison génétique (insuline humaine).

I.3.2. Excipients

La présence d'excipients est indispensable pour assurer la conservation du médicament lui donner un volume et une présentation utilisables par le malade et permettre son identification ; on verra qu'ils jouent aussi un rôle important dans la vitesse de mise à disposition de l'organisme du principe actif. Inactifs quant à leur intérêt thérapeutique, ils peuvent néanmoins entraîner des effets nocifs.

Doivent être autorisés par la réglementation. Les excipients sont classés selon leur fonction en (Fourrier *et al.* 2006) :

- **Agrégeant** : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange permettent la réalisation de comprimés.
- **Diluants ou véhicules** : phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant.
- **Intermèdes** : substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant).
- **Colorants** : substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament finiédulcorants ou correctifs : modificateurs du goût permettant de rendre une préparation.
- **Agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif conservateurs** : substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament.

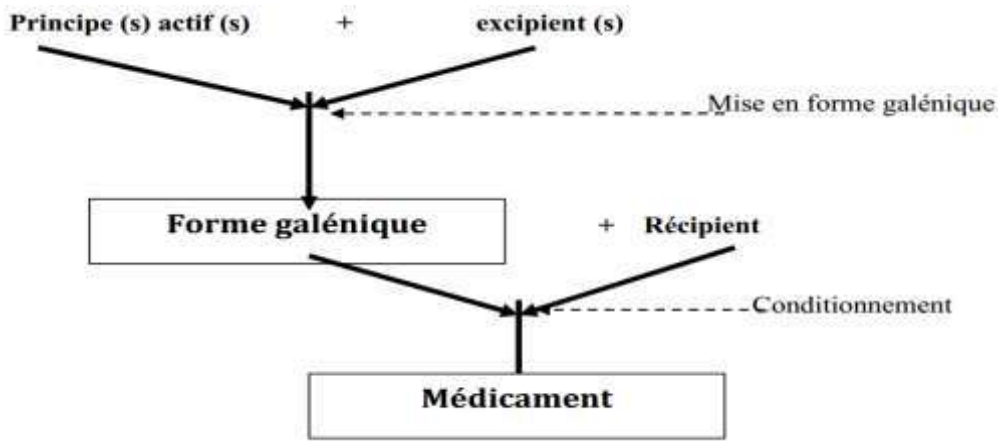


Figure I.2. Mise en forme d'un médicament, (Talbert *et al.* 2001).

I.4. Etapes de développement d'un médicament

La découverte et le développement d'un médicament sont une entreprise longue (12 à 15 ans en cas de réussite), difficile (500 000 molécules sont synthétisées pour un médicament produit) et coûteuse (600 à 800 millions d'euros en moyenne).

On peut décrire le processus de développement selon les étapes suivantes (Moulin & Coqurel 2002) :

- Recherche d'une molécule originale candidate au statut de candidat médicament selon plusieurs méthodes : Modélisation informatique, criblage (screening), observation de médecines traditionnelles, étude des caractéristiques des plantes substances naturelles (pharmacognosie), et parfois par les faveurs du hasard lors d'observations cliniques.
- Les molécules candidates sont alors brevetées (brevet = titre de propriété des droits intellectuels permettant l'exploitation commerciale d'un médicament).

La protection des droits intellectuels est attribuée pour une durée maximale de 20 ans.

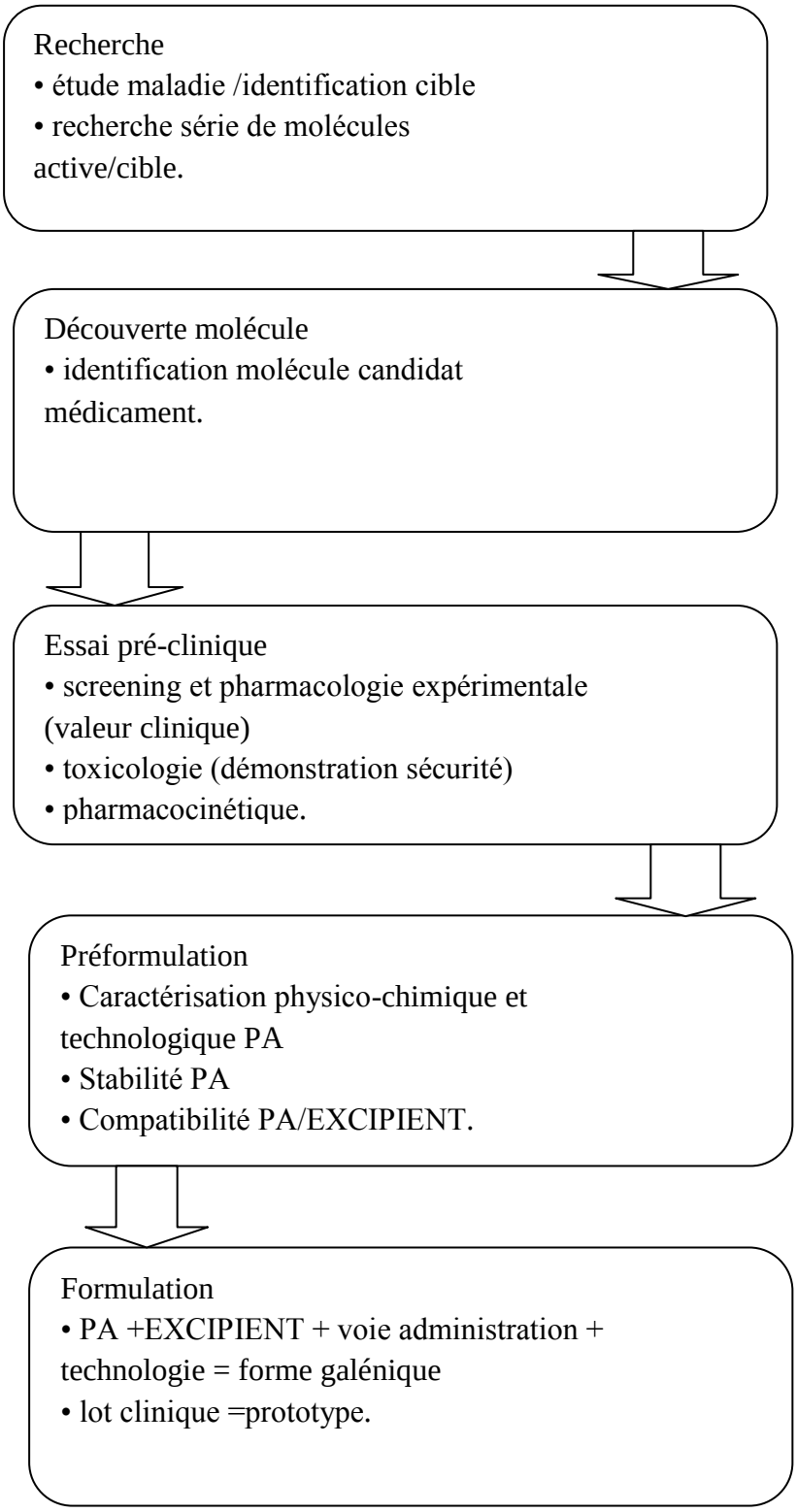


Figure I.3. Les différentes étapes de développement d'un médicament, (Moulin & Coqurel. 2002).

I.5. Contrôle de qualité des médicaments

Le contrôle de la qualité consiste à vérifier que des caractéristiques sont conformes à des spécifications préétablies.

Il se fait (Mathieu *et al.* 1996) :

- En amont, sur les intrants (les matières premières).
- En cours de fabrication : étapes intermédiaires (grains, comprimés avant pelliculage…).
- En fin de fabrication, sur le produit fini.

I.5.1. Qualité des matières premières

On entend par matières premières :

- Les matières premières proprement dites, à l'intérieur desquelles il faut distinguer les principes actifs et les excipients,
- Les matières premières accessoires, intermédiaires de fabrication (fluides pulseurs, propulseurs), les articles de conditionnement primaire (Giron 1988)**.**

Parmi les paramètres importants dans la qualité des matières premières :

- Polymorphisme et pseudo polymorphisme
- Taille des particules
- Les substances apparentées
- Les solvants résiduels
- Les métaux lourds
- Les produits de dégradation.

I.5.2 Les récipients

Le récipient pour usage pharmaceutique est un article qui contient ou qui est destiné à contenir un produit et qui est ou peut être en contact direct avec celui-ci. La fermeture fait partie du récipient, le verre apporte généralement une certaine sécurité d'inertie, Par contre, les récipients en plastique présentent des inconvénients dus aux interactions contenant-contenu observées principalement avec des contenus liquides (Chauvel 1996).

I.5.3 Etudes de stabilité

La stabilité d'un médicament peut être définie comme son aptitude à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité. La stabilité des préparations pharmaceutiques dépend de paramètres extrinsèques (température, humidité et lumière) et intrinsèques.

Parmi ces derniers, il faut différencier les facteurs liés aux matières premières, à la forme pharmaceutique et au conditionnement (OMS 1986).

I.6. Générique

On désigne par produit pharmaceutique générique, toute spécialité dont la composition est essentiellement similaire à un produit pharmaceutique déjà commercialisé sur le territoire national, dont au moins un dosage de la même forme a été enregistré conformément aux dispositions du présent décret, et qu'il n'est pas différent par rapport au médicament de référence.

Un produit pharmaceutique générique est considéré comme essentiellement similaire au produit pharmaceutique original, lorsqu'à la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), il est présenté sous la même forme pharmaceutique et que, lorsque nécessaire, la bioéquivalence avec le premier produit a été démontré par des études appropriées de biodisponibilité (Art 1992).

I.6.1. Les différents types de médicaments génériques

Il existe trois types de médicaments génériques représente dans le tableau I.1ce dessus.

Tableau I.1. Les différents types de médicaments génériques, (Me-Too & Co-marketing).

.

Auto-générique	Essentiellement similaire	Assimilable
Même PA Même dosage Même forme galénique Même (s) excipient **(s)**	Même PA Même dosage Même forme galénique Excipients différents	Même PA, sous autre forme chimique Même dosage Galénique différente

I.6.2. La différance entre le médicament générique et princeps

En principe, un médicament générique est interchangeable avec son médicament original dont il est la copie, étant donné que les deux médicaments doivent avoir le même principe actif, les mêmes propriétés et qualités thérapeutiques (Espié 2012).

Les produits génériques doivent être conformes aux normes de qualité et de sécurité applicables aux produits brevetés et doivent obtenir, comme ces derniers, l'autorisation de mise en vente (Gervais & Schmitz 2010).

Il n'y a donc pas de liens entre la propriété intellectuelle et la qualité des médicaments (Guesmi 2011), même si les prix des médicaments génériques sont souvent inférieurs à ceux des médicaments princeps. Cet écart de prix s'explique, non pas par la différence de qualité des médicaments, mais par le fait que le fabricant des génériques vend ses produits au prix coûtant, incluant seulement les coûts de production, de distribution et de commercialisation, sans y incorporer les dépenses relatives à la recherche. Par exemple, les génériques des antirétroviraux des premières générations sont actuellement vendus à des prix situés entre 80 et 95% moins chers par rapport aux nouveaux produits brevetés (Vershave 2004).

Selon cet auteur, on trouve aujourd'hui des trithérapies génériques pour 140 dollars américains par an et par patient au lieu de plusieurs dizaines de milliers de dollars pratiqués dans les pays riches pour les médicaments brevetés et pour les effets thérapeutiques similaires (Vershave 2004).

I.7. Classification des médicaments

Tous les médicaments n'agissent pas de la même manière, et ils ne traitent pas tous les mêmes maladies. C'est pour cela qu'ils appartiennent à des familles de médicaments ou classes thérapeutiques.

I.7.1. Selon le mode de fabrication

Il existe trois formes de médicaments :

- Les médicaments magistraux :

Ce sont des médicaments préparés dans une officine ou à la pharmacie hospitalière, en exécution d'une ordonnance émanant d'un praticien qualifié qui en précise la formule détaillée (C.U.M 1996).

- Les médicaments officinaux :

Ce sont des médicaments inscrits à la pharmacopée ou au formulaire national et qui sont désignés par leur appellation telle qu'elle figure dans ces ouvrages. Ces médicaments peuvent être préparés à l'officine ou à la pharmacie hospitalière, à l'avance, ou être livrés en vrac par l'industrie pharmaceutique (C.U.M 1996).

- Les spécialités :

Les spécialités pharmaceutiques sont définies par l'article 601 du code de la santé publique comme : « tout médicament préparé à l'avance, dosé au poids médicinal, présenté sous un conditionnement particulier pourtant sa composition, le nom et l'adresse du fabricant et vendu dans plus d'une officine (C.S.P 1995).

I.7.2. Selon le degré de toxicité

Il faut distinguer :

- Les médicaments sans tableau :

Ce sont des médicaments qui ne contiennent pas de substances vénéneuses et dont la vente est libre, c'est-à-dire sans présentation obligatoire d'ordonnance.

- Les médicaments à substances vénéneuses :

Une substance est dite « vénéneuse » lorsqu'elle manifeste dans l'organisme une activité telle que les effets nocifs peuvent être redoutés de son utilisateur (C.U.M 1996).

I.8. Les Formes pharmaceutiques

Le détail suivant ne constitue pas une liste exhaustive des différentes formes galéniques mais les formes sont énumérées en fonction des voies d'administration utilisées (Werfel *et al.* 1998).

I.8.1. Formes pharmaceutiques par voies cutanées

La voie cutanée se caractérise par une plus grande perméabilité des substances actives chez la population pédiatrique en raison d'un taux d'hydratation de la couche cornée plus important et d'un rapport surface corporel/poids plus élevé comparativement à l'adulte. La biodisponibilité de cette voie est fortement dépendante des paramètres physiologiques tels que l'âge et la nature de la peau, la localisation d'administration ainsi que les caractéristiques du véhicule utilisé. La rationalité des doses à administrer par voie cutanée, permettant d'atteindre

une balance bénéfice/risque acceptable, constitue une des contraintes majeures de ces formes galéniques (Werfel *et al.* 1998).

I.8.2. Formes pharmaceutiques par voie orale

L'administration des médicaments par voie orale est le cas le plus rencontré chez l'enfant, ainsi de nombreuses formes galéniques existent. Pour les formes orales, la palatabilité constitue un paramètre critique qui conditionne l'acceptabilité chez l'enfant (Aujard 1992).

I.8.2.1. Formes solides

Les formes solides présentent certains avantages tels qu'une stabilité et une maniabilité améliorées ainsi qu'une grande précision de dosage comparativement aux formes liquides. Elles offrent également les possibilités de réaliser un enrobage de la forme finale permettant le masquage d'un goût indésirable et, de développer des formulations à libération modifiée techniquement plus difficiles pour les formes liquides (Schirm *et al*. 2003).

L'inconvénient majeur réside cependant dans l'acceptabilité chez l'enfant en bas âge en raison des difficultés à avaler les formes solides (dysphagie) (Ernest *et al.* 2007).

- Les gélules : Les gélules sont généralement constituées de poudres ou de granulés, contenus à l'intérieur de capsules. Elles représentent l'avantage, si elles ne sont pas gastro-résistantes, de pouvoir être ouvertes et mélangées à l'alimentation ou à un liquide pour en faciliter l'administration (Aujard 1992).

-Les comprimés : Les comprimés classiques sont souvent inappropriés à un usage pédiatrique en raison de leur dosage et de leur taille(Aujard 1992). Les mini-comprimés sont préférés et peuvent permettre une adaptation du dosage. Le développement de comprimés pluri-sécables peut être considéré même si leur conception est parfois difficile (CHMP 2006).

I.8.2.2. Formes liquides

Les formes liquides sont d'une utilisation aisée et particulièrement utiles chez le nourrisson et l'enfant. Pour une question d'acceptabilité, elles sont le plus souvent édulcorées.
On distingue d'une part celles qui sont délivrées préparées à l'avance et celles qui sont préparées au moment de l'emploi, d'autre part celles qui sont délivrées en doses unitaires

(Formes divisées) et celles qui le sont en récipients multidoses (formes à diviser, en gouttes ou cuillères).

-Les solutions : Les solutions sont obtenues par une mise en solution et dissolution du ou des principes actifs en phase aqueuse(Hir *et al.* 2009). Cette forme n'est applicable qu'aux principes actifs solubles et présentant des caractéristiques de goût favorables.

-Les sirops : Les sirops sont des préparations aqueuses sucrées et de consistance visqueuse. Ils sont généralement préparés avec du saccharose qui, à une concentration voisine de 65%, leur donne la consistance, assure une conservation bactériologique sous certaines conditions et permet également de masquer le goût indésirable de certains principes actifs (Aujard 1992), (Hir *et al.* 2009).

-Suspensions : Les suspensions sont classiquement préparées lorsque le principe actif ne peut être dissous dans l'eau ou lorsque le principe actif possède des caractéristiques de goût défavorables (Ernest *et al.* 2007). Les suspensions permettent également, vis-à-vis des solutions, un dosage en principe actif plus important, ce qui contribue à réduire le volume d'administration. Une libération modifiée, par enrobage des particules, peut être aussi obtenue. Lors de l'utilisation, les suspensions nécessitent d'être correctement agitées afin de garantir la conformité et l'homogénéité du dosage (Standing & Tuleu 2005).

-Emulsions : Les émulsions de type lipophile/hydrophile sont préparées par dispersion d'une phase huileuse dans une phase aqueuse en ajoutant un agent émulsifiant (Hir *et al.* 2009). Les formes liquides représentent les formes les plus adaptées aux enfants en bas âge (de la naissance jusqu'à l'âge de 6 –8 ans) pour lesquels un risque de «fausse route» est avéré lors de l'administration d'un comprimé ou d'une gélule (Fontan *et al.* 2004). La facilité d'administration représente leur principal avantage (Fajolle *et al.* 2005).

I.8.3. Formes pharmaceutiques par voie rectale

La voie rectale peut se présenter comme une réelle alternative aux autres voies d'administration invasives. Cependant, l'administration par voie rectale aux patients pédiatriques peut avoir un risque de rejet ou d'expulsion précoce. L'observance de cette voie peut être très limitée par rapport à la voie orale, le plus souvent à cause d'habitudes culturelles (Schirm *et al.* 2003).

- Les suppositoires **:** Les suppositoires représentent les formes rectales les plus communes. Leur taille doit être adaptée à l'âge des patients: les suppositoires destinés aux nourrissons ne doivent pas excéder 1 g .Le sectionnement des suppositoires est difficile et ne garantit pas l'exactitude de la dose administrée. La disponibilité de plusieurs dosages pour les différentes catégories d'âge est donc nécessaire. Les excipients utilisés ne doivent pas entraîner l'irritation des muqueuses concernées (CHMP 2006).

I.8.4. Formes pharmaceutiques par voie buccale et sublinguale

Etant donné le temps de séjour, parfois long, dans la cavité buccale, le goût représente incontestablement un facteur déterminant pour l'acceptabilité des formes galéniques administrées par la voie buccale et sublinguale. Ces formes, différant des formes orales classiques, sont destinées à rester en contact avec la muqueuse buccale, sans être avalées lors de l'administration. Elles possèdent l'avantage d'éviter l'effet de premier passage hépatique. L'applicabilité de ces formes à la population pédiatrique nécessite une évaluation d'un point de vue de sécurité d'administration et d'observance, qui vont dépendre essentiellement de l'âge des patients (CHMP 2006).

I.8.5. Formes par voies nasale

De nombreux principes actifs, administrés par voie nasale, sont destinés à une action locale au niveau de la muqueuse nasale et des tissus sous-jacents. La voie nasale peut permettre également d'accéder directement à la circulation systémique. Elle offre une alternative attractive à des voies d'administration plus invasives (Karl *et al.* 1992). Néanmoins, l administration nasale peut présenter des inconvénients tels que des effets systémiques non recherchés, des irritations de la muqueuse ou des douleurs ainsi qu'une baisse de l'efficacité du traitement en cas de sécrétions abondantes.

I.8.6. Formes par voie parentérale

Les patients pédiatriques gravement malades peuvent nécessiter des traitements médicamenteux lourds, fréquemment administrés par voie parentérale. Les patients les plus concernés par cette voie sont généralement les nouveau-nés (Aujard 1992) La voie parentérale permet d'éliminer les problèmes d'intolérance gastrique, de non-absorption intestinale ou d'instabilité des substances actives en milieu acide. Les dosages des

formes pharmaceutiques destinées à cette voie doivent être adaptés afin d'éviter des dilutions ou des prélèvements de très faible volume qui réduisent la précision.

I.8.6.1. Injection intraveineuse (IV)

L'accès veineux est possible sur le système veineux périphérique en utilisant des tubulures de petite taille. Pour des traitements lourds, l'utilisation de la voie centrale est préférée, et deux possibilités existent: l'utilisation de cathéters avec une fine pointe localisée dans la veine centrale ou de systèmes semi-permanents sur les veines centrales avec réservoir sous cutané (Reis *et al.* 2003). Les veines périphériques ont une circulation sanguine très lente, le temps de contact avec l'injection est donc très important. Elles peuvent être irritées par des charges osmotiques élevées, par des pH extrêmes ou par la nature chimique des principes actifs et/ou des excipients. La phlébite, la thrombo-phlébite ou l'infiltration tissulaire résultent souvent d'une mauvaise injection (Phelps *et al.* 1987). Quand les cathéters sont positionnés dans la veine centrale, la dilution est obtenue plus rapidement car la circulation sanguine est plus rapide.

I.8.6.2. Injections intramusculaire (IM) et sous-cutanée (SC)

Certaines spécialités peuvent être administrées aussi bien par voie intramusculaire que sous-cutanée. D'autres produits, au contraire, ne seront compatibles qu'à une seule voie. Le site et le volume d'injection sont des éléments très importants à prendre en considération. La longueur de l'aiguille doit être adaptée afin d'assurer l'exactitude du site d'injection. Les volumes injectés sont à minimiser et ne doivent pas dépasser 1 ml (CHMP 2006).

.

Chapitre II:

Pharmacocinétique

II.1. Définition de la pharmacocinétique

Ce devenir résulte des différents processus précédemment décrits : absorption, distribution, transformation, élimination. Ils vont maintenant être envisagés d'un point de vue quantitatif, c'est-à-dire mathématique. La pharmacocinétique repose sur la détermination expérimentale des quantités ou des concentrations de médicaments (ou de métabolites) présents dans le sang, les tissus ou les excreta. A partir de ces mesures et d'hypothèses adaptées, peuvent être élaborés des modèles mathématiques décrivant la destinée du médicament dans l'organisme (Jacques 2006).

On peut distinguer schématiquement 4 étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament :

- ✓ Absorption
- ✓ Distribution
- ✓ Métabolisme
- ✓ Elimination.

II.2. Un processus physiologique complexe

II.2.1. Absorption

Avant toute absorption, il est souvent nécessaire que le principe actif soit libéré de la forme galénique : dissolution du comprimé, ou de la paroi de la gélule. Plusieurs phénomènes interviennent ensuite dans l'absorption des médicaments : d'une manière schématique, on peut distinguer des phénomènes d'absorption actifs et des phénomènes d'absorption passifs. L'absorption est le transfert d'un PA de son site d'administration jusqu'à la circulation sanguine. Le taux et l'efficacité d'absorption dépendent de la voie d'administration (Champe *et al.* 2000).

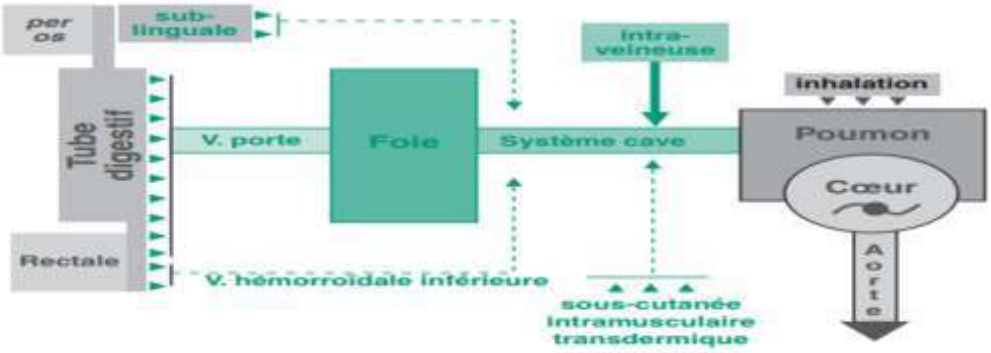


Figure II.1. Les différentes voies d'administration des médicaments, (Touitou 2013).

II.2.1.1. Transport passif (Ritschel. 1986) :

Le transport passif ou simple diffusion, représente le passage d'un médicament du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré. Cette diffusion suit la première loi de Fick (flux de diffusion proportionnel au gradient de concentration). Sa formulation usuelle en pharmacocinétique est la suivante:

$$D = \frac{K \times S \times \Delta C}{L} \qquad \text{(II.1).}$$

Avec :

- D : vitesse de diffusion ($g.s^{-1}$).
- k : constante.
- S : surface d'échange (m^2)
- Δc : gradient de concentration entre les deux milieux ($g.l^{-1}$)
- L : épaisseur de la membrane (m).

La valeur de la constante k dépend de la taille de la molécule (plus le poids moléculaire augmente, plus la valeur de k diminue) et de sa lipophilie. Celle-ci peut être mesurée en calculant le coefficient de partage huile/eau (rapport des solubilités dans un solvant organique et dans un solvant aqueux). La liposolubilité d'une molécule étant variable selon l'état d'ionisation, le pH du milieu et le pKa de la molécule sont aussi des facteurs influençant la diffusion.

Le transport passif n'est pas saturable. En considérant que la diffusion ne se fait que dans un sens, en dérivant et en reformulant la relation provenant de la loi de Fick, nous obtenons la relation usuelle du phénomène d'absorption (Ritschel 1986):

$$\frac{dQ0}{dt} = -K \times Q0 \quad \text{(II.2).}$$

Avec :

- *dQ0* : quantité de médicament diffusant depuis le compartiment d'absorption vers le compartiment central (g).
- *Q0* : quantité de médicament dans le compartiment d'absorption (g).

II.2.1.2. Transport actif

Le transport actif est relativement rare. Il utilise des pompes permettant le passage du médicament au travers d'une membrane, y compris lorsque le gradient de concentration n'est pas favorable. Ce mécanisme saturable nécessite un apport énergétique (Ritschel 1986).

II.2.1.3. Autres transports

Il existe également d'autres mécanismes d'absorption d'importance moindre, comme le transport facilité ou la pinocytose (Ritschel 1986).

II.2.1.4. Influence de l'état physio-pathologique sur l'absorption

-Le pH : La plupart des médicaments sont des acides ou des bases faibles (Champe *et al.* 2000).

> Au niveau de l'estomac : Au niveau de l'estomac les acides faibles sont absorbés, et les bases faibles sont excrétées

> Au niveau de l'intestin : Le pH intestinal étant alcalin, les pores aqueux rendent possible l'absorption de molécules hydrosolubles (Schmitt 1980).

La figure II.2, illustre les formes ionisées du médicament en fonction du pH du milieu d'absorption.



Figure II.2. Distribution d'un médicament entre les deux formes : ionisée et non ionisée, (Champe *et al.* 2000).

-Flux sanguin : Le flux sanguin au niveau de l'intestin est plus grand qu'au niveau de l'estomac, ce qui justifie l'importance d'absorption à ce niveau.

-Etendue de la surface absorbante : L'intestin présente une surface 1000 fois large que l'estomac donc l'absorption intestinal est plus efficace.

-Temps de contact avec la surface absorbante : Si le médicament se déplace rapidement tout le long de tractus gastro-intestinal (cas d'une diarrhée sévère), Il sera mal absorbé (Schmitt 1980).

II.2.2. Distribution

La distribution, qui correspond à la diffusion du médicament dans les différents tissus de l'organisme, est également influencée par le caractère plus ou moins lipophile du principe actif, ainsi que par son affinité pour différents tissus : os, tissu adipeux, …. (Ritschel. 1986).

II.2.2.1. Fixation aux protéines plasmatiques

Les protéines plasmatiques ont un rôle très important dans la distribution des médicaments dont vont être transportés, leurs fixations sur ces protéines se fait par des liaisons

réversibles parmi ces protéines l'albumine qui est la plus importante sur le plan quantitatif (Touitou 1995).

La molécule d'albumine est chargée, et peut se lier de nombreuses substances. La partie liée aux protéines par rapport à la quantité totale plasmatique (Helali 1994).

La partie liée aux protéines n'a pas d'action pharmacologique. Elle sert de réserve car le médicament se défixe des protéines en fonction les besoins. C'est cette fonction non liée aux protéines qui sera responsable de l'activité thérapeutique (Touitou 1995).

Dans la circulation générale, le médicament peut se lier aux protéines plasmatiques, présentes en grande quantité, pour former des complexes. Il s'agit le plus ouvent d'une liaison réversible et en équilibre tel que :

Médicament libre + Protéine libre ⟺ Complexe médicament-protéine.

- Seul le médicament libre est actif :

Différentes protéines plasmatiques et structures cellulaires sont impliquées (Philippe 2006) :

- Albumine++
- Alpha1 glycoprotéine acide (AAG) ++
- Lipoprotéines
- Gammaglobulines
- Cellules sanguines (érythrocytes, polynucléaires, lymphocytes, plaquettes).

La fixation aux protéines plasmatiques dépend beaucoup des caractéristiques acido-basiques du médicament. Représenté sur le tableau II.1 suivant :

Tableau II.1. Caractéristiques acido-basiques du médicament, (Philippe 2006).

	Type 1	Type 2
Nature du médicament	Acide faible	Base faible / substance non ionisable
Protéine fixatrice	Albumine	Albumine AAG
Affinité	Forte	Faible
Nombre de sites de fixation	Petit	Grand
Possibilité de saturation	Oui	Non
Possibilité d'interaction	Possible	Improbable

II.2.2.2. Diffusion tissulaire

La distribution se fait principalement dans l'espace extracellulaire (volume plasmatique + volume interstitiel) mais aussi dans le milieu intracellulaire. Pour diffuser, les médicaments doivent passer les membranes tissulaires. Dans certains tissus comme le foie, la paroi vasculaire est composée de capillaires discontinus permettant une diffusion facile du médicament. À l'opposé dans d'autres organes comme le cerveau ou la barrière hémato-encéphalique, la paroi vasculaire est composée de capillaires continus difficilement franchissables (Bors & Lockwood 1975)

La fraction libre du PA, véhiculé par le sang, va pouvoir pénétrer dans les tissus de différents organes. La pénétration tissulaire dépend de plusieurs facteurs :

- La taille de la molécule du PA

- L'hydro solubilité et la liposolubilité du médicament

- La fixation aux protéines plasmatiques et aux protéines tissulaires : il existe un équilibre entre les formes libres et les formes liées aux différentes protéines plasmatiques et tissulaires

- La vascularisation : plus l'organe est vascularisé, plus la pénétration sera importante et rapide. La liaison d'un médicament sur ses récepteurs tissulaires et le plus souvent réversible (Jolliet *et al.* 2000).

Les étapes de distribution sont résumées dans la figure II.3.

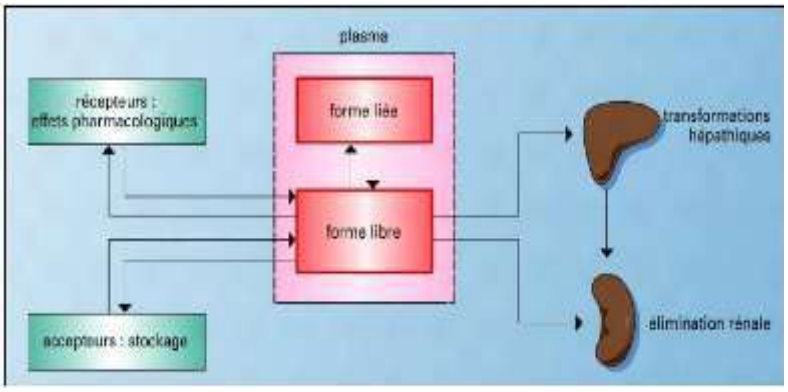


Figure II.3. Schéma général de la distribution d'un médicament, (Anonyme 3 2007)

II.2.3. Métabolisme (Bourguignon *et al.* 2006)

Le métabolisme correspond à la transformation du médicament par l'organisme. Les réactions métaboliques s'effectuent principalement avec des enzymes. Pour les médicaments, deux groupes de réactions sont impliqués dans le métabolisme : les réactions de phase 1 et de phase 2. Les réactions de phase 1 précèdent habituellement celles de phase 2 dans la chronologie du métabolisme d'un médicament.

II.2.3.1. Réactions de phase 1

Les réactions de phase 1 sont principalement

- Des réactions d'oxydation (perte d'électron)
- Des réactions de réduction (gain d'électron)
- Des réactions d'hydrolyse (décomposition du principe actif par l'eau), de création ou de rupture des cycles.

Ces réactions conduisent à la formation de métabolites polaires, plus hydrophiles que la molécule mère. Elles sont aussi appelées réactions de "fonctionnalisation" car elles correspondent à l'ajout d'une fonction chimique de type acide, alcool ou amine à la molécule mère.

Certaines enzymes impliquées dans les réactions de phase 1 appartiennent à la superfamille du cytochrome P450. Cette superfamille comporte trois familles chez l'homme : CYP 1, CYP 2 et CYP 3.

Ces enzymes sont caractérisées par :

- l'existence de polymorphismes génétiques pour certaines isoformes (2D6 et 2C19 principalement)
- la possibilité d'avoir leur action stimulée ou inhibée par certains xénobiotiques.

Par exemple, l'induction du CYP 2C19 et 3A4 par la rifampicine augmente le métabolisme des anti-vitamines K et réduit fortement leur efficacité.

II.2.3.2. Réactions de phase 2

Les réactions de phase 2 sont principalement des réactions de conjugaison entre la molécule mère et une biomolécule de l'organisme comme l'acide gluconique, le gluthation ou l'urée.

Elles peuvent se produire au niveau des fonctions créées lors de réactions de phase 1. Les métabolites formés sont plus solubles dans l'eau que la molécule mère, ce qui facilite leur élimination dans les urines.

II.2.4. Elimination

L'élimination correspond à la disparition du médicament sous forme active. Cette élimination peut se faire sous une forme inchangée dans l'urine et les selles ou bien après une biotransformation en métabolites inactifs le plus souvent (Saint *et al.* 2004).

L'élimination d'un médicament de l'organisme peut se faire par différentes voies : urinaire, biliaire, respiratoire (dans l'air expiré), cutanée (par la sueur), salivaire, ou dans le lait maternel. Les voies principales sont l'élimination par les reins dans les urines, et l'élimination par le foie dans la bile. Pour un certain nombre de voie d'élimination, un phénomène de réabsorption du médicament peut être rencontré, qui contribue à diminuer ou ralentir l'élimination du médicament. Les mécanismes décrits pour l'absorption sont également retrouvés pour l'élimination (diffusion passive, transport actif, pinocytose…) (Ritschel 1986).

II.2.4.1. Elimination rénale

Elimination rénale est la voie d'excrétion principale, le rein joue son rôle physiologique d'excrétion. Le PA passe de la circulation sanguine dans l'urine par deux processus : la filtration glomérulaire, et la sécrétion tubulaire (Jolliet *et al.* 2000).

Les reins sont les principaux organes d'élimination de l'organisme. Ils sont formés d'un ensemble d'unités fonctionnelles appelées néphrons (environ un million de néphrons par rein), comportant deux parties : le glomérule responsable de la filtration du sang, et le tubule dans lequel se produisent des phénomènes d'absorption et d'excrétion passifs et actifs. Les tubules des néphrons rejoignent le canal collecteur, qui se prolonge par l'uretère et la vessie. Seules les

molécules de taille inférieure à environ 60 000 Dalton, non liées aux protéines plasmatiques, peuvent filtrer à travers le glomérule. Il est possible de calculer la quantité de médicament filtrée par unité de temps (F) au niveau des glomérules en appliquant la formule (Ritschel 1986) :

$$F = [(1-P) \times C] \times DFG \qquad \text{(II.3).}$$

Avec :

p : fraction de médicament liée aux protéines plasmatiques

C : concentration sanguine en médicament

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire.

II.2.4.2. Elimination hépatique

Le foie, responsable de la plus grande part des réactions de métabolisme décrites précédemment, est également impliqué dans l'élimination de certains médicaments. En effet, après administration par voie orale, les médicaments absorbés par le tube digestif circuleront par la veine porte en direction du foie, où ils pourront être métabolisés (effet de premier passage hépatique) puis rejoindre la circulation générale par la veine cave inférieure, où bien être excrétés dans la bile, au niveau intestinal, pour être éliminés dans les fèces. Cette excrétion biliaire peut être plus ou moins fortement compensée par une réabsorption du médicament dans l'intestin, formant un cycle entre l'intestin, la veine porte, le foie et la bile, appelé « cycle entéro-hépatique » (Ritschel 1986) .

II.2.4.3. Autres voies d'élimination:

Les autres voies (salivaires, pulmonaire...) sont usuellement négligeables par rapport aux voies rénale et hépatique. Néanmoins on soulignera l'importance de la voie lactée pouvant donner des risques d'intoxications du nourrisson lors de l'allaitement (Lechat 2007).

II.3. Notions pharmacocinétiques et formules de calcule

II.3.1. Biodisponibilité

La biodisponibilité qualifie la vitesse et l'intensité à laquelle la substance active ou l'entité thérapeutique est absorbée à partir d'une forme pharmaceutique et devient disponible au niveau du site d'action. Dans la majorité des cas, les principes actifs ont pour vocation de produire un effet thérapeutique systémique. Une définition plus pratique peut être alors donnée, prenant en compte le fait que le principe actif dans la circulation générale est en échange avec le principe actif au niveau du site d'action : la biodisponibilité doit être identifiée comme la vitesse et l'intensité à laquelle le principe actif ou l'entité thérapeutique est délivré à partir d'une forme pharmaceutique dans la circulation générale (Devissaguet 2000), (Houin 1993), (Morais & Lobato 1999).

II.3.1.1Principaux facteurs influençant la biodisponibilité

La biodisponibilité dépend de facteurs liés :

- Au médicament

- A la voie d'administration utilisée

- Au sujet.

II.3.1.2. Facteurs liés au médicament

Ces facteurs concernent d'une part, le principe actif et, d'autre part, la forme galénique au sein de laquelle celui-ci est incorporé (Kaus *et al.* 1999), (Welling *et al.* 1976).

II.3.1.3. Caractéristiques physico-chimiques des molécules

- ***Taille des particules***

La vitesse de dissolution dépend de la surface de contact entre le solide et le milieu, d'où l'importance de la taille des particules. Quand la taille diminue, la surface d'échange augmente. La micronisation a permis d'augmenter la vitesse de dissolution et donc la biodisponibilité du

médicament. Ce procédé a amélioré la biodisponibilité de certains médicaments comme la griséofulvine et la spironolactone (Kaus *et al.* 1999).

- ***Polymorphisme***

Une substance chimique est dite polymorphe lorsqu'elle existe sous deux ou plusieurs formes cristallines. A chacune de ces formes correspond une solubilité. Un exemple est fourni par le chloramphénicol qui existe sous trois formes cristallines dont les solubilités sont très différentes (Schall & Luus 1992).

- ***Etat d'hydratation et de salification***

L'hydratation modifie la solubilité. La forme anhydre est généralement plus soluble comme le cas de l'ampicilline. La salification modifie la vitesse de dissolution des acides et des bases faibles. Dans le cas de la phénytoine, l'absorption de sodium est moins complète que celle de l'acide. Des deux spécialités DIHYDAN* et SOLANTYL*, seule la première (phénytoine acide) est restée à ce jour sur le marché (Borst & Lockwood 1975).

Dans le cas d'un ester, la nature de l'acide utilisé conditionne la biodisponibilité. La concentration plasmatique d'érythromycine est 6 à 8 fois plus importante avec l'estolate qu'avec l'éthylsuccinate (Schall & Luus 1992).

- ***Ionisation***

Le degré d'ionisation de la molécule aux différents pH (site d'administration, sang) influence la biodisponibilité de cette molécule (Kaus *et al.* 1999).

II.3.1.4. Paramètres pharmacocinétiques de biodisponibilité

Les paramètres de biodisponibilité tels que la concentration au pic (Cmax), le temps correspondant à ce pic (Tmax) et l'aire sous la courbe totale (AUCtot) sont obtenus directement à partir de la représentation graphique des concentrations plasmatiques en fonction du temps.

Par définition ces mesures sont indirectes puisqu'elles ne sont pas des mesures pures de la vitesse d'absorptif. (Marzo & Ceppi 1998) on. De ce fait, elles n'ont pas d'unité de vitesse et contiennent un minimum d'information quant au processus d'absorption lui-même. Cependant, ce sont ces mesures indirectes qui sont recommandés par la FDA et la PHRMA (Blume *et al.* 1995), (Barrett *et al.* 2000).

- Paramètre relatif à la quantité absorbé : AUCtot

L'AUC est reconnue comme le paramètre de choix pour l'évaluation de la quantité absorbée. C'est un paramètre robuste, mais il dépend de la quantité absorbée et de la clairance. Les clairances sont supposées constantes entre les deux périodes de l'essai. En effet, les phénomènes d'élimination sont indépendants de la formulation administrée (encore faut-il que la cinétique soit linéaire). D'autre part, l'étude est standardisée de manière à garantir des conditions reproductibles.

La biodisponibilité F des formes test (t) et référence (r) pour des doses identiques est exprimée par la formule suivante :

$$F = Ft / Fr = AUCt / AUCr \times Clr / Clt = AUCt / AUCr \quad \text{(II.4).}$$

Deux types d'AUC peuvent être calculés : AUCtot et AUC0n. Des difficultés pour estimer l'AUCtot de manière sûre peuvent arriver dans l'extrapolation depuis le dernier point quantifiable jusqu'à l'infini. (Steinijans *et al.* 1989) ont démontré que pour accéder à la bioéquivalence en terme de quantité absorbée, la meilleure mesure d'aire sous la courbe était l'AUC jusqu'à la dernière concentration mesurable, sans extrapolation à l'infini.

- Paramètres relatifs à la vitesse d'absorption

L'évaluation de la vitesse d'absorption s'avère nettement plus délicate et fait l'objet de nombreuses réflexions significatives d'une large controverse. Il existe en effet, de nombreux paramètres susceptibles de fournir indirectement une information sur cette composante d'absorption.

Aucun n'apparaît réellement satisfaisant. Le choix est alors guidé par le type d'administration et surtout le mode de libération des formulations étudiées.

-Tmax : Le temps qui correspond au pic de concentration plasmatique, Tmax, correspond au temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale du produit après l'administration. Au Tmax, l'absorption est maximale et la vitesse d'absorption est exactement égale à la vitesse de distribution et/ou d'élimination du produit. L'absorption va continuer même après que le Tmax soit atteint mais à une vitesse plus lente. La valeur du Tmax va devenir plus petite lorsque la vitesse d'absorption du produit va devenir plus rapide (Marzo *et al.* 1999).

-Cmax : La concentration au pic Cmax représente la concentration plasmatique maximale du produit obtenue après administration. La Cmax peut donner également des indications

éventuelles sur la réponse thérapeutique et les niveaux de toxicité du produit. La Cmax est toujours plus petite après administration extravasculaire qu'après administration par voie intraveineuse de la dose (Lacey *et al.* 1994).

II.3.2. Volume de distribution (Vd) (Loichot & Grima 2005)

Le volume de distribution (Vd) se définit comme le volume fictif (ou " apparent ") dans lequel se distribue une quantité de médicament (M) pour être en équilibre avec la concentration plasmatique (Cm).

$$V = M / Cm \qquad \text{(II.5).}$$

Le volume apparent de distribution se calcule comme le rapport de la quantité de médicament administré et de la concentration plasmatique une fois l'équilibre atteint. En pratique, la concentration plasmatique à l'équilibre est estimée comme étant la concentration plasmatique théorique au temps 0. Cette concentration (C0) est calculée par extrapolation à l'origine de la courbe de décroissance des concentrations plasmatiques mesurées après une injection IV. D'une quantité connue du médicament :

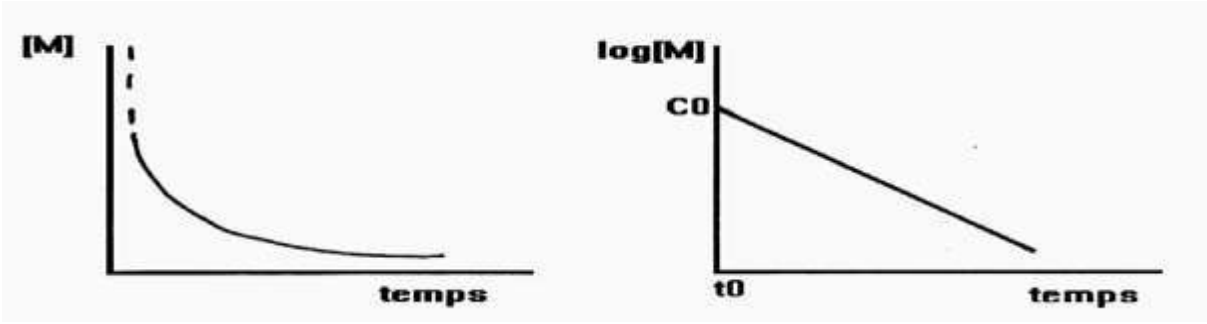


Figure II.4. Vd = Quantité injectée/C_0, (Loichot & Grima 2005).

II.3.3 Clairance (Cl) (Ritschel 1986)

La clairance représente le volume de sang totalement épuré de la substance par unité de temps (usuellement exprimée en ml/minute). Il est possible de calculer la clairance totale de l'organisme ou par organe (clairance rénale ou clairance hépatique par exemple). La clairance reflète les phases de métabolisme et d'élimination.

La clairance totale de l'organisme peut être calculée à partir de la dose administrée et de l'aire sous la courbe (AUC $_{0-\infty}$) par la formule :

$$Cl = \frac{Dose\ administr\ ée}{AUC\ 0-\infty} \quad \text{(II.6).}$$

Si l'administration du médicament n'est pas faite par voie IV, cette formule doit être corrigée en intégrant la biodisponibilité :

$$Cl = \frac{F.Dose\ administr\ ée}{AUC\ 0-\infty} \quad \text{(II.7).}$$

Pour un organe isolé, la clairance est fonction du débit sanguin l'irriguant (Q) et de sa capacité à extraire le médicament, exprimée par un coefficient d'extraction (E).

$$Cl=Q.E \quad \text{(II.8).}$$

Avec :

$$E: \frac{(Ce-Cs)}{Ce}.$$

Ce : concentration sanguine en médicament à l'entrée de l'organe ($g.l^{-1}$).
Cs : concentration sanguine en médicament à la sortie de l'organe ($g.l^{-1}$).
La clairance est usuellement exprimée en millilitres par minute.

II.3.4. Demi-vie (*T1/2*) (Ritschel 1986)

La demi-vie d'élimination d'une substance correspond au temps nécessaire pour que la moitié de la quantité introduite dans l'organisme en soit éliminée. Elle reflète donc la phase d'élimination et de métabolisme.

La demi-vie d'élimination s'exprime en fonction du volume de distribution et de la clairance.
Selon la formule :

$$T1/2 = \frac{Ln2.Vd}{Cl} \quad \text{(II.9).}$$

La constante d'élimination (*Kel*) est calculée selon la formule :

$$Kel = \frac{Ln\ 2}{T1/2} \quad \text{(II.10).}$$

La même notion peut être, par exemple, étendue à la phase d'absorption. La demi-vie d'absorption (T1/2 absorption) est le temps nécessaire pour que la moitié de la quantité d'une substance administrée (par voie orale par exemple) soit absorbée vers la circulation sanguine.

Elle est reliée à la constante d'absorption (Ka) par la formule :

$$Ka = \frac{Ln\ 2}{T1/2absorption} \quad \text{(II.11).}$$

Chapitre III:
Les réseaux de neurones

III.1. Généralités

Les réseaux de neurones artificiels sont devenus en quelques années des outils précieux dans des domaines très divers de l'industrie et divers services, des techniques d'analyse en provenance de l'apprentissage automatique (intelligence artificielle) et des bases de données. Néanmoins, ils n'ont pas encore atteint leur plein développement pour des raisons plus psychologiques que techniques, liées aux connotations biologiques du terme et au fait qu'ils sont considérés, à tort, comme des outils d'Intelligence Artificielle. Or l'intérêt des réseaux de neurones, dans le domaine des Sciences ne doit rien à la métaphore biologique, il est uniquement dû aux propriétés mathématiques spécifiques de ces réseaux. Les réseaux de neurones ont d'abord été développés pour résoudre des problèmes de contrôle, de reconnaissance de formes ou de mots, de décision, de mémorisation comme une alternative à l'intelligence artificielle, et en relation plus ou moins étroite avec la modélisation de processus cognitifs (capable de connaître ou faire connaître) réels et des réseaux de neurones biologiques (Rabah 2010).

III.2. Historique

De façon générale, on situe le début des réseaux de neurones artificiels en 1943, avec les travaux de « McCulloch et Pitts » qui montrent qu'un réseau de neurones discret, sans contrainte de topologie, peut représenter n'importe quelle fonction booléenne et donc émuler un ordinateur.

En 1958, « Rosenblatt » propose le premier algorithme d'apprentissage, qui permet d'ajuster les paramètres d'un neurone. En 1969, Minsky et Papert publient le livre 'Perceptrons', dans lequel ils utilisent une solide argumentation mathématique pour démontrer les limitations des réseaux de neurones à une seule couche.

En 1982, « Hopfield » propose des réseaux de neurones associatifs et l'intérêt pour les réseaux de neurones renaît chez les scientifiques.

En 1986, « Rumelhart, Hinton et Williams » publient l'algorithme de la 'rétropropagation de l'erreur' qui permet d'optimiser les paramètres d'un réseau de neurones à plusieurs couches. À partir de ce moment, la recherche sur les réseaux de neurones connaît un essor fulgurant et, au cours des années 90, les applications commerciales de ce succès académique suivent (Manuel Clergue).

III.3. Structure de neurone

Le neurone est une cellule composée d'un corps cellulaire et d'un noyau. Le corps cellulaire se ramifie pour former ce que l'on nomme les dendrites. Celles-ci sont parfois si nombreuses que l'on parle alors de chevelure dendritique ou d'arborisation dendritique. C'est par les dendrites que l'information est acheminée de l'extérieur vers le soma, corps du neurone. L'information traitée par le neurone chemine ensuite le long de l'axone (unique) pour être transmise aux autres neurones. La transmission entre deux neurones n'est pas directe. En fait, il existe un espace intercellulaire de quelques dizaines d'Angstroms (10-9 m) entre l'axone du neurone afférent et les dendrites (on dit *une* dendrite) du neurone efférent. La jonction entre deux neurones est appelée la synapse Figure III.1 (ISBN 1982).

.

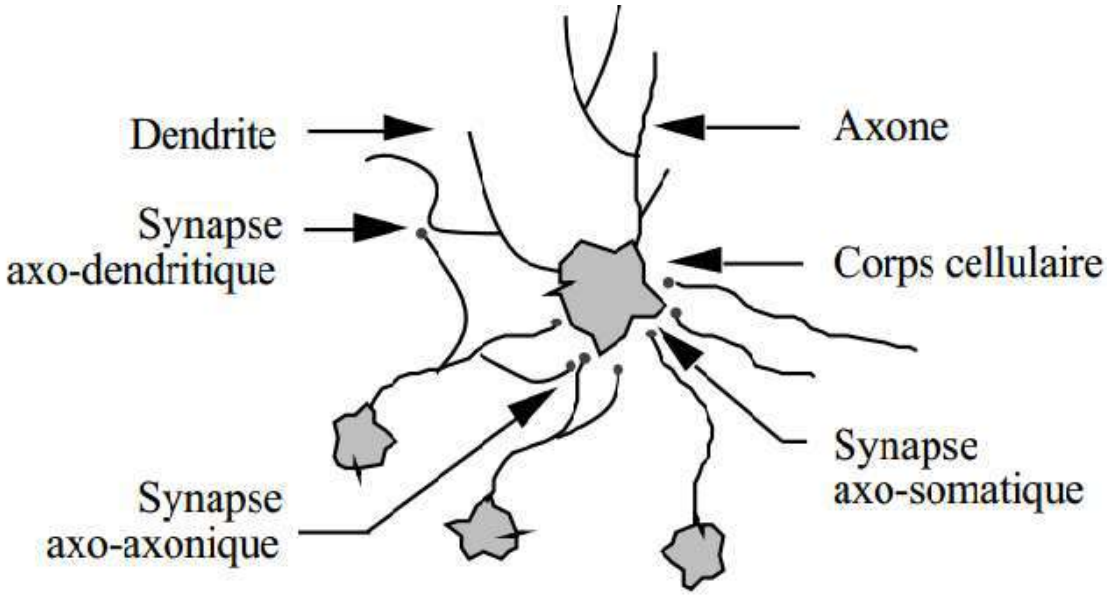


Figure III.1. Un neurone avec son arborisation dendritique, (ISBN 1982).

Selon le type du neurone Figure III.2, la longueur de l'axone peut varier de quelques microns à 1,50 mètre pour un moto-neurone. De même les dendrites mesurent de quelques microns à 1,50 de plusieurs centaines à une dizaine de milliers. Mètres pour un neurone sensoriel de la moelle épinière. Le nombre de synapses par neurone varie aussi considérablement (ISBN 1982).

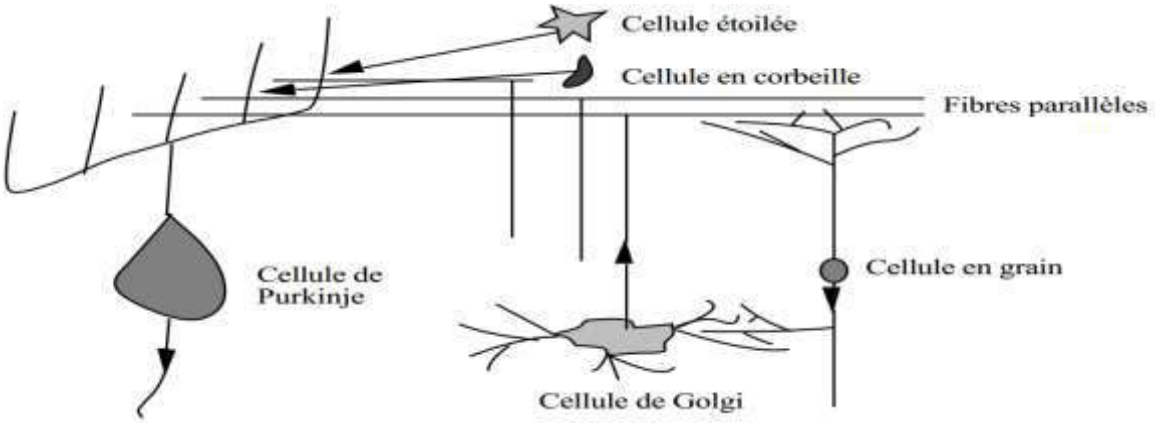


Figure III.2. Description schématique des divers types structuraux de neurones présents dans le cortex cérébelleux. Les axones ont été repérés par une flèche, (ISBN 1982).

III.4. Neurone formel

Le neurone artificiel (ou cellule) est un processeur élémentaire. Il reçoit un nombre variable d'entrées en provenance de neurones appartenant à un niveau situé en amont (on parlera de neurones "amont"). A chacune des entrées est associé un poids w représentatif de la force de la connexion. Chaque processeur élémentaire est doté d'une sortie unique, qui se ramifie ensuite pour alimenter un nombre variable de neurones appartenant à un niveau situé en aval (on parlera de neurones "avals"). A chaque connexion est associé un poids Figure III.3 (Marc 2004).

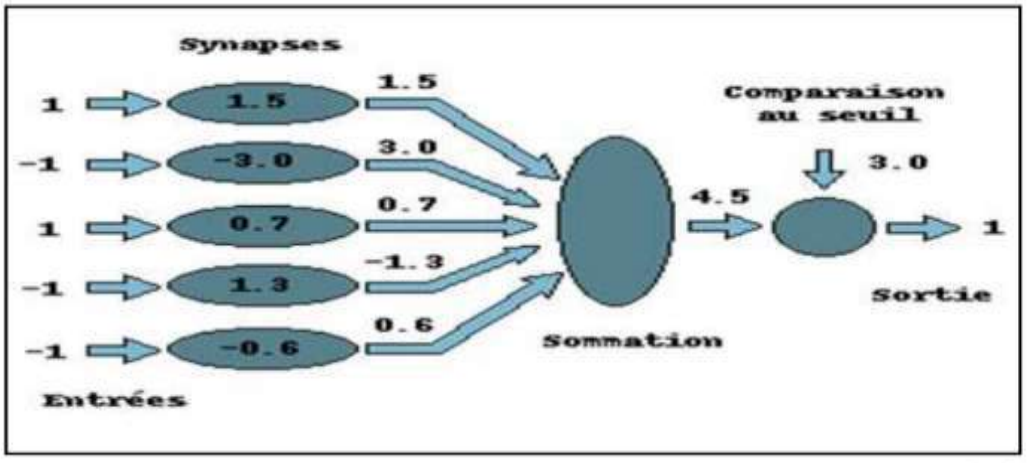


Figure III.3. Neurone de Mac Culloch et Pitts, (Marc 2004).

III.4.1. Représentation mathématique

Les réseaux de neurones formels sont à l'origine d'une tentative de modélisation mathématique du cerveau humain Figure II-2. Les premiers travaux datent de 1943 et sont l'œuvre de MM. (Marc 2004). Ils présentent un modèle assez simple pour les neurones et les possibilités de ce modèle. La modélisation consiste à mettre en œuvre un système de réseau neuronal sous un aspect non pas biologique mais artificiel. Un neurone est donc avant tout un opérateur mathématique, dont on peut calculer la valeur numérique par quelques lignes de logiciel. D'un point de vue mathématique, un neurone formel réalise donc une fonction linéaire (Marc 2004).

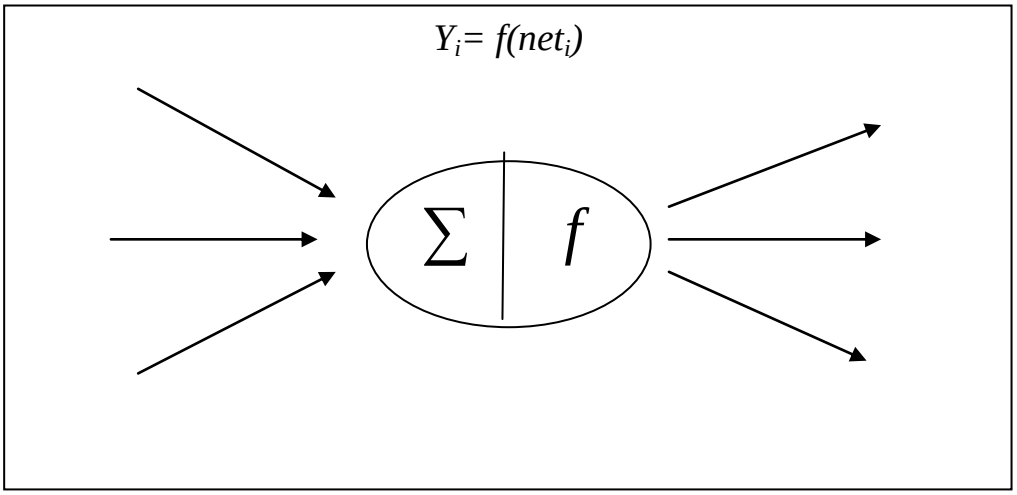


Figure III.4. Neurone formel, (Marc 2004).

$$y = f(x1, x2, \ldots\ldots xp ; w1, w2, \ldots. wp) \qquad \text{(III.1).}$$

Les {xi} sont les variables (ou entrées), les {wj} sont des paramètres (ou poids).

Les entrées peuvent être booléennes, binaires (0,1), bipolaire (-1,1) ou réels. En règle générale, le calcul de la valeur de cette fonction peut se décomposer en deux étapes:

-Une combinaison linéaire des entrées

$$U = \sum_{i=1}^{n} w_i x_i - \Theta \qquad \text{(III.2).}$$

- La sortie du neurone est :

$$Y = f(U) = f\left(\sum_{i=1}^{n} w_i x_i - \Theta\right) \quad \text{(III.3).}$$

(θ) est appelé biais, il peut être considéré comme la pondération de l'entrée 0 fixée à 1 (U) est appelé potentiel du neurone.

La fonction (f) permet de définir l'état interne du neurone en fonction de son entrée totale. Citons à titre d'exemple quelques fonctions d'activation ou de transfert souvent utilisées (Marc 2004).

III.4.2. Fonctions d'activation (Marc 2004)

Dans sa première version, le neurone formel était donc implémenté avec une fonction à seuil, mais de nombreuses versions existent. Ainsi le neurone de McCulloch et Pitts a été généralisé de différentes manières, en choisissant d'autres fonctions d'activations. La sortie du neurone dépend d'une fonction de transfert, dont les principales sont (ROS) :

III.4.2.1. Fonction binaire à seuil :

$$H(x) = \begin{cases} 1 & \text{si } x \geq 0 \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \qquad sgn(x) = \begin{cases} -1 & \text{si } x \geq 0 \\ 1 & \text{sinon} \end{cases} \quad \text{(III.4).}$$

Le seuil introduit une non-linéarité dans le comportement du neurone, cependant il limite la gamme des réponses possibles à deux valeurs.

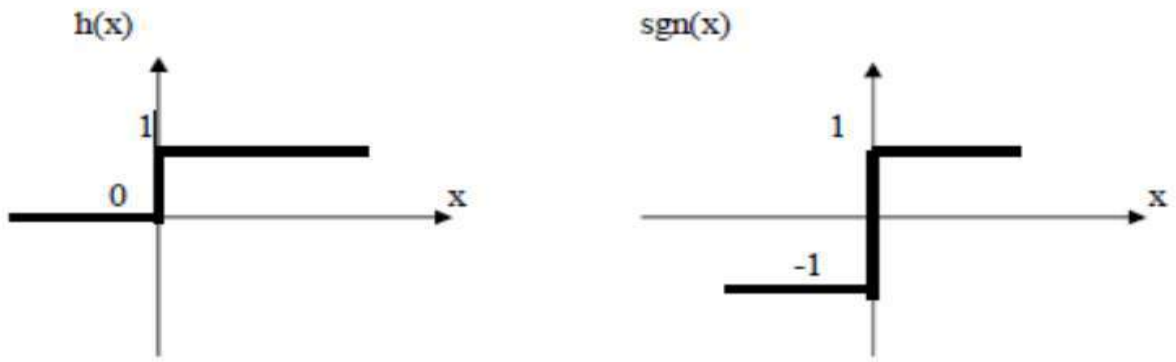


Figure III.5. Fonctions binaires à seuil.

III.4.2.2. Fonction linéaire

C'est l'une des fonctions d'activations les plus simples, sa fonction est définie par : F(x)=x

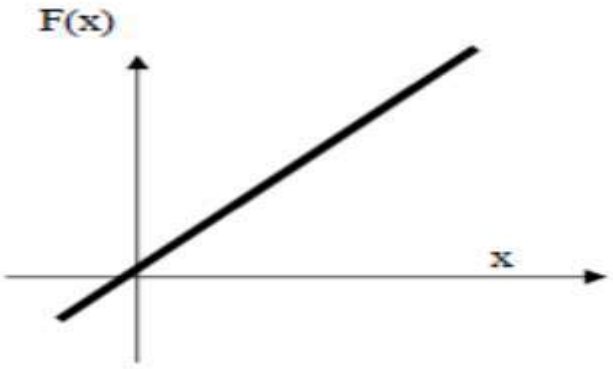


Figure III.6. Fonction linéaire.

III.4.2.3. Fonction linéaire à seuil ou multi seuil

Cette fonction représente un compromis entre la fonction linéaire et la fonction seuil, entre ses deux barres de saturation, elle confère au neurone une gamme de réponses possibles. En modulant la pente de la linéarité, on affecte la plage de réponse du neurone Figure III.7.

$$F(x) = \begin{cases} x & x \epsilon [u, v] \\ v & si\ x \geq v \\ u & si\ x \leq u \end{cases} \qquad \text{(III.5).}$$

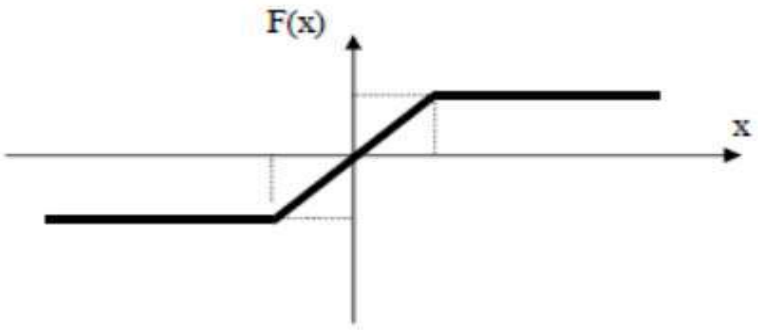


Figure III.7. Fonction linéaire a seuil.

III.4.2.4. La fonction sigmoïde

Elle est l'équivalent continu de la fonction linéaire. Etant continu, elle est dérivable, d'autant plus que sa dérivée est simple à calculer, Figure III.8 elle est définie par :

$$F(x) = \frac{1}{1+e^{-x}} \qquad \text{(II.6).}$$

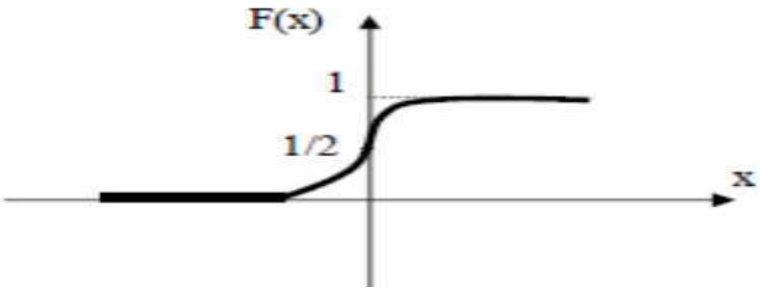


Figure III.8. Fonction sigmoïde.

Un neurone formel ne réalise donc rien d'autre qu'une somme pondérée suivie d'un non linéarité. C'est l'association de tels éléments simples sous la forme de réseaux qui permet de réaliser des fonctions utiles pour des différentes applications. Les fonctions réalisées par un neurone formel sont représentées sur les figures III.9, III.10 et III.11.

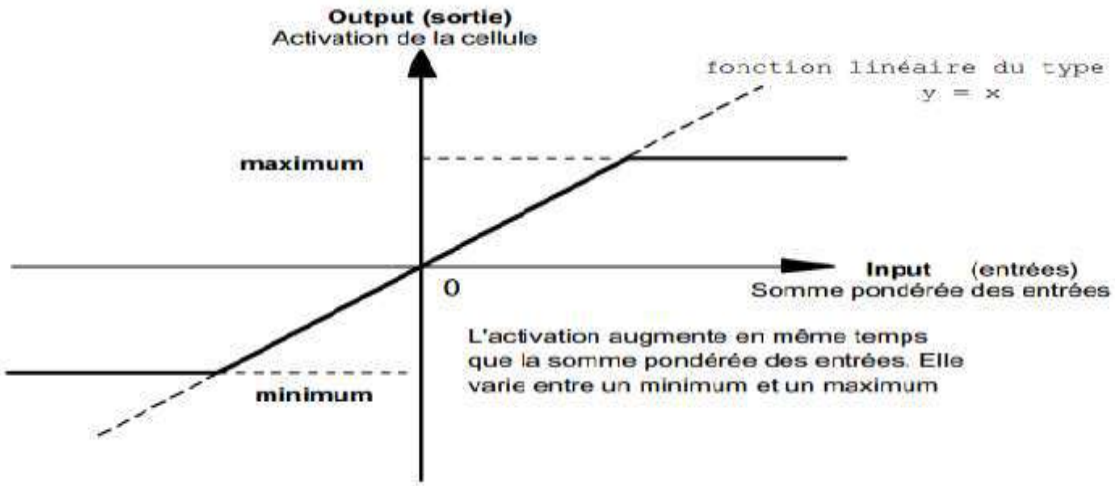


Figure III.9. Fonction linéaire.

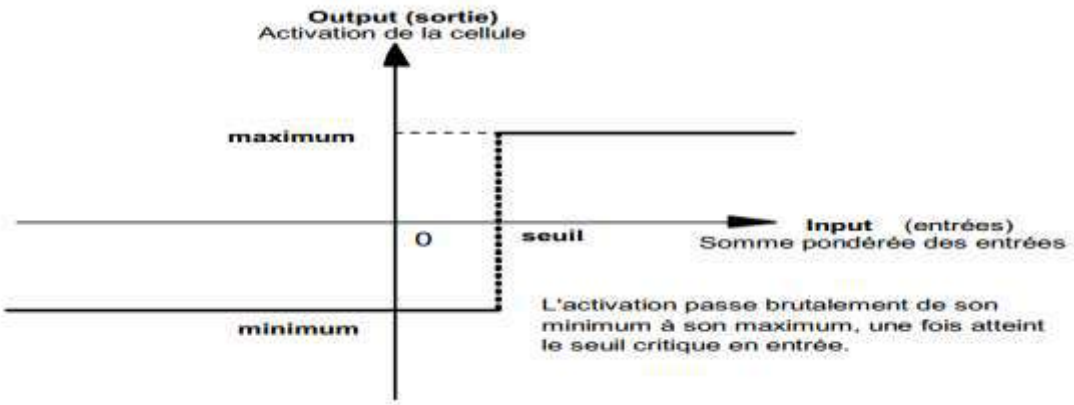


Figure III.10. Fonction à seuil.

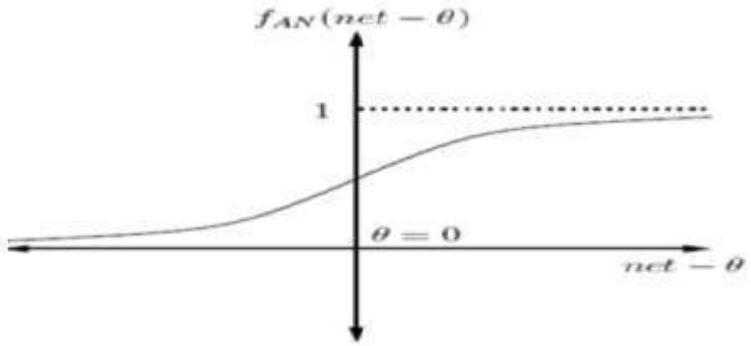


Figure III.11. Fonction sigmoïde.

III.5. Réseau de neurones artificiel (RNA)

III.5.1 Définition

Un RNA (Réseau de Neurones Artificiels) est un ensemble de neurones formels (d'unités de calcul simples, de nœuds processeurs) associés en couches (ou sous-groupes) et fonctionnant en parallèle.

Dans un réseau, chaque sous-groupe fait un traitement indépendant des autres et transmet le résultat de son analyse au sous-groupe suivant. L'information donnée au réseau va donc se propager couche par couche, de la couche d'entrée à la couche de sortie, en passant soit par aucune, soit par plusieurs couches intermédiaires (dites couches cachées). Habituellement (excepté pour les couches d'entrée et de sortie), chaque neurone dans une couche est connecté à tous les neurones de la couche précédente et de la couche

suivante. Les RNA ont la capacité de stocker de la connaissance empirique et de la rendre disponible à l'usage. Les habiletés de traitement (et donc la connaissance) du réseau vont être stockées dans les poids synaptiques, obtenus par des processus d'adaptation ou d'apprentissage (Dreyfus).

III.5.2. Les premiers succès

- 1957 : F. Rosenblatt développe le modèle du Perceptron. Il construit le premier neuroordinateur basé sur ce modèle et l'applique au domaine de la reconnaissance de formes. Notons qu'à cet époque les moyens à sa disposition sont limités et c'est une prouesse technologique que de réussir à faire fonctionner correctement cette machine plus de quelques minutes (Rosenblatt 1958).

- 1960 : B. Widrow, un automaticien, développe le modèle Adaline (Adaptative Linear Element). Dans sa structure, le modèle ressemble au Perceptron, cependant la loi d'apprentissage est différente. Celle-ci est à l'origine de l'algorithme de rétropropagation de gradient très utilisé aujourd'hui avec les Perceptrons multicouches. Les réseaux de type Adaline restent utilisés de nos jours pour certaines applications particulières. B. Widrow a créé dès cette époque une des premières firmes proposant neuro-ordinateurs et neuro-composants, la "Memistor Corporation". Il est aujourd'hui le président de l'International Neural Network Society (INNS) sur laquelle nous reviendrons au chapitre Informations pratiques (Widrow & Hoff 1960).

- 1969 : M. Minsky et S. Papert publient un ouvrage qui met en exergue les limitations théoriques du perceptron. Limitations alors connues, notamment concernant l'impossibilité de traiter par ce modèle des problèmes non linéaires. Ils étendent implicitement ces limitations à tous modèles de réseaux de neurones artificiels. Leur objectif est atteint, il y a abandon financier des recherches dans le domaine (surtout aux U.S.A.), les chercheurs se tournent principalement vers l'IA et les systèmes à bases de règles.

III.5.3. Architecture d'un réseau de neurones artificiel

L'architecture est un concept très important qui joue un rôle déterminant dans la classification des RNA. Dans la littérature on utilise souvent le mot structure comme synonyme d'architecture (Maren *et al*. 1990), (Hertz *et al.* 1991). Chaque architecture a sa propre organisation qui est adapté à des applications bien spécifiques (Sarle 1994), (Haykin 1994).

III.5.3.1 Les réseaux récurrents« FEED-BACK »

Ce genre de réseaux est caractérisé par le pouvoir de laisser 1'information circulé récursivement d'une manière partielle ou bien total .Les architectures les plus utilisées sont (Elman 1990) :

- ✓ ***Les cartes auto-organisatrices de Kohonen :***

Ce type de réseanx utilise un apprentissage non-supervisé qui ajustent une carte discrète et ordonnée en fonction de patterns d'entrée. Ces réseanx sont dérivés des travaux de Fausett (1994) et Kohonen (1995) et sont généralement utilisés pour l'analyse de données grâce à leur pouvoir de distinguer les groupes dans un ensemble de données et de les cartographier en deux dimensions.

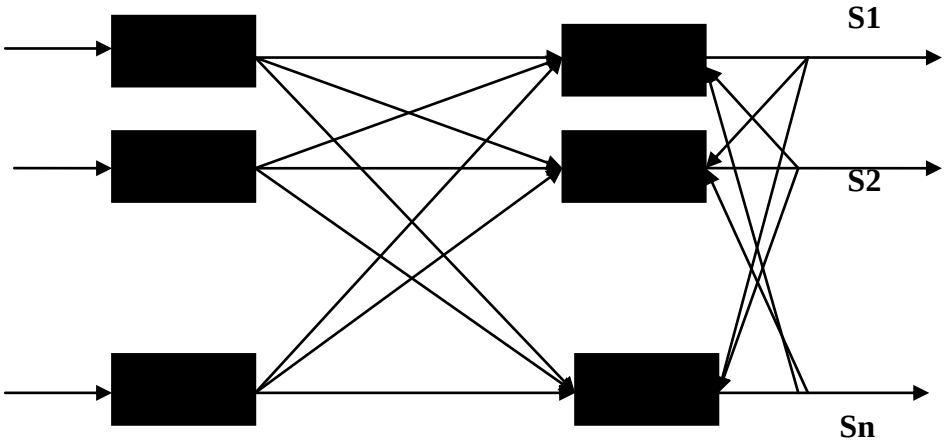


Figure III.12. Le modèle de Kohonen, (Davalo & Naim 1989).

- ***Les réseaux de hopfield***

Ce type de réseaux utilise un apprentissage non-supervisé, il est particulièrement utilisé dans la résolution de problèmes d'optimisation.

Les réseaux de Hopfield sont considérés comme des réseaux totalement connectés et il n'y a aucune différenciation entre les neurones d'entrée et de sortie (Davalo & Naim 1989).

Ce genre de réseaux opère comme une mémoire associative non-linéaire qui a la capacité de discerner un objet stocké dans un espace de données.

- ***Les ART***

Les réseaux ART sont utilisés comme détecteurs de caractéristiques afin d'ordonner des patterns dans un système donné sans autre information que leur description interne. Ils sont basés sur la théorie de la résonance adaptative (Adaptive Resonance Theory ou ART) (Grossberg 1976).

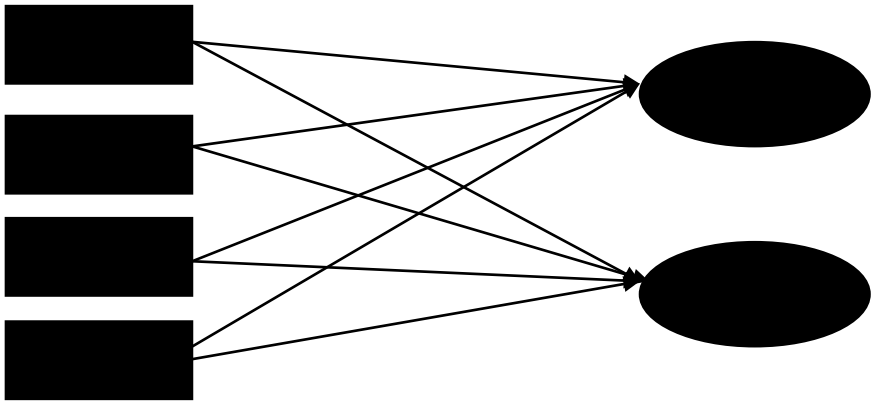
Ces réseaux peuvent acquérir de nouvelles connaissances saus perdre celles qui ont été accumulées antérieurement .Ce dernier est intéressant pour des entrainements continus avec les ajouts de données (Massey 2002).

III.5.3.2 Réseaux propagation vers l'avant« FEED-FORWARD »

La particularité de ce type de réseaux est que l'information se propage dans un sens unique, sans aucune rétroaction (des entrées vers les sorties). Ce genre de réseaux utilise un apprentissage supervisé, par correction des erreurs ou le signal d'erreur est rétro-propagé vers les entrées afin de mettre à jour les poids des neurones (Lippmann 1987).

- ✓ ***Le perceptron monocouche « SLP »***

Avant de définir la structure collective d'un ensemble de neurones, il est important de définir le perceptron monocouche qui est un réseau très simple grâce à sa composition d'une couche d'entrée et d'une couche de sortie Figure III.13 sans avoir de couche cachée, il obéit généralement un apprentissage supervisé selon la règle de correction de l'erreur ou selon la règle de Hebb.



Entrée **pas de couche cachée** **Sortie**

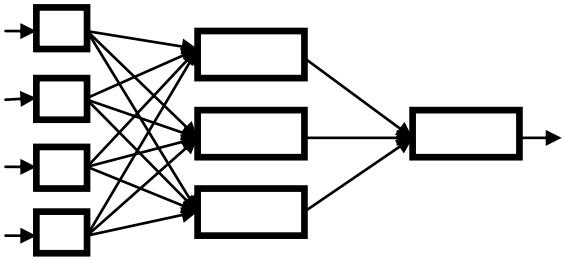
Figure III.13. Le réseau monocouche, (Davalo & Naim 1989).

- ✓ ***Le perceptron multicouches «PMC»***

Le PMC est une extension du perceptron monocouche qui dispose d'une ou de plusieurs couches cachées. Les neurones y sont arrangés en couches successives : la première couche qui forme le vecteur des données d'entrée est appelée couche d'entrée tandis que la dernière couche qui produit les résultats est appelée couche de sortie. Toutes les autres couches qui se trouve au milieu sont appelées couches cachées (Lippmann 1987), (Hagan *et al.* 1996).

Les neurones de la couche d'entrée sont connectés uniquement à la couche suivante tandis que les neurones des couches cachées ont la particularité d'être connecté à tous les neurones de la couche précédente et de la couche suivante, par contre il n'y a pas de connexions entre les neurones elle-même dans n'importe quelle couche. Contrairement au SLP la présence d'une couche cachée dans le PMC facilite la modélisation des relations non linéaires entre les entrées et la sortie.

Le choix du nombre de couches cachées dépend généralement de la complexité du problème à résoudre, en théorie une seule couche cachée peut être suffisante pour résoudre un problème donne mais il se peut que le fait de disposer de plusieurs couches cachée permette de résoudre plus facilement un problème complexe.



Entrée couche cachée Sortie

Figure III.14. Exemple de perceptron multicouche élémentaire avec une couche cachée et une couche de sortie, (Haykin 1994)

- ✓ **Réseaux à fonction radiale« RFR »**

Les réseaux à fonction radiale RFR sont très semblables à celle des PMC mais leurs particularité est qu'ils sont caractérisés par 1'utilisation des fonctions Gaussiennes comme fonctions de base. Les RFR sont donc utilisés dans les mêmes genres de problèmes que les PMC à savoir, en classification et en prédiction. Parmi les types d'apprentissage utilisés pour les RFR on peut citer le mode hybride avec les règles de correction de l'erreur (Seshagiri & Khalil 2000).

III.6. Apprentissage d'un réseau de neurone

L'apprentissage est une étape très importante du développement d'un réseau de neurones durant laquelle le comportement du réseau est modifié itérativement jusqu'à l'obtention du comportement désiré, et ce par l'ajustement des poids (connexion ou synapse) (Hebb 1949) (Grossberg 1982), (Rumelhart *et al.* 1986).

L'apprentissage consiste également à extraire des conformités parmi les données utilisées pour 1'entrainement du réseau mais l'objectif essentiel de l'apprentissage est la résolution du problème par la prévision, la classification... etc. (Weiss & Kulikowski 1991).

Pour un RNA, l'apprentissage peut être regardé également comme étant le processus de la mise à jour des poids (connexion) au sein du réseau dans le but d'ajuster la réponse du réseau à l'expérience et aux exemples. Il existe plusieurs types de règles d'apprentissage qui peuvent être rassemblées en deux catégories qui sont l'apprentissage supervisé et l'apprentissage non supervisé.

L'apprentissage supervisé Dans ce type d'apprentissage, on cherche à imposer au réseau un fonctionnement donné en forçant les sorties des réseaux à prendre des valeurs bien données (choisie par l'opérateur) et ce en modifiant les poids synaptiques.

Le réseau se comporte alors comme un filtre dont les paramètres de transfert sont ajustés à partir des couples entrée-sortie présentés (Hassoum 1995).

L'adaptation des paramètres du réseau s'effectue à partir d'un algorithme d'optimisation, l'initiation des poids synaptiques étant le plus souvent aléatoire. Des exemples d'utilisations de différentes règles d'apprentissage, architectures et algorithme qui sont relié à ce type supervisé sont illustrés dans le tableau III.1.

Apprentissage non supervisé Contrairement à l'apprentissage supervisé, seules les valeurs d'entrée sont disponibles dans ce type d'apprentissage non supervisé qui est appelé aussi« apprentissage par compétition ».

Dans ce cas, les exemples présentés à l'entrée provoquent une auto adaptation du réseau afin d'engendrer des valeurs de sortie qui soient proches en réponse à des valeurs d'entrée similaires. Des exemples d'utilisations de différentes règles d'apprentissage, architectures et algorithme qui sont relié à ce type supervisé sont illustrés dans le tableau III.2.

Tableau III.1 : Exemple de différents types d'apprentissages en mode supervisé **(Brakni 2011).**

Paradigme	Architecture	Règle d'apprentissage	Algorithme	Taches
Supervisé	Perception Simple ou Multi-Couches	Correction d'erreur	Perceptron, Rétro-Propagation, Adaline, Madaline.	Classification, Approximation defonctions, Prédiction, Contrôle.
	Récurrente	Bolzmann	Apprentissage de Boltzmann	Classification
	Multi-Couches non bouclés	Hebb	Analyse de discriminants linéaires	Analyse de données, Classification
	à compétition	Par compétition	LVQ	Catégorisation au sein d'une classe, Compression de Données
	ART		ARTMap	Classification, Catégorisation au sein d'une classe

Tableau III.2. Exemple de différents types d'apprentissages en mode non supervisé **(Brakni 2011).**

Paradigme	Architecture	Règle d'apprentissage	Algorithme	Taches
Non supervisé	Multi-couches non bouclé	Correction d'erreur	Projection de $Sam mon	Analyse de données
	Non bouclé ou à compétition	Hebb	Analyses-en composantes	Analyse de données
	à compétition	Par compétition	VQ	Catégorisation, Compression de Données
	Carte de Kohonen		SOM	Catégorisation, Analyse de données
	ART		ART-1, ART-2	Catégorisation

III.6.1. Algorithme d'apprentissage

Définir l'architecture d'un RNA pour un problème quelconque revient à faire un choix judicieux de la taille du réseau, du nombre total de couches et de neurones, distribution des données et des fonctions de transfert (Baum & Haussier 1989).

Le choix de ces paramètres dépend de l'utilisateur. Il n'existe pas dans la littérature pour le moment des données suffisantes qui peuvent déterminer clairement les paramètres à adopter pour résoudre un problème donné (Coulibaly et al. 1998). Les différentes techniques présentées par différents auteurs (Zurada 1992), (Widrow & Lehr 1990), (Murata *et al.*1994), (Jacobs et al. 1997), (Rudolph 1997), (Hecht 1987).

Sont destinées à résoudre des cas particuliers. Afin de répondre à la problématique de ce mémoire, telle que la prédiction des paramètres géométriques des conducteurs géologiques recherchés (profondeur, pendage, conductance, longueur, largeurs d'un conducteur) nous avons choisi l'architecture de perceptrons multicouches PMC en utilisant un algorithme de rétro propagation avec fonction sigmoïde comme fonction de transfert (Haykin 1994)

III.7. QSAR

Les relations quantitatives structure-activité ou **QSAR** ***(Quantitative Structure Activity Relationship)*** représentent une tentative de corréler des descripteurs structuraux de composés avec des activités comme résumé ci-contre :

Activité = f (propriétés physico-chimiques et/ou structurales)

Ces descripteurs physico-chimiques, qui incluent des paramètres pour tenir compte de l'hydrophobie, la topologie, les propriétés électroniques, et des effets stériques, sont déterminés de manière empirique ou, plus récemment, par des méthodes de calcul.

Les activités utilisées dans **QSAR** incluent des mesures chimiques et des dosages biologiques. Ainsi par exemple, l'activité biologique peut être exprimée de manière quantitative, comme pour la concentration de substance nécessaire pour obtenir une certaine réponse biologique. De plus lorsque les propriétés ou structures physicochimiques sont exprimées

Par des chiffres, on peut proposer une relation mathématique, ou relation quantitative structure à activité, entre les deux. L'expression mathématique obtenue peut alors être utilisée comme moyen prédictif de la réponse biologique pour des structures similaires (Chaba Mouna & Boudergua 2012)

QSAR sont actuellement appliquées dans de nombreuses disciplines, avec plusieurs applications relatives à la conception de médicaments et l'évaluation des risques environnementaux (Ami, Melzi 2011)**.** A titre d'exemple, l'industrie pharmaceutique s'est beaucoup servie des études de la relation structure-activité pour identifier les molécules ayant un potentiel thérapeutique (Chaba Mouna & Boudergua 2012).

III.8. Conclusion

L'étude des neurones biologiques et de ses réseaux a permis de comprendre (en partie) leur fonctionnement. En effet, un neurone a une morphologie adaptée à sa fonction, faire circuler les informations dans notre cerveau dans le but d'une bonne coordination de notre organisme. D'ailleurs, on sait aujourd'hui la manière dont ils fonctionnent et le fait qu'un seul d'entre eux est relié à cent milles de ses semblables, ce qui constitue un réseau. Ces études ont permis le développement de deux types de neurones dits « artificiels » : les micro-piliers lasers et les puces électroniques. Ces neurones « artificiels » se veulent au plus proche du réel fonctionnement de

ceux biologiques. De plus, les scientifiques en viennent à imaginer des réseaux entièrement artificiels. C'est pourquoi, le développement de ces réseaux de neurones artificiels pourrait bien aboutir un jour à la création de diverses intelligences artificielles (ordinateur intelligent, robot humanoïde...). On peut alors se questionner sur le danger des intelligences artificielles sur le devenir de la race humaine. Ce ne serait plus de la science-fiction, mais juste de la science... (tpe-neurones.webnode.fr 2015).

Chapitre IV:

Modélisation de temps de demi-vie des quelques médicaments par RNA

IV.1. Introduction

Dans ce chapitre nous présentons les résultats préliminaires de la modélisation d'un paramètre pharmacocinétique (le temps de demi-vie) de trois familles des médicaments (les antibiotiques, les anti-inflammatoire et les enzymes de thrombose) par réseaux de neurones artificiels.

Ce chapitre est divisé en cinq parties : la première partie concerne l'élaboration de la base de données. Dans la deuxième partie on calculs les descripteurs par le logiciel "PaDEL Descriptor Calculator". La troisième partie traitera la méthode permettant de sélectionner les descripteurs pertinents qui constitueront la base des données, elle revêt une importance capitale car elle conditionne qualité des modèles qui sera obtenu. La quatrième partie Construire un réseau de neurone qui donne un bon résultat et la cinquième partie on étudiera la contribution des variables d'entrée sur la demi-vie (analyse de sensibilité). Enfin on conclura ce chapitre en analysant et interprétant les différents résultats obtenus.

IV.2. Matériel et méthodes

Au cours de ce travail, nous avons eu à utiliser plusieurs logiciels :

- STATISTICA (STATISTICA 7.0)
- MATLAB R2015b
- Microsoft Office Excel 2007
- Algorithme Génétique m1.4 (GA), (Ambure *et al*, 2015).

Deux étapes sont les plus couramment pratiquées dans le développement d'un modèle QSAR. Le premier traite la préparation des données, qui comprend la collecte et le nettoyage de données, le calcul de descripteurs moléculaires pour les médicaments ciblés et le prétraitement de la base de données. La deuxième étape est celle de la génération du modèle, qui permet l'établissement de relations statistiquement significatives entre la propriété ciblée (temps de demi-vie par exemple) et les valeurs des descripteurs.

On résume toutes les étapes nécessaires à la construction d'un modèle neuronal dans le diagramme de la Figure VI.1.

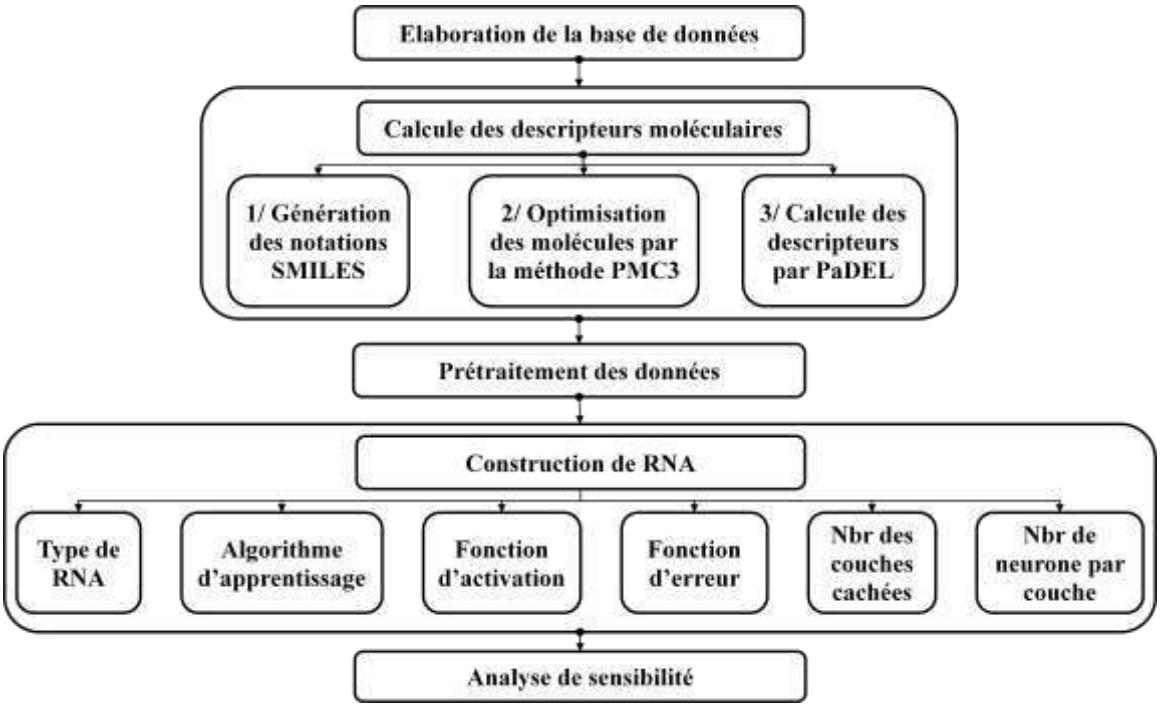


Figure IV.1. Schéma d'élaboration d'un modèle neuronal.

IV.3. Elaboration de la base des données

Dans cette étape nous avons sélectionné 338 molécules de différents types médicamenteuse et différents effet thérapeutique comme suit :

- Les antibiotiques : 130 molécules
- Les anti-inflammatoires :70 molécules
- Les enzymes de thromboses : 138 molécules.

Les trois tableaux suivants indiquent les noms de chaque molécule ceci pour les trois types médicamenteux.

Tableau IV.1. La liste des anti-biotiques utilisés dans cette étude.

Noms de médicaments			
Amdinocillin	Amikacin	Amoxicillin	Amphotericin B
Arbekacin	Avibactam	Azithromycin	Aztreonam
Benzathinebenzylpenicillin	Benzylpenicillin	Bleomycin	Besifloxacin
Carbenicillin	Cefaclor	Cefadroxil	Cefalotin
Cefamandole	Cefazolin	Cefdinir	Cefditoren
Cefepime	Cefixime	Cefmenoxime	Cefmetazole
Cefoperazone	Ceforanide	Cefotiam	Cefotaxime
Cefoxitin	Cefpiramide	Cefpodoxime	Cefprozil
Ceftarolinefosamil	Ceftazidime	Ceftolozane	Ceftriaxone
Cefuroxime	Cephalexin	Cephalosporin	Chloramphenicol
Ciprofloxacin	Clarithromycin	Clavulanate	Clindamycin
Clofazimine	Colistimethate	Cycloserine	Dalbavancin
Dalfopristin	Dapsone	Daunorubicin	Demeclocycline
Dicloxacillin	Dirithromycin	Doripenem	Doxorubicin
Doxycycline	Enoxacin	Ertapenem	Erythromycin
Ethambutol	Ethionamide	Fidaxomicin	Flucloxacillin
Fosfomycin	Furazolidone	Fusidic Acid	Gatifloxacin
Gemifloxacin	Grepafloxacin	Hexamethylenetetramine	Hydrocortisone
Idarubicin	Imipenem	Isoniazid	Kanamycin
Latamoxef	Levofloxacin	Lidocaine	Lincomycin
Linezolid	Lomefloxacin	Loracarbef	Meropenem
Methacycline	Meticillin	Metronidazole	Mezlocillin
Minocycline	Mitomycin	Moxifloxacin	Mupirocin
Nafcillin	Nalidixic Acid	Neomycin	Netilmicin
Nitrofurantoin	Norfloxacin	Novobiocin	Ofloxacin
Oxacillin	Pefloxacin	Penicillamine	Phenoxymethylpenicillin
Piperacillin	Pivampicillin	Pyrazinamide	Rifabutin
Rifampicin	Rifapentine	Roxithromycin	Sparfloxacin
Streptomycin	Sulbactam	Sulfamethizole	Sulfamethoxazole
Sulfapyridine	Sulfoxone	Tedizolid Phosphate	Telavancin
Telithromycin	Temafloxacin	Tetracycline	Ticarcillin
Tigecycline	Tinidazole	Tobramycin	Trimethoprim
Trovafloxacin	Vancomycin	/	/

Tableau IV.2. La liste des anti-inflammatoire utilisés dans cette étude.

Noms de médicaments			
Acetylsalicylicacid	Alclofenac	Ambroxol	Apremilast
Beclomethasonedipropionate	Betamethasone	Budesonide	Celecoxib
Ciclopirox	Deflazacort	Desoximetasone	Dexamethasone
Dexibuprofen	Diclofenac	Diflunisal	Etodolac
Etoricoxib	Fenoprofe	Fludrocortisone	Flunisolide
FluocinoloneAcetonide	Flurbiprofen	Fluticasone Propionate	Hydrocortisone
Ibudilast	Ibuprofen	Icatibant	Indomethacin
Indoprofen	Ketoprofen	Ketorolac	Ketotifen
Lodoxamide	Lornoxicam	Lumiracoxib	Meclofenamicacid
Mefenamicacid	Meloxicam	Methylprednisolone	Mometasone
Mycophenolatemofetil	Mycophenolicacid	Nabumetone	Nafamostat
Naproxen	Nedocromil	Niflumic Acid	Nimesulide
Olopatadine	Olsalazine	Oxaprozin	Parecoxib
Pirfenidone	Piroxicam	Prednisolone	Prednisone
Rimexolone	Rofecoxib	Rosiglitazone	Salsalate
Sulfasalazine	Sulfinpyrazone	Sulindac	Tenoxicam
Thalidomide	Tiaprofenicacid	Tolmetin	Tropisetron
Valdecoxib	Zileuton	/	/

Tableau IV.3. La liste des enzymes de thromboses utilisés dans cette étude.

Noms de médicaments			
Abiraterone	Acarbose	Acetohydroxamic Acid	Allopurinol
Aminophylline	Amprenavir	Amrinone	Apixaban
Argatroban	Atazanavir	Azelastine	Belinostat
Benazepril	Bivalirudin	Captopril	Ceritinib
Cerivastatin	Cilazapril	Cimetidine	Cinoxacin
Clarithromycin	Clotrimazole	Darunavir	Dasatinib
Daunorubicin	Decitabine	Dipyridamole	Doxorubicin
Dutasteride	Edoxaban	Edrophonium	Efavirenz
Emtricitabine	Enalapril	Enalaprilat	Enoxacin
Enoximone	Enprofylline	Ethoxzolamide	Etodolac
Etoricoxib	Etravirine	Exemestane	Fenoprofen
Finasteride	Fluconazole	Formestane	Fosamprenavir
Foscarnet	Fosinopril	Gatifloxacin	Gefitinib
Gemcitabine	Gemfibrozil	Gemifloxacin	Grepafloxacin
Grepafloxacin	Halofuginone	Hydroxyurea	Ibudilast
Idarubicin	Idelalisib	Indinavir	Indomethacin
Indoprofen	Irinotecan	Itraconazole	Ketoconazole
Ketoprofen	Lansoprazole	Leucovorin	Metyrapone
Metyrosine	Mibefradil	Miglitol	Miglustat
Milrinone	Mitoxantrone	Moxifloxacin	Mupirocin
Nafamostat	Nelfinavir	Nitisinone	Norfloxacin
Novobiocin	Ofloxacin	Ofloxacin	Omeprazole
Orlistat	Orphenadrine	Oxypurinol	Parecoxib
Pefloxacin	Pemetrexed	Pentoxifylline	Perindopril
Phenelzine	Pitavastatin	Posaconazole	Pralidoxim
Prinomastat	Proguanil	Quinapril	Raltegravir

Rifampicin	Rifaximin	Ritonavir	Rivaroxaban
Rolapitant	Selegiline	Simvastatin	Sitagliptin
Sparfloxacin	Spirapril	Stavudine	Telbivudine
Temocapril	Tenofovir	Tenoxicam	Tenoxicam
Terbinafine	Tipiracil	Tolcapone	Topotecan
Trandolapril	Tranylcypromine	Trilostane	Trimetrexate
Valdecoxib	Vardenafil	Vatalanib	Vigabatrin
Vildaglipti	Vildagliptin	Ximelagatran	Zidovudine
Zileuton	/	/	/

Les médicaments et leurs notations SMILES ont été tirée à partir de site "Drug Bank" (www.drugbank.ca). La capture d'écran du site utilisé indiqué sur la figure IV.2.



Figure IV.2. Le capture d'écran du site Drug Bank version 5.0 (www.drugbank.ca).

Avant l'utilisation de logiciel de calcule il faut d'abord préparer le type des fichiers qui convient, pour cela l'élaboration du fichier texte des molécules sous forme "**smi**" ont été faite, la figure IV.3 indique la capture d'écran du fichier texte utilisé.

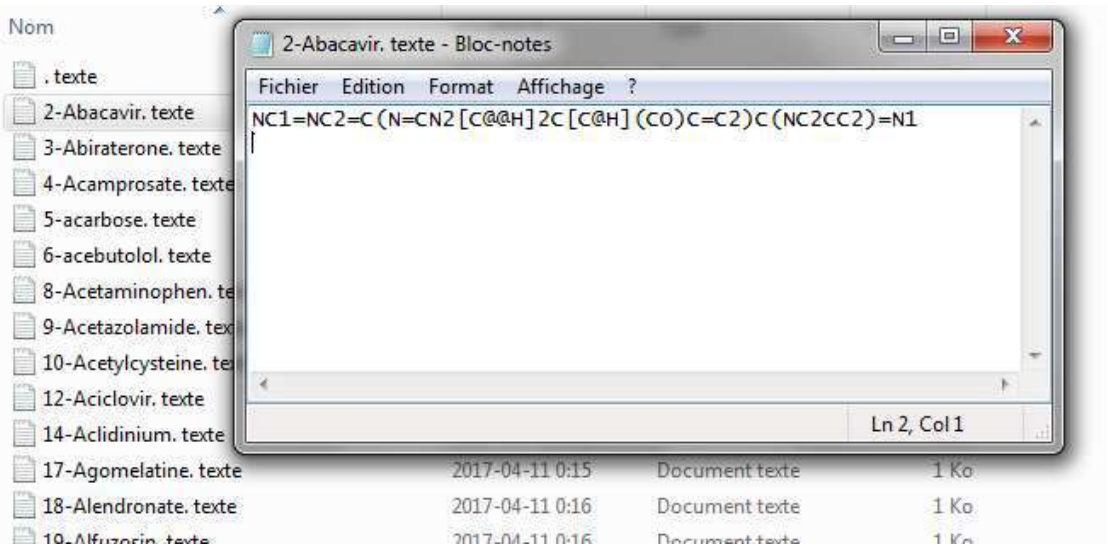


Figure IV.3. Capture d'écran du fichier texte des molécules.

IV.4. Calcule des descripteurs moléculaires

Avant le calcul des différents descripteurs on va passer tout d'abord par l'optimisation des molécules, pour cette raison-là on a choisi la méthode "PM3"comme méthode d'optimisation, cette étape il est nécessaire car elle augmenter la précision des valeurs de différent descripteurs calculé surtout les descripteurs en 3D.

L'optimisation se fait molécule par molécule à l'aide d'un logiciel "ChemMOP" intégré dans la plate forme "ChemDes" (www.scbdd.com).

On introduire les fichiers "**smi**" comme des entrés puis on obtient des fichiers "**sdf**" comme des sorties, les fichiers "**sdf**" contient des molécules optimiser.

Ces fichier "**sdf**" ont été utilisée pour générer 1970 descripteurs contient :

- 1538 descripteurs en 1D et 2D
- 432 descripteurs en 3D.

Tous les descripteurs ont été obtenus par le biais du programme en ligne "ChemDes, PaDEL Descriptor Calcularor" (www.scbdd.com).

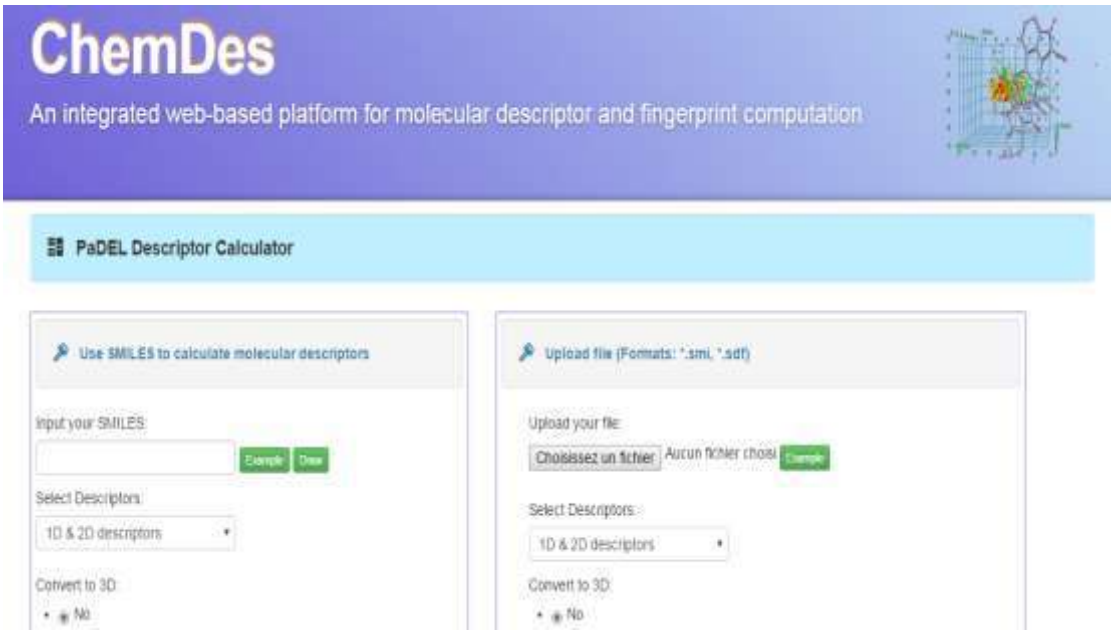


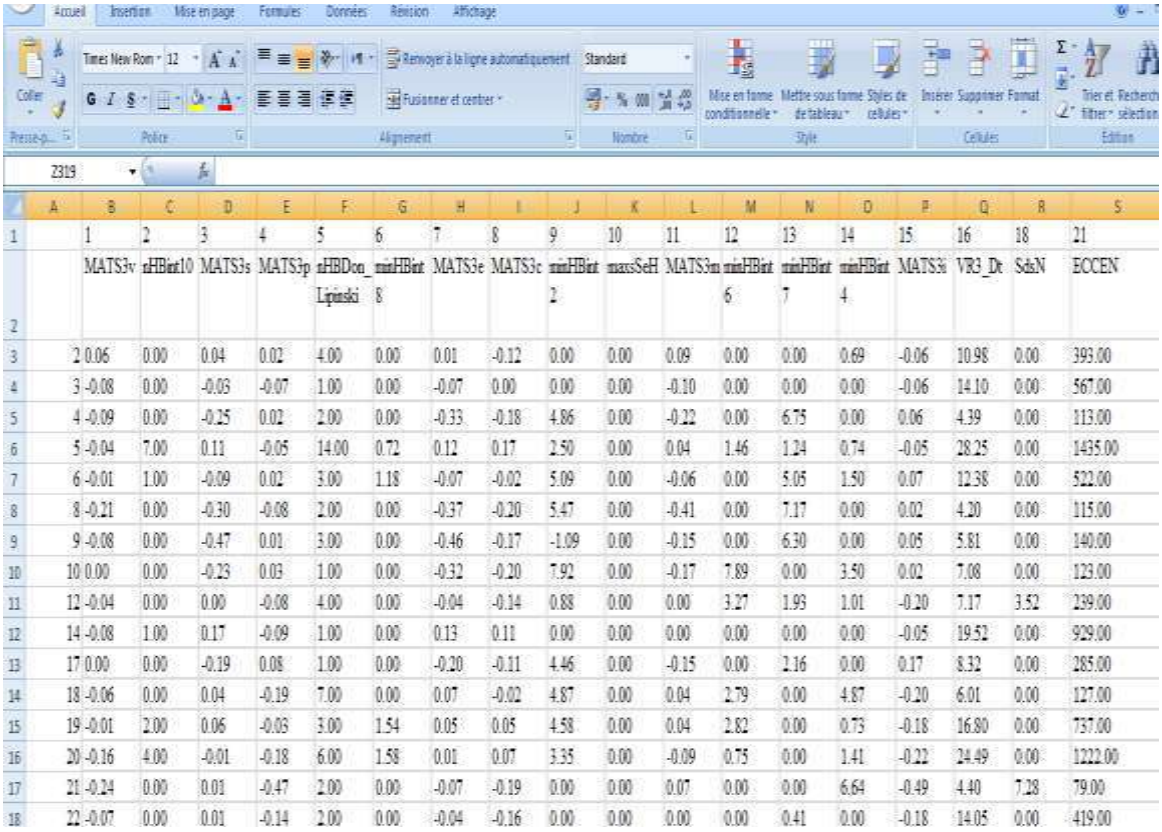
Figure IV.4. Capture d'écran de programme utilisé PaDEL (www.scbdd.com).

Le programme "PaDEL" contient 16 familles de descripteurs représenté dans le tableau IV.4.

Tableau IV.4. Nombre de descripteurs calculés par famille (www.scbdd.com).

Les catégories des descripteurs	Nombre par catégories
Autocorrelationdescriptors	(346)
Basakdescriptors	(42)
BCUTdescriptors	(6)
Burdendescriptors	(96)
Connectivity descriptors	(56)
Contitutionaldescriptors	(120)
E-state descriptors	(489)
Kappa descriptors	(3)
Molecularpropertydescriptors	(15)
Quantum chemicaldescriptors	(6)
Topologicaldescriptors	(265)
CPSA descriptors	(29)
RDFdescriptors	(210)
Geomitricaldescriptors	(21)
WHIMdescriptors	(91)
3D Autocorrelationdescriptors	(80)
Total	(1875)

Les résultats obtenus représenter dans un fichier Excel indiqué dans la Figure IV.5.



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	18	21
2	MATS3v	nHBint10	MATS3s	MATS3p	nHBDon_Lipinski	minHBint8	MATS3e	MATS3c	minHBint2	maxsSeH	MATS3m	minHBint6	minHBint7	minHBint4	MATS3i	VR3_Dt	SdsN	ECCEN
3	2 0.06	0.00	0.04	0.02	4.00	0.00	0.01	-0.12	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00	0.69	-0.06	10.98	0.00	393.00
4	3 -0.08	0.00	-0.03	-0.07	1.00	0.00	-0.07	0.00	0.00	0.00	-0.10	0.00	0.00	0.00	-0.06	14.10	0.00	567.00
5	4 -0.09	0.00	-0.25	0.02	2.00	0.00	-0.33	-0.18	4.86	0.00	-0.22	0.00	6.75	0.00	0.06	4.39	0.00	113.00
6	5 -0.04	7.00	0.11	-0.05	14.00	0.72	0.12	0.17	2.50	0.00	0.04	1.46	1.24	0.74	-0.05	28.25	0.00	1435.00
7	6 -0.01	1.00	-0.09	0.02	3.00	1.18	-0.07	-0.02	5.09	0.00	-0.06	0.00	5.05	1.50	0.07	12.38	0.00	522.00
8	8 -0.21	0.00	-0.30	-0.08	2.00	0.00	-0.37	-0.20	5.47	0.00	-0.41	0.00	7.17	0.00	0.02	4.20	0.00	115.00
9	9 -0.08	0.00	-0.47	0.01	3.00	0.00	-0.46	-0.17	-1.09	0.00	-0.15	0.00	6.30	0.00	0.05	5.81	0.00	140.00
10	10 0.00	0.00	-0.23	0.03	1.00	0.00	-0.32	-0.20	7.92	0.00	-0.17	7.89	0.00	3.50	0.02	7.08	0.00	123.00
11	12 -0.04	0.00	0.00	-0.08	4.00	0.00	-0.04	-0.14	0.88	0.00	0.00	3.27	1.93	1.01	-0.20	7.17	3.52	239.00
12	14 -0.08	1.00	0.17	-0.09	1.00	0.00	0.13	0.11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-0.05	19.52	0.00	929.00
13	17 0.00	0.00	-0.19	0.08	1.00	0.00	-0.20	-0.11	4.46	0.00	-0.15	0.00	2.16	0.00	0.17	8.32	0.00	285.00
14	18 -0.06	0.00	0.04	-0.19	7.00	0.00	0.07	-0.02	4.87	0.00	0.04	2.79	0.00	4.87	-0.20	6.01	0.00	127.00
15	19 -0.01	2.00	0.06	-0.03	3.00	1.54	0.05	0.05	4.58	0.00	0.04	2.82	0.00	0.73	-0.18	16.80	0.00	737.00
16	20 -0.16	4.00	-0.01	-0.18	6.00	1.58	0.01	0.07	3.35	0.00	-0.09	0.75	0.00	1.41	-0.22	24.49	0.00	1222.00
17	21 -0.24	0.00	0.01	-0.47	2.00	0.00	-0.07	-0.19	0.00	0.00	0.07	0.00	0.00	6.64	-0.49	4.40	7.28	79.00
18	22 -0.07	0.00	0.01	-0.14	2.00	0.00	-0.04	-0.16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.41	0.00	-0.18	14.05	0.00	419.00

Figure IV.5. Transfert les résultats dans un fichier Excel.

Les trois bases de données de la Figure IV.5. Contient des lignes qui représentent les molécules et 1970 colonnes qui représentent les descripteurs calculés.

Après l'élimination des colonnes des descripteurs vide elle reste :

- 1791 descripteurs et 108 molécules pour les anti-biotiques
- 1690 descripteurs et 67 molécules pour les anti-inflammatoires
- Et 1908 descripteurs et 116 molécules pour les enzymes de thrombose.

IV.5. Prétraitement de la base des données

Le prétraitement de la base de données a pour but de finalisé et d'éliminer les descripteurs qui ne sont pas pertinentes afin d'éviter le phénomène de sur-apprentissage. Il s'agit alors de la réduction de la démentions de l'espace des variables (descripteurs) des modèles avec l'élimination des entré qui n'ont pas ou possèdent peu d'influence sur la sortie (le temps de demi vie).

Une procédure basée sur un prétraitement de la base de données et une combinaison entre deux méthodes de prétraitement qui sont utilisé pour la sélection des descripteurs les plus pertinents suivants les étapes suivantes (Hamadache *et al.* 2014) :

1. On calcule le minimum et le maximum pour chaque descripteur à l'aide d'un programme STATISTICA, puis on enlève les descripteurs qui ont le maximum et le minimum égaux.
2. On éliminer le descripteur qui possède la même valeur de plus 75% des échantillons.
3. On calcule la déviation standard relative (RSD) pour chaque descripteur et on élimine ceux ayant des valeurs de RSD inférieures à 0.05.

Tableau IV.5. Les résultats de l'élaboration des descripteurs après chaque étape.

Les différentes classes du médicament	Antibiotiques	Anti-inflammatoire	Les enzymes de thrombose
Elimination de vide	1791	1690	1908
Min=max	1472	1333	1592
Les quartiles	1309	1148	1399
RSD	1309	1086	1320
Nbr des molécules	108	66	116

4. On obtient alors une matrice qui représente la corrélation entre le temps de demi-vie et les descripteurs retenus. On utilise le programme dans le logiciel MATLAB pour calculer du coefficient de corrélation. On classe les descripteurs selon la valeur décroissante du coefficient de corrélation on prend le descripteur ayant la plus grande corrélation et on le compare aux autres descripteurs de la matrice. Ceux dont la valeur du coefficient de corrélation et supérieure à 0.75 sont éliminer leur tour. On répète la même chose avec le descripteur classé juste après le premier et ainsi de suite.

Tableau IV.6. Les résultats après l'étape de régression des descripteurs.

Les différentes classes du médicament	Anti-biotiques	Anti-inflammatoires	Enzymes de thrombose
Nbr des meilleurs descripteurs retenue	950	235	288

5. On utilise le programme d'algorithme génétique pour choisir les meilleurs descripteurs de chaque famille des médicaments précédent (Ambure*et al*, 2015), puis on ajoute les meilleurs descripteurs obtenus par la méthode de régression, le choix des descripteurs finales et indiqué en détails dans le tableau IV.7.

Tableau IV.7. Le choix des descripteurs final utilisé pour l'apprentissage.

Les différentes classes du médicament	Antibiotiques	Anti-inflammatoires	Enzymes de thrombose
Meilleur descripteurs	4	3	4
Les descripteurs communs	1	1	3
Les descripteurs choisis par GA	7	7	5
Totale	12	11	12
Nombre d'itérations	100	100	100

Le tableau VI.8 indiqué les noms des différents descripteurs choisir pour chaque famille.

Tableau VI.8. Le nom de chaque descripteur choisir par chaque méthode.

Famille de médicament	Noms des descripteurs choisir par		
	La méthode de Régression	Les deux méthodes	La méthode d'algorithme génétique
Anti-biotiques	***AATSC3c ; maxdssC ; SaasC ; SpMax1_Bhi.***	***C2SP2.***	***MDEC22 ; GATS1s ; nHBint6 ; RDF100s ; RDF120p ; Spe ; ATSC4p***
Anti-inflammatoires	***MATS5s ; SHBint5 ; n6HeteroRing.***	***VE1_D.***	***VR1_Dt ; maxsCH3 ; piPC4 ; PNSA-1 ; ALogp2 ; MATS1s ; ATSC4c***
Enzymes	***ATSC2i ; ATSC2e ; SC-4 ; MDEC-34 ;***	***ATSC7e ; SssssC ; ATSC7i ;***	***ATSC7c ; maxHBint7 ; ATSC8e ; nAtomLC ; ATSC7v ;***

IV.6. Résultats et discutions

IV.6.1. Construction de Réseau de neurone artificiel (RNA)

Dans ce travail, les données disponibles (66 molécules pour les antibiotiques, 108 molécules d'anti-inflammatoire et 102 molécules d'enzymes), ont été réparties aléatoirement en deux sous-ensembles, en réservant 80% de données (53 molécules pour les antibiotiques, 87 molécules d'anti-inflammatoire et 90 molécules d'enzymes) pour la phase d'apprentissage, 20%

de données (13 molécules pour les antibiotiques, 21 molécules d'anti-inflammatoire et 22 molécules d'enzymes) pour la phase de test.

Le choix des paramètres de RNA se fait à base des études précédente et par apport le logiciel utilisé "STATISTICA", donc on va suivre ces étapes :

- Le type de réseaux de neurone est un perceptron multicouche (PMC).
- L'algorithme d'apprentissage c'est une rétro propagation de Quasi-Newton (BFGS) actuellement il existe un seul algorithme dans le programme "STATISTICA" mais sous plusieurs versions chaque version est indiquée par un numéro comme il montre le tableau VI.9.
- La fonction d'activation se fait par le choix de plusieurs types des fonctions dans les deux couches concernées, donc à la fin d'exécution le logiciel lui donne la meilleure combinaison possible entre deux fonctions d'activation.
- Concernant la fonction d'erreur il existe une seule fonction d'erreur qui est la somme des carrées "SOS".
- Nombre des couches cachées, actuellement il existe une seule couche cachée dans le logiciel "STATISTICA".
- Au sujet du nombre de neurone par couche cachée on a varié le nombre de 3 jusqu'à 20 neurone par couche cachée.
- Ce qui concerne l'exécution on a fait plusieurs exécutions, chaque exécution a un nombre important des itérations comprise entre 1000 et 50000 itération par exécution.

Le tableau IV.9. Contient tous les informations et les résultats obtenue ainsi les architectures des meilleurs modèles de MLP-ANN obtenue pour chaque famille de médicament.

Tableau IV.9. Architectures et résultats des meilleurs modèles de MLP-ANN obtenue.

t1/2 Pour	Couches	Nombre de Nuerons	Fonction d'activation	Coefficient de corrélation R et les valeurs de SOS	
Anti-inflammatoires	Couches entrées	11	***(None)***	R^{Appr}	0,9903
	Couches cachés	6	Tanh		
	Couche de sortie	1	Logistic	R^{Test}	0,9293
	Algorithme d'apprentissage	BFGS 73		SOS^{Appr}	0,000386
	Fonction d'erreur	La somme des carrées (SOS)		SOS^{Test}	0,000153
Anti-biotiques	Couches entrées	12	***(None)***	R^{Appr}	0,9871
	Couches cachés	9	Tanh		
	Couche de sortie	1	Logistic	R^{Test}	0,9239
	Algorithme d'apprentissage	BFGS 80		SOS^{Appr}	0,000159
	Fonction d'erreur	La somme des carrées (SOS)		SOS^{Test}	0,000018
Enzymes	Couches entrées	12	***(None)***	R^{Appr}	0,755
	Couches cachés	3	Tanh		
	Couche de sortie	1	Logistic	R^{Test}	0,7929
	Algorithme d'apprentissage	BFGS 22		SOS^{Appr}	0,005587
	Fonction d'erreur	La somme des carrées (SOS)		SOS^{Test}	0,00991

IV.6.2.Expressions mathématiques des modèles PMC-RNA optimisés

À partir du modèle neuronal des anti-inflammatoires optimisé qui est montré avant dans le tableau VI.9, et qui est suivie le même chemin représenté sur la figure IV.6., on peut exprimer l'assimilation du t1/2 par un modèle mathématique qui y incorpore toutes les entrées Ei (les descripteurs) comme il indique les expressions mathématiques des sorties $\boldsymbol{Z_j}$ de la couche cachée et $\boldsymbol{S}$ de la couche de sortie qui sont données ci-après :

$$Z_j = f_H\left[\sum_{i=1}^{11} w_{ji}^I E_i + b_j^H\right] = \frac{e^{+\sum_{i=1}^{11} w_{ji}^I E_i + b_j^H} - e^{-\sum_{i=1}^{11} w_{ji}^I E_i + b_j^H}}{e^{+\sum_{i=1}^{11} w_{ji}^I E_i + b_j^H} + e^{-\sum_{i=1}^{11} w_{ji}^I E_i + b_j^H}} \quad \text{(IV.1)}$$

$$S = f_O\left[\sum_{j=1}^{6} w_{1j}^H Z_j + b_1^O\right] = \frac{1}{1+e^{-\sum_{j=1}^{6} w_{1j}^H Z_j + b_1^O}} \quad \text{(IV.2)}$$

La combinaison entre les équations (IV.1) et (IV.2) mène à la formule mathématique suivante qui décrit l'assimilation du temps de demi-vie en prenant en compte toutes les entrées $\boldsymbol{E_i}$:

$$S = f_O\left[\sum_{j=1}^{6} w_{1j}^H Z_j + b_1^O\right] = \frac{1}{1+e^{\left[-\sum_{j=1}^{6} w_{1j}^H \frac{e^{+\sum_{i=1}^{11} w_{ji}^I E_i + b_j^H} - e^{-\sum_{i=1}^{11} w_{ji}^I E_i + b_j^H}}{e^{+\sum_{i=1}^{11} w_{ji}^I E_i + b_j^H} + e^{-\sum_{i=1}^{11} w_{ji}^I E_i + b_j^H}}\right] + b_1^O}} \quad \text{(IV3)}$$

L'architecture du réseau PMC-RNA optimisé est aussi résumé schématiquement sur la figure VI.6. Ci-dessous.

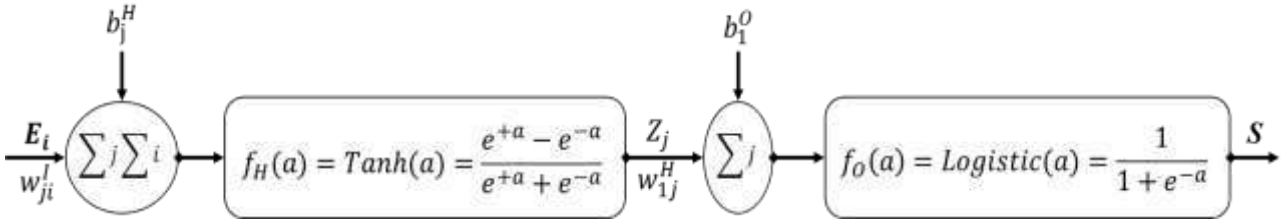


Figure IV.6. Représentation schématique du réseau PMC-RNA optimisé.

De même, les temps de demi-vie pour les antibiotiques et pour les enzymes peuvent être exprimés par des équations mathématiques extraites des RNA optimisés comme suit :

$$S = f_O\left[\sum_{j=1}^{9} w_{1j}^H Z_j + b_1^O\right] = \frac{1}{1+e^{\left[-\sum_{j=1}^{9} w_{1j}^H \frac{e^{+\sum_{i=1}^{12} w_{ji}^I E_i + b_j^H} - e^{-\sum_{i=1}^{12} w_{ji}^I E_i + b_j^H}}{e^{+\sum_{i=1}^{12} w_{ji}^I E_i + b_j^H} + e^{-\sum_{i=1}^{12} w_{ji}^I E_i + b_j^H}}\right] + b_1^O}} \quad \text{(VI.4)}$$

$$S = f_O\left[\sum_{j=1}^{3} w_{1j}^{H} Z_j + b_1^O\right] = \frac{1}{1+e^{\left[-\sum_{j=1}^{3} w_{1j}^{H} \frac{e^{+\sum_{i=1}^{12} w_{ji}^{I} E_i + b_j^H} - e^{-\sum_{i=1}^{12} w_{ji}^{I} E_i + b_j^H}}{e^{+\sum_{i=1}^{12} w_{ji}^{I} E_i + b_j^H} + e^{-\sum_{i=1}^{12} w_{ji}^{I} E_i + b_j^H}}\right] + b_1^O}} \quad \text{(VI.5)}$$

$\boldsymbol{E_i}$Représentent les entrées (i allant de 1 à 12 pour les modèles des antibiotiques et des enzymes et de1 à 11 pour le modèles des anti-inflammatoires)

$\boldsymbol{w_{ij}^I}$Représentent les poids qui relient les entrées aux "j" neurones de la couche cachée (j allant de 1 à 6 pour le modèle des anti-inflammatoires de 1 à 9 pour le modèle des antibiotiques et de 1 à 3 pour le modèle des enzymes)

$\boldsymbol{b_j^H}$ Sont les biais des poids reliant les entrées aux "j" neurones de la couche cachée

$\boldsymbol{Z_j}$Sont les sorties des "j" neurones de la couche cachée

$\boldsymbol{w_{1j}^H}$Représentent les poids des "j" neurones de la couche cachée allant vers la sortie

$\boldsymbol{b_1^o}$Est le biais des poids de la couche cachée allant vers la sortie

S est la sortie désirée (le temps de demi-vie dans le cas de notre étude).

Les constantes des modèles neuronales qui représentent les matrices des poids et des biais, des trois RN optimisés, sont données dans les tableaux IV.10, IV.11et IV.1.

Tableau IV.10. Poids et biais du RN optimal pour les Anti-inflammatoires.

Connexions Couche d'entrée-Couche cachée												Connexions Couche cachée-Couche de sortie	
Poids											Biais	Poids	Biais
w_{j1}^{I}	w_{j2}^{I}	w_{j3}^{I}	w_{j4}^{I}	w_{j5}^{I}	w_{j6}^{I}	w_{j7}^{I}	w_{j8}^{I}	w_{j9}^{I}	w_{j10}^{I}	w_{j11}^{I}	b_{j}^{H}	w_{1j}^{H}	
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	b_{1}^{0}
$w_{6\,1}^{I}$	$w_{6\,2}^{I}$	$w_{6\,3}^{I}$	$w_{6\,4}^{I}$	$w_{6\,5}^{I}$	$w_{6\,6}^{I}$	$w_{6\,7}^{I}$	$w_{6\,8}^{I}$	$w_{6\,9}^{I}$	$w_{6\,10}^{I}$	$w_{6\,11}^{I}$	b_{6}^{H}	$w_{1\,6}^{H}$	

Tableau IV.11. Poids et biais du RN optimal pour les Anti-biotiques.

Connexions Couche d'entrée-Couche cachée													Connexions Couche cachée-Couche de sortie	
Poids												Biais	Poids	Biais
w_{j1}^{I}	w_{j2}^{I}	w_{j3}^{I}	w_{j4}^{I}	w_{j5}^{I}	w_{j6}^{I}	w_{j7}^{I}	w_{j8}^{I}	w_{j9}^{I}	w_{j10}^{I}	w_{j11}^{I}	w_{j12}^{I}	b_{j}^{H}	w_{1j}^{H}	b_{1}^{0}
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	
$w_{9\,1}^{I}$	$w_{9\,2}^{I}$	$w_{9\,3}^{I}$	$w_{9\,4}^{I}$	$w_{9\,5}^{I}$	$w_{9\,6}^{I}$	$w_{9\,7}^{I}$	$w_{9\,8}^{I}$	$w_{9\,9}^{I}$	$w_{9\,10}^{I}$	$w_{9\,11}^{I}$	$w_{9\,12}^{I}$	b_{9}^{H}	$w_{1\,9}^{H}$	

Tableau IV.12. Poids et biais du RN optimal pour les enzymes.

Connexions Couche d'entrée-Couche cachée													Connexions Couche cachée-Couche de sortie	
Poids												Biais	Poids	Biais
w_{j1}^{I}	w_{j2}^{I}	w_{j3}^{I}	w_{j4}^{I}	w_{j5}^{I}	w_{j6}^{I}	w_{j7}^{I}	w_{j8}^{I}	w_{j9}^{I}	w_{j10}^{I}	w_{j11}^{I}	w_{j12}^{I}	b_j^H	w_{1j}^{H}	b_1^0
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	
$w_{3\,1}^{I}$	$w_{3\,2}^{I}$	$w_{3\,3}^{I}$	$w_{3\,4}^{I}$	$w_{3\,5}^{I}$	$w_{3\,6}^{I}$	$w_{3\,7}^{I}$	$w_{3\,8}^{I}$	$w_{3\,9}^{I}$	$w_{3\,10}^{I}$	$w_{3\,11}^{I}$	$w_{3\,12}^{I}$	b_3^H	$w_{1\,3}^{H}$	

VI.6.3. Prédiction de temps de demi-vie à partir des expressions mathématiques

Dans cette partie nous avons montré les résultats calculé par les équations mathématiques précédentes utilisant les tableaux des poids et biais, la manière de répartition des données entre apprentissage et test ainsi les résultats de calcules de ***t(1/2)*** par chaque modèle obtenue est indiqué dans les tableaux (IV.10, IV.11, IV.12) respectivement pour les Anti-inflammatoires, Antibiotiques et pour les enzymes.

Tableau IV.10. Valeurs de t1/2 d'anti-inflammatoire et la réparation de la base.

N°	Nom des molécules	$t1/2^{(Exp)}$	$t1/2^{(Cal)}$	Répartition
1	Acetylsalicylic acid	0,25000	0,69890	Test
2	Alclofenac	3,50000	3,22665	Train
3	Ambroxol	9,50000	10,18618	Test
4	Apremilast	7,50000	7,33770	Train
5	Beclomethasone Dipropionate	2,80000	2,24078	Train
6	Betamethasone	5,60000	7,71687	Train
7	Budesonide	2,80000	2,19590	Test
8	Celecoxib	11,00000	13,02002	Train
9	Ciclopirox	1,70000	0,33104	Train
10	Deflazacort	1,50000	3,85101	Train
11	Desoximetasone	15,00000	10,88413	Train
12	Dexibuprofen	3,45000	2,29810	Train
13	Diclofenac	2,00000	5,61112	Train
14	Diflunisal	10,00000	9,21854	Train
15	Etodolac	7,30000	4,81498	Train
16	Etoricoxib	22,00000	21,30232	Train
17	Fenoprofen	3,00000	2,99882	Test
18	Fludrocortisone	3,50000	4,05161	Train
19	Flunisolide	1,80000	2,76051	Train

20	FluocinoloneAcetonide	1,50000	3,30617	Train
21	Flurbiprofen	4,70000	3,62998	Train
22	Fluticasone Propionate	7,80000	6,82907	Train
23	Hydrocortisone	7,00000	5,41631	Test
24	Ibudilast	19,00000	20,54472	Train
25	Ibuprofen	3,00000	1,62685	Test
26	Indomethacin	4,50000	4,52708	Train
27	Indoprofen	2,30000	4,33745	Train
28	Ketoprofen	2,55000	2,97945	Train
29	Ketorolac	2,50000	3,89445	Test
30	Ketotifen	21,00000	20,32553	Train
31	Lodoxamide	8,50000	6,01319	Test
32	Lornoxicam	4,00000	2,76792	Train
33	Lumiracoxib	4,00000	0,99775	Train
34	Meclofenamicacid	3,05000	1,12971	Train
35	Mefenamicacid	2,00000	2,91609	Train
36	Meloxicam	17,50000	17,98233	Train
37	Methylprednisolone	2,00000	2,56040	Train
38	Mometasone	5,80000	1,86418	Train
39	Mycophenolatemofetil	12,00000	12,97249	Train
40	Mycophenolicacid	12,00000	14,71503	Train
41	Nabumetone	23,00000	21,69679	Train
42	Nafamostat	0,13000	1,87252	Train
43	Naproxen	15,00000	12,20530	Train
44	Nedocromil	3,30000	1,92074	Train
45	Niflumic Acid	2,50000	1,51274	Test
46	Nimesulide	3,25000	3,08086	Train
47	Olopatadine	3,00000	4,71198	Train

48	Olsalazine	0,90000	3,52918	Train
49	Oxaprozin	54,90000	55,25888	Train
50	Parecoxib	0,36000	4,09869	Train
51	Pirfenidone	2,25000	3,15406	Train
52	Piroxicam	58,00000	58,33691	Train
53	Prednisolone	2,50000	1,02291	Test
54	Prednisone	2,50000	2,36613	Train
55	Rimexolone	1,50000	2,57644	Train
56	Rofecoxib	17,00000	13,37020	Train
57	Rosiglitazone	3,50000	5,38521	Train
58	Salsalate	1,00000	2,31815	Train
59	Sulfasalazine	7,50000	6,44801	Train
60	Tenoxicam	72,00000	68,79184	Train
61	Thalidomide	6,00000	1,23103	Train
62	Tiaprofenicacid	2,00000	2,67404	Test
63	Tolmetin	2,00000	2,02547	Test
64	Tropisetron	5,70000	3,19741	Train
65	Valdecoxib	9,50000	7,65494	Test

Tableau IV.11. Valeurs de t1/2 d'antibiotiques et la réparation de la base.

N°	Nom des molécules	$t1/2^{(Exp)}$	$t1/2^{(Cal)}$	Répartition
1	Amdinocillin	1,0000	0,9742	Test
2	Amikacin	2,5000	3,7664	Train
3	Amoxicillin	1,0200	2,6602	Test
4	Arbekacin	3,0000	2,9450	Train
5	Avibactam	2,8500	1,3510	Train
6	Azithromycin	68,0000	67,3370	Train

7	Aztreonam	1,7000	3,2132	Test
8	Benzylpenicillin	0,6500	2,4196	Train
9	Besifloxacin	7,0000	5,4515	Train
10	Carbenicillin	1,0000	3,6043	Train
11	Cefaclor	0,7500	6,9844	Train
12	Cefadroxil	1,5000	4,6255	Train
13	Cefalotin	0,5000	1,6800	Train
14	Cefamandole	1,0000	5,5917	Train
15	Cefazolin	1,8000	1,0020	Train
16	Cefdinir	1,7000	2,4397	Train
17	Cefditoren	1,6000	5,1867	Test
18	Cefepime	2,0000	3,6877	Train
19	Cefixime	3,5000	2,9503	Train
20	Cefmenoxime	1,0000	2,1919	Train
21	Cefmetazole	1,5000	1,0654	Test
22	Ceforanide	2,7900	2,7874	Train
23	Cefotiam	1,0000	1,8190	Test
24	Cefotaxime	1,0000	3,0487	Train
25	Cefoxitin	0,8300	1,9972	Test
26	Cefpiramide	4,4400	8,7709	Train
27	Cefpodoxime	2,4600	1,8910	Train
28	Cefprozil	1,3000	13,2673	Train
29	Ceftriaxone	7,2500	5,9023	Test
30	Cefuroxime	1,3300	3,8111	Train
31	Cephalexin	1,0000	2,9669	Test

32	cephalosporin	0,5000	1,9260	Train
33	Chloramphenicol	2,5000	6,1096	Train
34	Ciprofloxacin	4,0000	5,8747	Train
35	Clavulanate	1,0000	1,9902	Train
36	Clindamycin	2,4000	1,1056	Train
37	Clofazimine	240,0000	239,6069	Train
38	Cycloserine	10,0000	1,3887	Train
39	Dalfopristin	0,7000	9,4024	Train
40	Dapsone	28,0000	24,5575	Train
41	Daunorubicin	18,5000	20,6371	Train
42	Demeclocycline	13,5000	17,1608	Train
43	Dicloxacillin	0,7000	2,6498	Train
44	Dirithromycin	8,0000	1,4319	Train
45	Doripenem	1,0000	1,7719	Test
46	Doxorubicin	34,0000	19,2812	Train
47	Doxycycline	20,0000	8,2278	Train
48	Enoxacin	4,5000	2,9034	Train
49	Ertapenem	4,0000	6,2058	Train
50	Ethambutol	3,5000	3,3585	Train
51	Ethionamide	2,5000	1,7638	Train
52	Flucloxacillin	0,8700	3,3488	Train
53	Fosfomycin	5,7000	7,3287	Test
54	Furazolidone	0,1600	2,9348	Train
55	Gatifloxacin	10,5000	7,2352	Train
56	Gemifloxacin	7,0000	5,3060	Train
57	Grepafloxacin	15,0000	5,2282	Train

58	Hexamethylenetetramine	3,5000	0,9601	Train
59	Hydrocortisone	7,0000	0,8254	Train
60	Idarubicin	22,0000	22,8860	Train
61	Imipenem	1,0000	1,6026	Train
62	Isoniazid	1,0500	1,7907	Test
63	Kanamycin	2,5000	3,5188	Test
64	Latamoxef	1,6000	3,1373	Train
65	Levofloxacin	7,0000	7,7188	Test
66	Lidocaine	1,8100	1,8073	Train
67	Lincomycin	5,4000	3,3133	Train
68	Linezolid	5,0000	7,7118	Train
69	Lomefloxacin	8,0000	10,1256	Test
70	Loracarbef	5,6000	5,8380	Train
71	Meropenem	1,0000	3,0221	Train
72	Methacycline	14,0000	15,0250	Train
73	Meticillin	0,7000	1,2057	Train
74	Metronidazole	7,0000	1,2100	Train
75	Mezlocillin	2,8500	3,3366	Test
76	Minocycline	16,5000	13,1728	Train
77	Gatifloxacin	13,5500	7,9246	Train
78	Moxifloxacin	0,5000	1,0994	Train
79	Mupirocin	0,7800	3,5929	Train
80	Nafcillin	1,8000	2,1556	Test
81	Nalidixic Acid	2,5000	2,8886	Train
82	Neomycin	2,5000	4,7797	Test
83	Netilmicin	0,6500	3,2543	Train

84	Nitrofurantoin	3,5000	6,4883	Train
85	Novobiocin	6,0000	5,6507	Train
86	Ofloxacin	9,0000	7,9664	Test
87	Oxacillin	0,4100	3,4724	Train
88	Pefloxacin	8,6000	5,4135	Train
89	Penicillamine	1,0000	1,0800	Train
90	Phenoxymethylpenicillin	0,5800	3,7108	Train
91	Piperacillin	0,9000	2,3490	Train
92	Pivampicillin	1,0000	7,2381	Train
93	Pyrazinamide	9,5000	1,7082	Train
94	Sparfloxacin	20,0000	10,1930	Train
95	Streptomycin	5,5000	2,3436	Train
96	Sulbactam	1,0000	1,2320	Test
97	Sulfamethizole	5,5000	5,2315	Train
98	Sulfamethoxazole	10,0000	8,9975	Train
99	Sulfapyridine	10,0000	9,4370	Test
100	Tedizolid Phosphate	12,0000	14,1484	Train
101	Temafloxacin	8,0000	7,3583	Train
102	Tetracycline	9,0000	4,1724	Train
103	Ticarcillin	1,1000	1,1944	Train
104	Tigecycline	35,0000	34,9738	Train
105	Tinidazole	13,2000	0,9801	Train
106	Tobramycin	2,0000	2,7108	Train
107	Trimethoprim	9,5000	12,5807	Train
108	Trovafloxacin	10,6500	11,9213	Train

Tableau IV.12. Valeurs de t1/2 d'Enzymes et la réparation de la base.

N°	Nom des molécules	$t1/2^{(Exp)}$	$t1/2^{(Cal)}$	Répartition
1	Abiraterone	9,50000	7,53919	Test
2	Acarbose	2,00000	9,65604	Train
3	Acetohydroxamic Acid	7,50000	7,54728	Test
4	Allopurinol	2,00000	7,32973	Train
5	Aminophylline	8,00000	7,32973	Train
6	Amprenavir	8,85000	6,52274	Train
7	Amrinone	6,50000	6,90397	Test
8	Apixaban	12,00000	6,41040	Train
9	Argatroban	0,75000	7,63210	Train
10	Azelastine	22,00000	7,45843	Train
11	Belinostat	1,10000	6,08918	Train
12	Benazepril	10,50000	7,41124	Train
13	Captopril	2,00000	6,21660	Train
14	Cerivastatin	2,50000	7,12000	Train
15	Cilazapril	2,50000	7,11050	Train
16	Cimetidine	2,00000	7,60750	Train
17	Cinoxacin	1,50000	6,11753	Test
18	Clotrimazole	2,00000	7,69793	Train
19	Darunavir	15,00000	6,56636	Train
20	Dasatinib	4,00000	7,44675	Train
21	Daunorubicin	18,50000	12,45590	Test
22	Dipyridamole	0,66000	9,20099	Train

23	Doxorubicin	34,00000	8,11300	Test
24	Edoxaban	12,00000	6,16738	Train
25	Edrophonium	1,19000	7,55005	Test
26	Efavirenz	47,50000	26,57394	Train
27	Emtricitabine	10,00000	26,57394	Train
28	Enalapril	12,50000	8,22611	Train
29	Enalaprilat	11,00000	7,86001	Test
30	Enoxacin	4,50000	6,12992	Train
31	Enoximone	7,00000	7,01800	Test
32	Enprofylline	1,90000	7,04810	Train
33	Ethoxzolamide	4,00000	7,04810	Train
34	Etodolac	7,30000	7,29565	Train
35	Etoricoxib	22,00000	6,75225	Train
36	Etravirine	25,00000	9,97260	Train
37	Fenoprofen	3,00000	6,89216	Train
38	Finasteride	4,50000	8,25976	Train
39	Fluconazole	30,00000	12,47712	Train
40	Formestane	0,30000	7,94218	Train
41	Fosamprenavir	7,70000	6,29568	Train
42	Foscarnet	5,05000	7,17408	Train
43	Fosinopril	12,00000	6,73939	Train
44	Gatifloxacin	10,50000	6,14501	Train
45	Gefitinib	48,00000	16,48261	Test
46	Gemcitabine	1,13000	6,76639	Train
47	Gemfibrozil	1,50000	8,02003	Train
48	Gemifloxacin	7,00000	6,26671	Train

49	Grepafloxacin	15,00000	6,08624	Train
50	Hydroxyurea	3,50000	7,60748	Train
51	Ibudilast	19,00000	6,98792	Train
52	Idarubicin	22,00000	8,67473	Train
53	Idelalisib	8,20000	6,64375	Test
54	Indomethacin	4,50000	6,18878	Train
55	Indoprofen	2,30000	6,99517	Train
56	Irinotecan	9,00000	14,40298	Train
57	Itraconazole	21,00000	10,51783	Train
58	Ketoconazole	2,00000	15,26406	Train
59	Ketoprofen	2,55000	6,12937	Train
60	Leucovorin	6,20000	6,26591	Train
61	Metyrapone	1,90000	9,07837	Train
62	Metyrosine	3,55000	6,22292	Test
63	Miglitol	2,00000	6,52186	Test
64	Miglustat	6,50000	10,23792	Train
65	Milrinone	2,30000	6,86108	Test
66	Mitoxantrone	75,00000	71,56343	Train
67	Moxifloxacin	13,55000	6,45308	Train
68	Mupirocin	0,50000	6,96050	Train
69	Nelfinavir	4,25000	7,08626	Test
70	Nitisinone	54,00000	55,45127	Train
71	Norfloxacin	3,50000	6,13583	Train
72	Novobiocin	6,00000	6,19091	Train
73	Ofloxacin	9,00000	6,61313	Train
74	Ofloxacin	9,00000	6,61313	Train

75	Orlistat	1,50000	7,50052	Test
76	Oxypurinol	23,30000	6,88343	Train
77	Parecoxib	0,36000	6,06673	Train
78	Pefloxacin	8,60000	6,28794	Train
79	Pentoxifylline	0,60000	6,32146	Train
80	Perindopril	1,20000	7,35912	Test
81	Phenelzine	6,40000	8,07996	Train
82	Pitavastatin	12,00000	7,38888	Train
83	Posaconazole	35,00000	22,47178	Train
84	Prinomastat	3,50000	7,98412	Train
85	Proguanil	20,00000	8,17912	Train
86	Quinapril	2,00000	10,10894	Test
87	Raltegravir	9,00000	6,10540	Train
88	Ritonavir	4,00000	9,79541	Train
89	Rivaroxaban	7,00000	7,15266	Train
90	Selegiline	3,20000	9,00711	Train
91	Simvastatin	3,00000	8,31065	Train
92	Sitagliptin	12,40000	6,08101	Train
93	Sparfloxacin	20,00000	6,19678	Train
94	Spirapril	32,50000	11,14380	Train
95	Stavudine	1,15000	6,16942	Train
96	Telbivudine	15,00000	6,17218	Test
97	Temocapril	13,10000	14,86263	Train
98	Tenofovir	17,00000	6,27013	Train
99	Tipiracil	36,00000	17,34696	Test
100	Tolcapone	2,10000	6,51267	Train

101	Topotecan	2,75000	8,83916	Train
102	Trandolapril	2,50000	18,47568	Train
103	Tranylcypromine	8,00000	7,10880	Train
104	Trimetrexate	8,00000	7,71381	Train
105	Valdecoxib	15,50000	7,31909	Train
106	Vardenafil	9,50000	6,06684	Train
107	Vatalanib	4,50000	10,29635	Train
108	Vigabatrin	6,00000	6,75205	Train
109	Vildagliptin	7,50000	7,18807	Test
110	Vildagliptin	1,50000	7,24926	Test
111	Ximelagatran	4,00000	13,37837	Train
112	Zileuton	2,50000	8,89385	Train

A la lumière des résultats obtenus, nous remarquons que les modèles mathématiques prédit de manière satisfaisante le temps de demi-vie des trois classes médicamenteuses, surtout pour les anti-inflammatoires et les antibiotiques. Les meilleurs ajustements linéaires entre les valeurs prédites et les valeurs expérimentales pour chaque modèle représenté dans les Figures VI.7., VI.8, et VI.9 respectivement pour les modèles des anti-inflammatoires, des antibiotiques et en fin pour des enzymes.

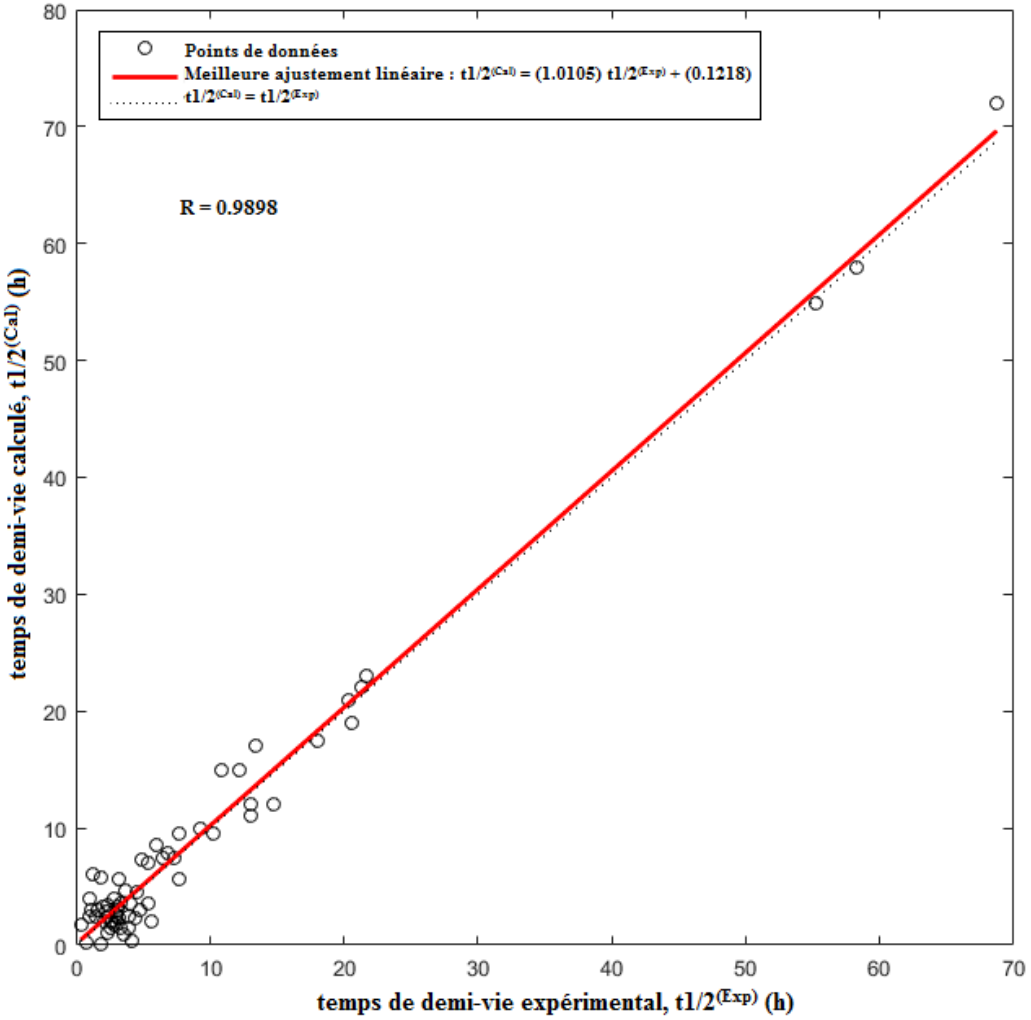


Figure VI.7. Comparaison entre les valeurs expérimentales et calculées par le modèle neuronal optimisés des anti-inflammatoires pour la totalité de l'ensemble de données.

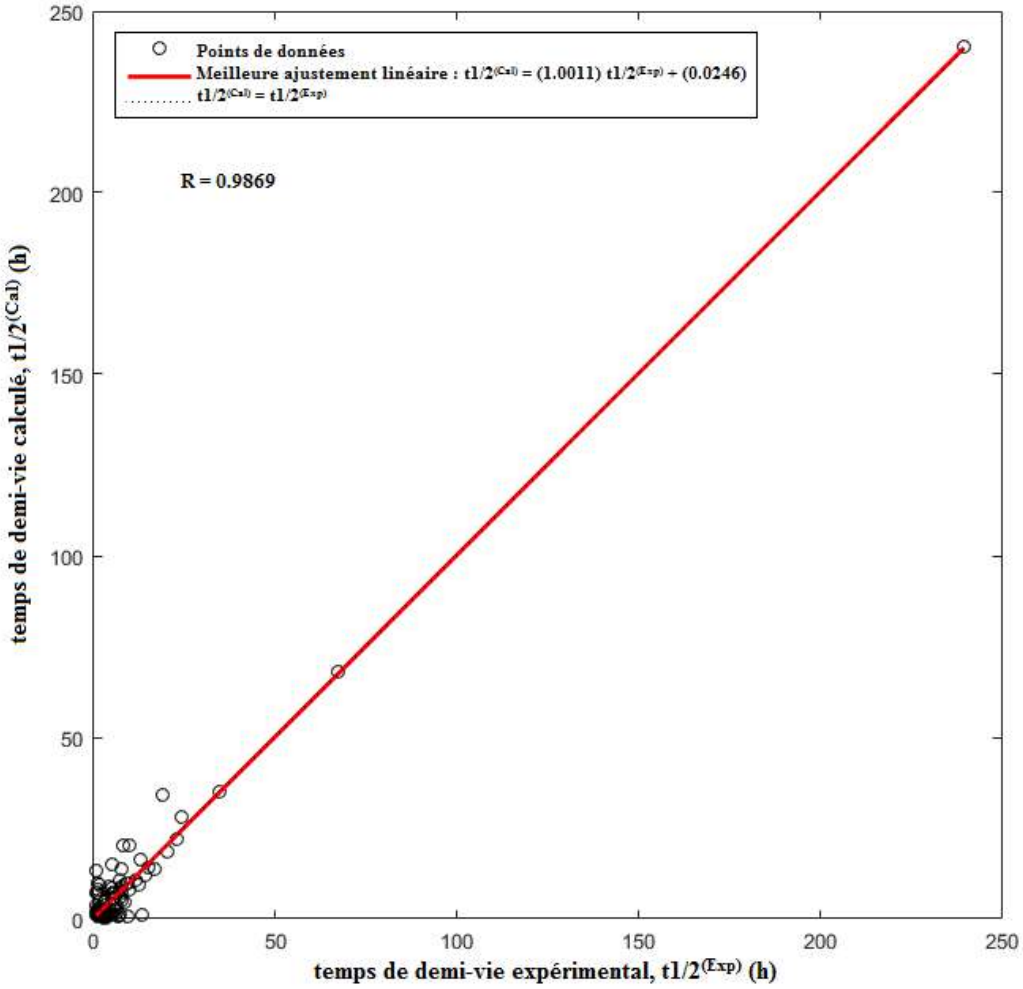


Figure VI.8. Comparaison entre les valeurs expérimentales et calculées par le modèle neuronal optimisé des antibiotiques pour la totalité de l'ensemble de données

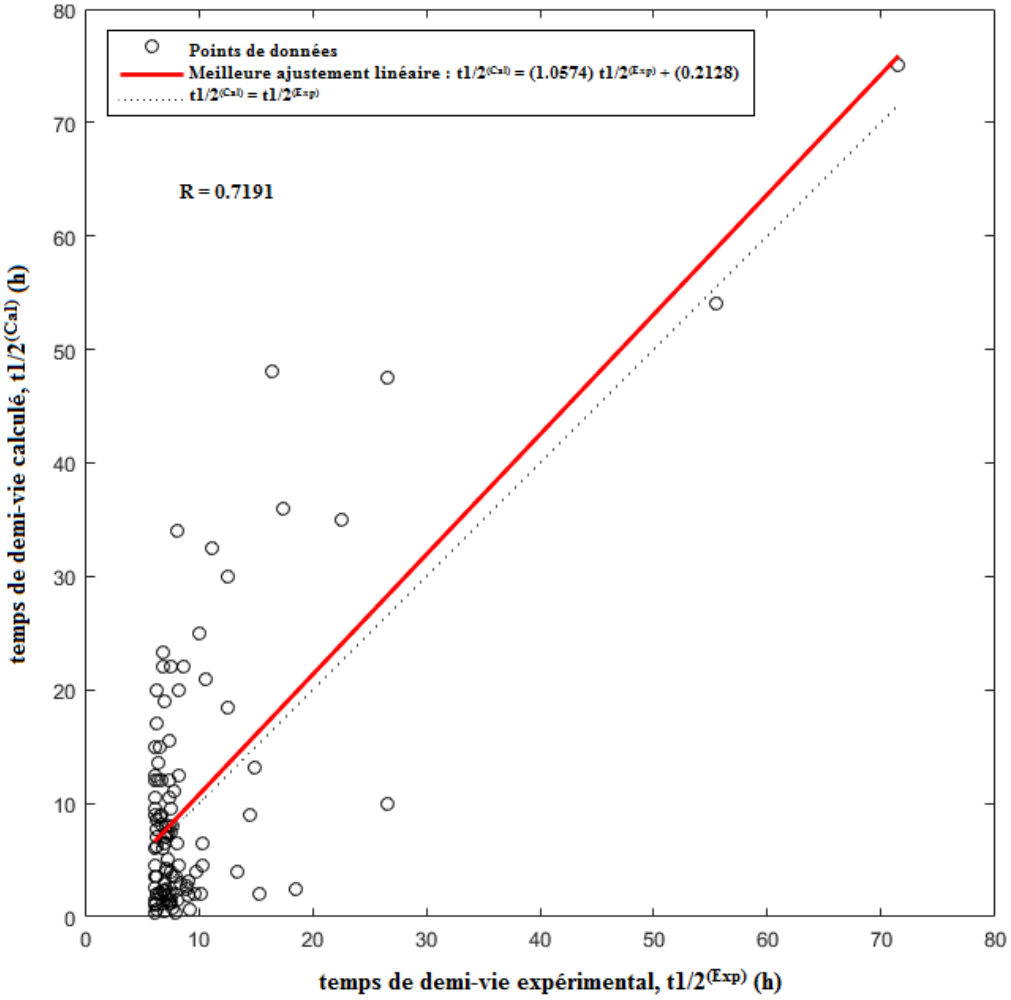


Figure VI.9. Comparaison entre les valeurs expérimentales et calculées par le modèle neuronal optimisé des enzymes pour la totalité de l'ensemble de données.

IV.6.4. Calcul des erreurs et des vecteurs de régressions

La performance de chaque modèle a été quantifiée en termes de régression linéaire (vecteurs de régression R^2, $\boldsymbol{\alpha}$ et $\boldsymbol{\beta}$) et en termes d'erreurs. Pour ce là nous avons calculés la racine de l'erreur quadratique moyenne (REQM) et l'erreur standard de prédiction (ESP) :

$$\boldsymbol{REQM = \sqrt{EQM} = \sqrt{\frac{\sum_{n}^{1}(Y^{exp} - Y^{cal})^2}{n}}} \qquad \textbf{(IV.9)}$$

$$\boldsymbol{ESP = 100 * \left(\frac{REQM}{moyY^{exp}}\right)} \qquad \textbf{(IV.10)}$$

Avec $\mathbf{R^2}$ est le coefficient de régression, $\boldsymbol{\alpha}$ est la pente de la droite de régression et $\boldsymbol{\beta}$ est l'intercepté de la droite de régressions.

On crée un programme "MATLEB" pour calculer les coefficients de régression, la racine de l'erreur quadratique moyenne (REQM) et l'erreur standard de prédiction (ESP).

Tableau IV.13. Paramètres statistiques pour les modèles optimales des trois classes des médicaments.

Paramètres statistiques	**Anti-inflammatoires**	**Antibiotiques**	**Enzymes**
Phase d'apprentissage			
R^2	0.9807	0.9744	0.57
Racine de l'erreur quadratique moyenne (REQM)	1.9977	4.2798	7.8966
Erreur standard de prédiction (ESP)	20.565	45.0268	78.038
A	1.0132	0.9996	1.0021
B	-0.0011	0.2486	0.4085
N	53	87	90
Phase de test			
R^2	0.8635	0.8536	0.6287
Racine de l'erreur quadratique moyenne (REQM)	0.6290	1.4246	10.5167
Erreur standard de prédiction (ESP)	59.418	43.1707	100.7305
A	1.0343	0.9922	3.2842
B	0.4221	-0.8079	-17.0048
N	13	21	22
Phase d'apprentissage + test			
R total	0,9898	0.9869	0.7191
R^2	0.9797	0.9740	0.5171
Racine de l'erreur quadratique moyenne (REQM)	1,87	3.8922	8.4754
Erreur standard de prédiction (ESP)	21.73	46.9034	83.2388
A	1.0105	1.0011	1.0574
B	0.1218	0.0246	0.2128
N	65	108	112

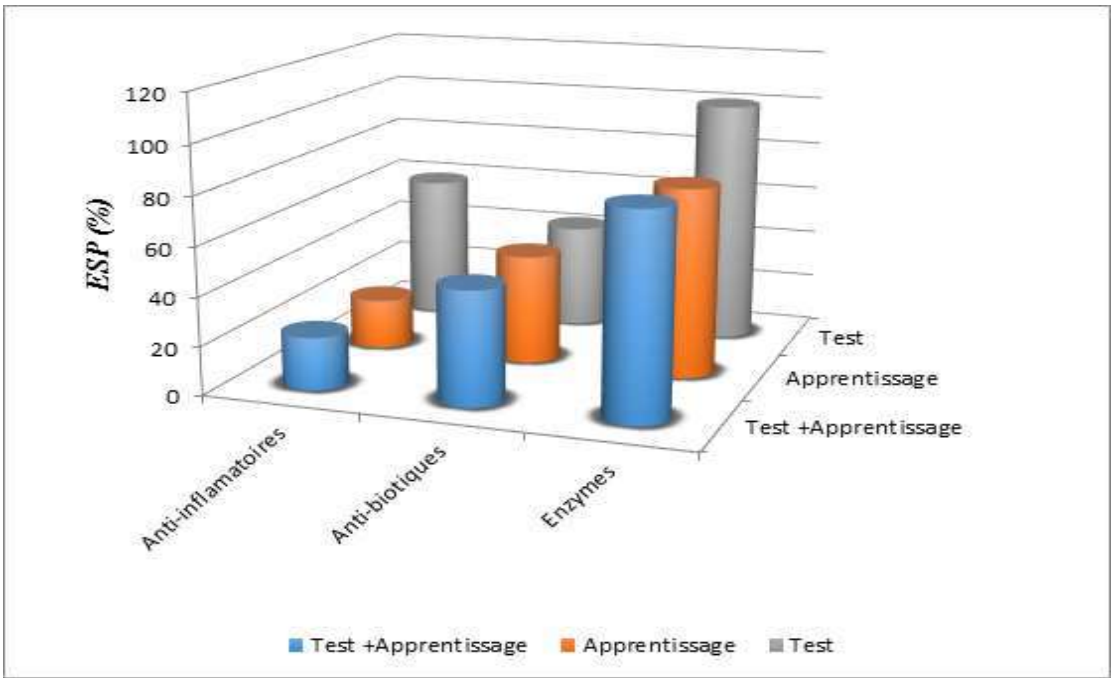
VI.6.5. Comparaisons entre les trois modèles neuronales obtenues

Afin de savoir les capacités prédictives des trois modèles neuronaux (RN), nous avons établi une comparaison en termes d'analyse statistique à travers le calcul de la REQM (Equation IV.9) et l'erreur standard de prédiction (ESP) (Equation IV.10).

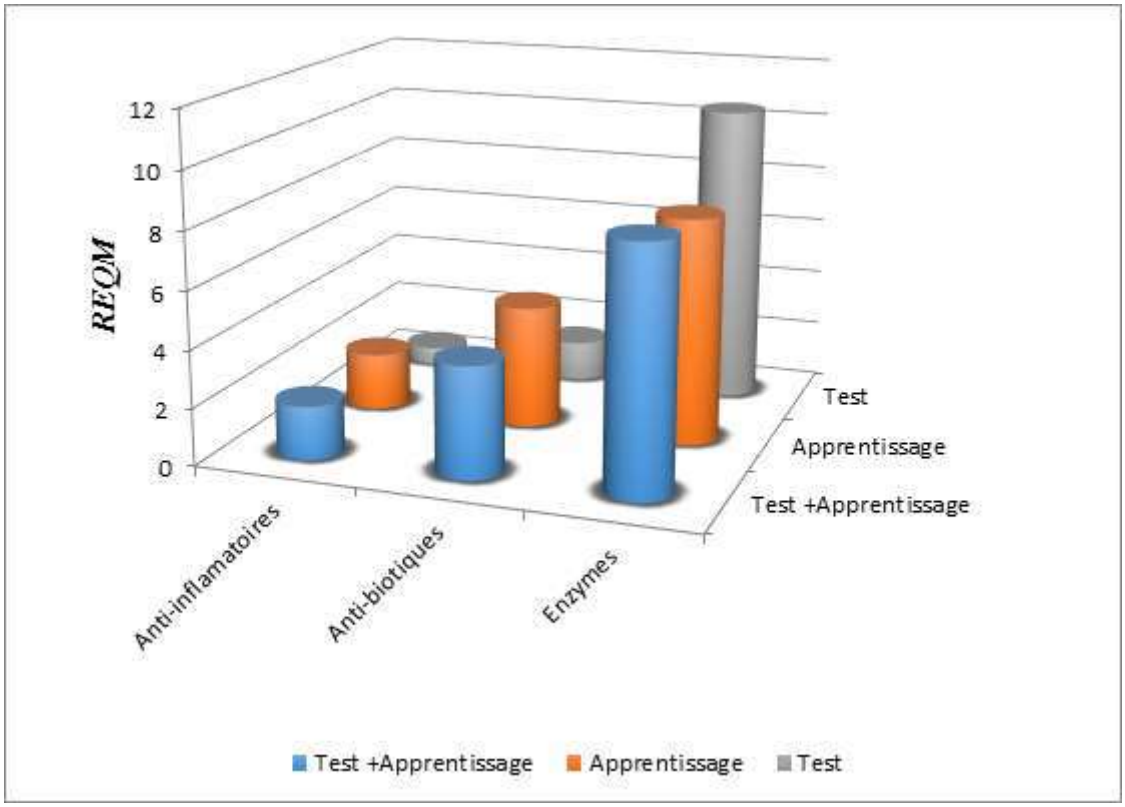
Les résultats de la comparaison entre les réseaux de neurones optimisés (RN) des trois classes médicamenteuses en termes de l'ESP et de la REQM, sont présentés sur les Figures et IV.10 et IV.11, ainsi dans le tableau IV.9. Ces résultats indiquent que les déviations des prédictions obtenues par les modèles neuronaux optimisées des anti-inflammatoires et des antibiotiques sont nettement plus faibles que celles des enzymes.

La faiblesse de modèle obtenue pour les enzymes par apport les deux autres modèles due ou nature des enzymes parce que les enzymes sont des substances hautement sensibles et très spécifiques donc la raison le plus influe sur ce modèle est la spécification des enzymes.

De l'autre coté la fiabilité et la précision des autres modèle due ou similarité des structures et des effets thérapeutiques.



Figures VI.10. Comparaison entre les trois réseaux de neurones optimisés (RN) pour la totalité de la base de données, l'apprentissage et le test en termes de l'ESP.



Figures VI.11. Comparaison entre les trois réseaux de neurones optimisés (RN) pour la totalité de la base de données, l'apprentissage et le test en termes de la REQM.

VI.6.6. Analyse de la contribution des descripteurs

L'un des principaux objectifs des études QSAR est la détermination des facteurs qui influent sur la sortie qui est dans ce cas-là, le temps de demi-vie des trois familles de médicament (Anti-inflammatoire, anti-biotiques et Enzymes).

Nous avons vu donc nécessaire d'évaluer la contribution des descripteurs moléculaires au chaque modèle neuronales établi. Nous avons choisi la méthode des poids comme méthode d'analyse de sensibilité (Olden J. *et al* (2004), Muriel G. *et al* (2003)). Les résultats obtenus sont reportés sur les Figures VI.12, VI.13 et VI.14respectivement pour les trois familles de médicament.

D'après les trois figures on peut classer les descripteurs par trois catégories :

- Descripteurs de faibles influences : **Ir < 4%**
- Descripteurs de moyenne influences : **4%<Ir <10%**
- Descripteurs de fortes influences : **Ir > 10%**

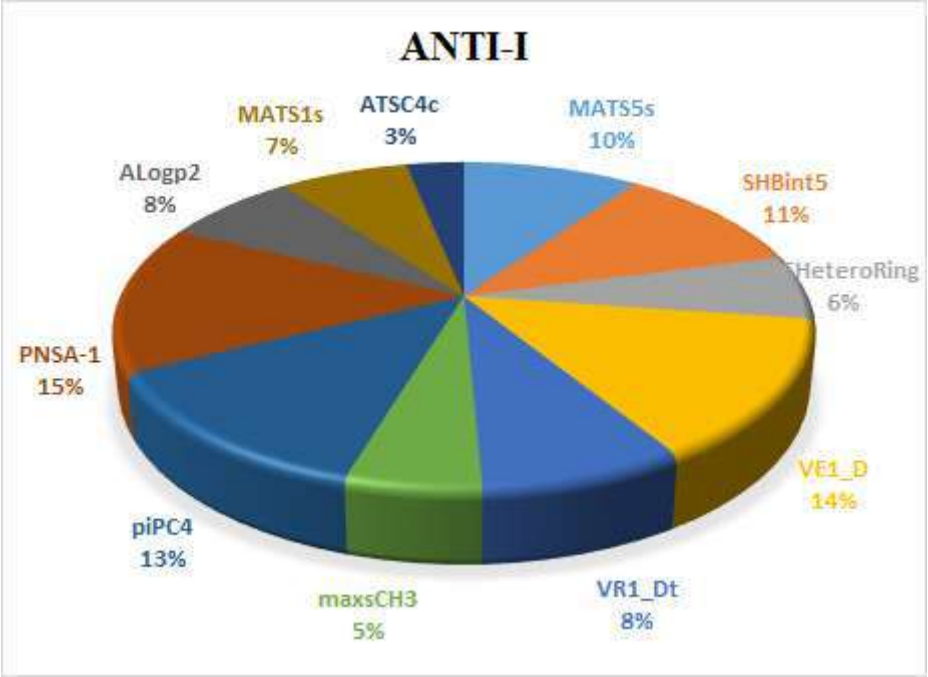


Figure IV.12. Présentation des % de l'importance relative (Ir) de chaque variable d'entrée sur le temps de demi-vie (t1/2) pour les modèles d'anti-inflammatoire (ANTI-I).

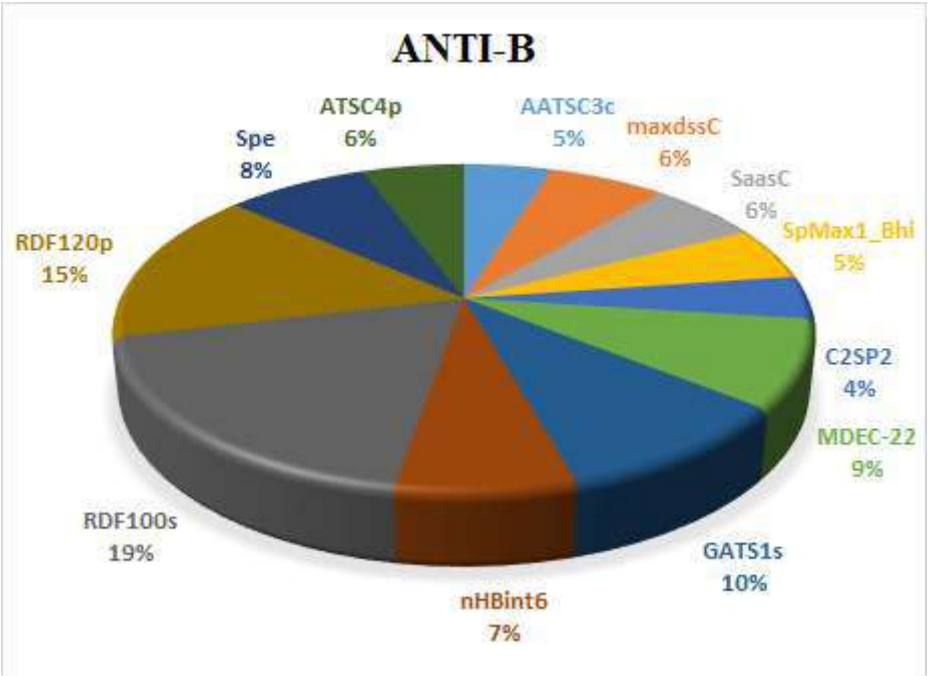


Figure IV.13. Présentation des % de l'importance relative (Ir) de chaque variable d'entrée sur le temps de demi-vie (t1/2) pour le modèle d'antibiotiques (ANTI-B).

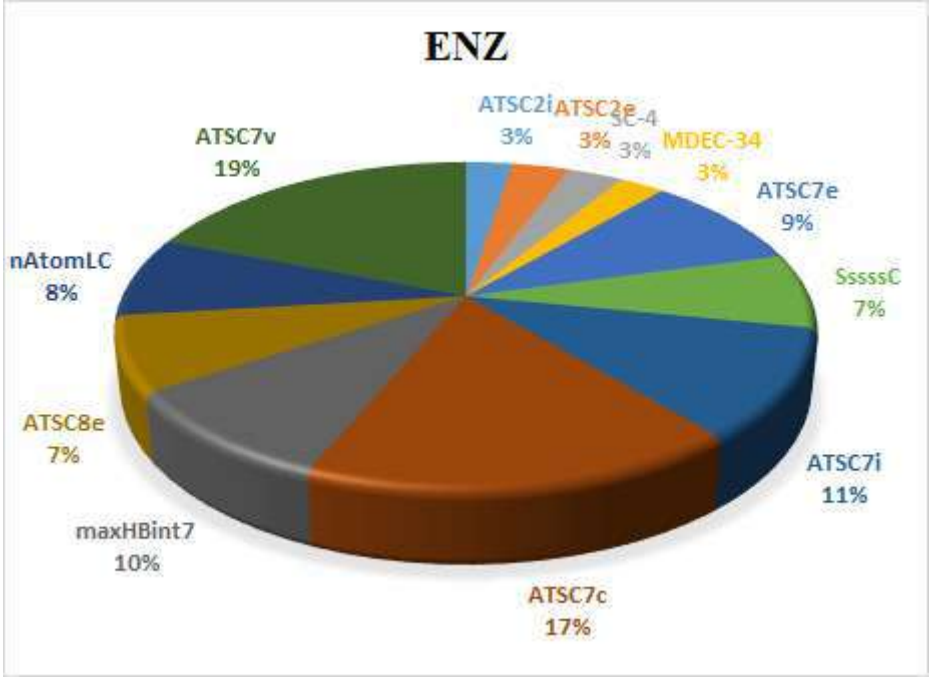


Figure IV.14. Présentation des % de l'importance relative (Ir) de chaque variable d'entrée sur le temps de demi-vie (t1/2) pour le modèle d'enzymes (ENZ).

VI.7. Conclusion

L'objectif du présent travail était de développer une étude QSAR et pour prédire le temps de demi-vie des trois classes de médicament. Cette étude a porté65 molécules d'anti-inflammatoires, 108 d'antibiotiques et 112 des enzymes de thromboses en fonction du réseau neuronal artificiel (perceptron multicouche : MLP-ANN) avec descripteurs calculés par le logiciel PaDEL et après sélectionnés par une méthodologie basée sur des paramètres statistiques, des méthodes de corrélation et la sélection par algorithmes génétiques. Les descripteurs sélectionnés ont montré que les propriétés électroniques et la structure de la molécule jouent un rôle principal dans le temps de demi-vie des médicaments. Le modèle PMC-RNA construit a été évalué de manière exhaustive, Il a montré de bonnes valeurs pour le R^2 de 0.9797 et de 0.9740 respectivement pour les anti-inflammatoires et antibiotiques et de moyenne résultat pour les enzymes avec un R^2 égale à 0.5171 due ou spécifications fonctionnelles des enzymes.

En conclusion, les modèles développées dans cette étude répondent à tous les principes de modélisation moderne du QSAR et peut être utilisé pour prédire le temps de demi-vie des médicaments appartient à des trois classes thérapeutiques concernées, en particulier pour ceux qui n'ont pas été testés ainsi que des nouveaux médicaments

dans ces familles et contribuent ainsi à réduire le temps, l'argent et les efforts utilisés à des fins expérimentales.

Conclusion générale et perspectives

Conclusion générale et perspectives

La modélisation pour la prédiction et où la corrélation du temps de demi-vie des trois classes des médicaments d'être un sujet d'actualité scientifique aussi bien du point de vue académique, économique et pratique.

Cette étude traite la modélisation de temps de demi-vie des médicaments par la méthode de réseaux de neurones artificiels qui fait partie de nouvelles techniques sous l'égide de l'intelligence computationnelle ou des sciences cognitives. Après une revue critique de la littérature ayant un rapport direct avec le thème, nous avons présenté les étapes fait pour calculée les descripteurs QSAR et leur utilisation pour la prédiction du temps de demi vie des médicaments.

Le développement d'un modèle QSAR commence par la collecte de données expérimentales fiables. Il s'agit ensuite de développer une série de descripteurs qui caractérisent les structures moléculaires des composés de la base de données en vue de les relier à la propriété expérimentale étudiée, il s'agit ici du temps de demi-vie comme sortie.

Nous avons calculé les descripteurs moléculaires pour l'élaboration d'un modèle QSAR, ensuite on fait un prétraitement de ces descripteurs pour choisir les meilleurs descripteurs qui influe positivement sur notre modèle d'autre mots on choisir les descripteurs pertinents.

Pour la recherche des meilleurs architecteurs de RNA nous avons adopté la stratégie d'essai et erreur (trial and error), suggérée par plusieurs auteurs comme étant la stratégie la plus raisonnable.

Les réseaux de neurones optimaux obtenu est un perceptron multicouche :

- Pour les anti-inflammatoires {11, (6), 1} : 11 neurones dans la couche d'entrée, 6neurones dans la couche cachée et 1 neurone dans la couche de sortie avec un coefficient de corrélation R = 0,9898et une erreur standard de prédiction de 21.73%.
- Pour les anti-biotiques {12, (9), 1} avec un coefficient de corrélation R = 0.9869et une erreur standard de prédiction de46.9034%.
- Et pour les enzymes de thromboses {12, (3), 1} avec un coefficient de corrélation R = 0.7191et une erreur standard de prédiction de 83.2388%.

L'analyse de sensibilité a été réalisée comme une technique pour déterminer l'influence des descripteurs utilisés sur le temps de demi-vie des médicaments en utilisant la méthode des poids de connexion.

Pour assurer la continuité de recherche dans ce domaine et à la lumière des résultats obtenus on peut tirer les perspectives suivantes :

- On peut augmenter les démentions de la base de données de manière qualitatives par l'utilisation des autres paramètres (physico-chimique, thermodynamiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) et des autres types de descripteurs et fingerprints, et de manière quantitative par l'ajout de nombre de molécule dans la base de données ainsi le nombre de descripteurs calculé.

- Travailler sur d'autres types ou familles médicamenteuse.

- Utilise d'autre logiciel de calcule des descripteurs comme E-Dragon, Dragon 7…etc., et utiliser différentes méthodes d'optimisations comme PM1, AM1 …etc.

- Travailler avec d'autres algorithmes d'apprentissage comme "Levenberg-Marquardt" et les algorithmes de régularisation par exemple "la Régularisation Bayésienne" on peut utiliser logiciel "Matlab".

- Travailler avec plus d'une seule couche cachée on peut utiliser le programme "Matlab" qui offre ce point-là.

- On peut utiliser des fonctions d'erreur différente à celle des sommes des carrés.

- Utilisation d'autres stratégies de prétraitement.

Ces perspective sont émergé de nombreuses pistes de recherche qui feront l'objet de futurs travaux concernent plus particulièrement dans le domaine de la modélisation et la prédiction des paramètres, l'optimisation et le contrôle.

A la fin on peut dire que ce travail de recherche malgré tout est reste limité par apport d'autre recherche au tour de monde et par apport la croissance continue de la science à l'ère de la technologie.

Référence Bibiographique

-A-

Aiache J.M., Aiache S et Renoux R. (1995). Initiation à la connaissance des médicaments, Masson, Paris ,2e édition, p.24

Ambure P., Aher, R. B., Gajewicz, A., Puzyn, T., & Roy, K. (2015). "Nano BRIDGES" software: Open accesstools to perform QSAR and nano-QSAR modeling. Chemometrics and Intelligent LaboratorySystems, Volume 147, 15 October 2015, Pages 1–13. doi:10.1016/j.chemolab.2015.07.007).

Ami Y. et Melzi N. (2011). « Prédiction neuronale de l'effet toxicologique des fongicides». Mémoire de master, université de Médéa, Algérie.

Anonyme 3. (2007). Encyclopédie Universalis, DVD-ROM., version 12.

Art (1992). 4. Décret exécutif n° 92-284 relatif à l'enregistrement des produits

Aujard Y. (1992). Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques. Paris, France: Flammarion Médecine-Sciences.

-B-

Barrett J. S., Batra V., Chow A., Cook J., Gould A.L. et Heller A.H. (2000). Update PhRMA perspective on population 36. And individual bioéquivalence. J Clin Pharmacol. 40: 571-572.

Baum E. et Haussier D. (1989). What size net gives valid generalization? Neural Computation, 1(1): 151-160.

Blume H.H., Mcgilveray I.J. et Midha K.K. (1995). BIO international 94, Conférence on Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetic Studies Pre-conference satellite on in vivo/in vitro correlation. Eur J Pharm Sci .3: 113-124.

Bourguignon L., Golfier L., Chatillon F., Bontemps H. et Brantus J. (2006). Interaction entre l'acénocoumarol et la rifampicine : présentation d'un cas et des mécanismes pharmacocinétiques mis en jeu. J Pharm Clin. 25(2):105–9.

Borst S.I. (1975). Lockwood CH. Plasma level studies on different brands of sodium diphenylhydantoin (DPH) and primidone. Int J Clin Pharmacol Biopharm. 12(3): 309 -314.

Brakni E.M. (2011). ″Réseaux de neurones artificiels à la méthode électromagnétique transitoire infini TEM.″ Mémoire de la maitrise en ingénierie, université du QUÉBEC en Abitibi-Témiscamingue.

-C-

Marc P. (2004) Le perceptron multicouche et son algorithme de rétropropagation des erreurs .Département de génie électrique et de génie informatique Université Laval.

Caron A. (2006). Larousse médical, Larousse, Paris, 81-82.

Chaba Mouna .S et Boudergua .F (2012). ″prédiction neuronale de la toxicité des pesticides″, Mémoire de Master en génie des procédés option procédés pharmaceutiques, université Dr. YAHIA FARES de Médéa. Algérie.

Champe C.P., Harvey A.R. et Mycek J.M. (2000) Pharmacology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2eme édition, P 04-06.

Chauvel A.M. (1996). Méthodes et outils pour améliorer la qualité de votre organisation ; Dunod Paris, 30.

Code de la Santé Publique (C.S.P). (1995). livre V (pharmacie). Journal officiel de l'Afrique occidentale française.

Contribution à l'Utilisation des Médicaments (C.U.M). (1996). Analyse de la prescription Médicale et de la dispensation dans le district de Thiès (Sénégal).Thèse Pharm., Dakar, 11°48.

Corinne H. (2008). thèse « Recherche d'inhibiteurs de haute affinité de l'ADN polymérase bata par criblage virtuel et RMN ».

Coulibaly P., Anctil F. et Bobée B. (1998). Real time neural network- based forecasting system for hydropower reservoirs. Proceedings of the First International Conference on New Information Technologies for Decision Making in Civil Engineering, (Montreal,), Vol. 2. École de Technologie Supérieure, Montréal. pp. 1001-1011.

-D-

Davalo E. et Naim P. (1989). Des réseaux de neurones, Editions Eyrolles.

Devissaguet J.P. (2000). Biodisponibilité et bioéquivalence. Actualités pharmaceutiques. 388 : 13-18.

Dreyfus G. 'Les réseaux de neurones', Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la Ville de Paris (ESPCI), Laboratoire d'Électronique.

-E-

Elman J.L. (1990). Finding structure intime. Cognitive Science, 14: 179-211.

Ernest T. B., Elder D. P. Martini L. G., Roberts M., et Ford J. L. (2007). "Developing paediatric medicines: Identifying the needs and recognizing the challenges," J. Pharm. Pharmacol., vol. 59, no. 8, pp. 1043–1055.

Espié M. (2013). « Qu'est-ce qu'un médicament générique? », en ligne http://www.saint-louis-reseausein.org/documents_pdf/Oct_rose_2012_Espie.pdf, consulté le 22 août 2013.

-F-

Fajolle V., Dujols C., Darbord J. C, Brion F et Rieutord A. (2005). "Oral suspensions of spironolactone, hydrochlorothiazide and captopril: microbiological stability study and clinical use review," Journal de Pharmacie Clinique, vol. 24, no. 1, pp. 23–29, 2005.

Fausett L. (1994). Fundamentals of Neural Networks: Architectures, Algorithms, and Applications, Englewood Cliffs (NJ), Prentice Hall.

Fomba Modibo. (2006). Rôle pathogène et sensibilité aux antibiotiques des Acinetobacter et des Staphylococcus a coagulasse négatif à l'hôpital du point G. thèse de doctorat en pharmacie.

Fontan J.E., Mille F., Brion F., Aubin F., Ballereau F., Benoît G., Brunet M.L., Braguier D., Combeau D., Dugast P, Gérout A.C., May I., Meunier P., Naveau Ploux C., Proust V., Samdjee F., Schlatter J., Thébault A., et . Vié M. (2004). "Drug administration to paediatric inpatient," Arch Pediatr, vol. 11, no. 10, pp. 1173–1184.

Fourrier R.K., Latry D., Dangoumau J.D., Nicholas Moore D., Molimard M.D. (2006). Pharmacologie Générale, page : 15-17.

-G-

Gervais D et Schmitz I. (2010). L'Accord sur les ADPIC, Paris, Larcier, p : 734.

Gibaldi M. et Perrier, D. (1982). *Pharmacokinetics*, 2nd edn. , Marcel Dekker, New York.

Giron D. (1988). Influence de la qualité des matières premières sur la vitesse de dissolution et la biodisponibilité, S.T.P. Pharma 4, p, 330-340.

Gouraud A. (2012). Généralité sur la pharmacologie et les médicaments, pp : 8-42-43-48.

Grossberg S. (1982). Studies of mind and brain. D. Reidel Publishing Co., Boston.

Guesmi, A. (2011). Le médicament à l'OMC : droit des brevets et enjeux de santé, Bruxelles, Larcier, p : 652.

-H-

Hagan M.T., Demuth H.B. et Beale M. (1996). Neural network design. PWS Publishing Company, Boston, Massachusetts.

Hassoum, M.H. (1995). Fundamentals of artificial neural networks. MIT Press, Cambridge.

Haykin T.J. (1994). *Neural network, a comprehensive foundation*, Prentice-Hall.

Haykin S. (1994). Neural Networks: A Comprehensive Foundation, Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall.

Haykin T.J. (1994). *Neural network, a comprehensive foundation*, Prentice-Hall.

Hebb D. (1949). The organization of the behavior. Wiley, New York.

Hecht N. R. (1987). Komogorov's mapping neural network existence theorem.
Dans Proceedings of the International Conference on Neural Networks. Vol. 3. IEEE
Press, New York. pp. 11-13.

Helalia. (1994). Pharmacologie fondamentale et clinique à l'usage des étudiants en médecine, ENAG, Alger, P 13-56 et 146-147.

Helali. (1994). Pharmacologie fondamentale et clinique à l'usage des étudiants en médecine, ENAG, Alger, P 13-56 et 146-147.

Hertz J., Krogh A. et Palmer R.G. (1991). Introduction to the theory of neural computation. Addison-Wesley, Reading, assachusetts.

Hir A.L., Chaumeil J.C et Brossard D. (2009). Pharmacie galénique: Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9e ed. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson, 2009.

Houin G. (1993). Analyse des essais de bioéquivalence : de l'analytique aux essais statistiques. Therapie. 48: 289- 295.

https://www.google.com/search?q=**www.drugbank.com**&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b

(Dernier consultation 20-08-2017).

https://www.google.com/search?client=firefoxb&q=**www.scbdd.com**&oq=www.scbdd.com&gs_l=psy-ab

(Dernier consultation 20-08-2017).

-I-

Izeos (2013). Les sites d'izeos : IZEOS Infirmiers.com Cadredesante.com Aide-soignant.com Jnil Emploi JNIL EMPLOI Soignant MEDI formation IDE Collection 5 avenue de Verdun - Le panoramique – 94200 Ivry sur seine.

ISBN. (1982). Le Cerveau, Bibliothèque de la revue Pour la Science, 2-902918-24-7.

-J-

Jacobs, R.A., Peng, F. et Tanner, M.A. (1997). A Bayesian approach to mode!
selection in hierarchical mixtures-of-experts architectures. Neural Networks, 10(2):

231-241.

Jacques D. (2006). Département de pharmacologie - Université Victor Segalen Bordeaux.

Jolliet P., Fontaine M., Herlin B. et Chambraud E. (2000). Pharmacologie nouveaux cahiers de l'infirmiqre, Masson, Paris, p16-17.

-K-

Karl H.W., Keifer A.T., Rosenberger J.L., Larach M.G et Ruffle J. M. (1992). "Comparison of the safety and efficacy of intranasal midazolam or sufentanil for preinduction of anesthesia in pediatric patients," Anesthesiology, vol. 76, no. 2, pp. 209–215, 1992.

Kaus L.C., Gillespie W.R., Hussain AS. et Amidon G.L. (1999). The effect of in vivo dissolution, gastric emptying rate, and intestinal transit time on the peak concentration and areaunder- the-curve of drugs with different gastrointestinal permeabilities. Pharm. 16 (2): 272-280.

Kohonen T. (1995). *Se/forganizing maps,* Berlin, Springer Verlag.

-L-

Lacey L.F., Keene O.N., Duquesoy C. et Bye A. (1994). Evaluation of different indirect measures of rate of drug absorption in comparative pharmacokinetic studies. J Pharm Sci. 83(2): 212-215.

Lavigne J.P. (2007). Effet des antibioques et mécanismes de résistance. Cours de bactériologie. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes.

Lechat P. (2007). Pharmacologie, Edition CHU-PS, Paris. P: 65, 75 et 76.

Lippmann R.P. (1987). An introduction to computing with neural nets. IEEE Acoustics, Speech and Signal Processing Magazine, 4: 4-22.

Loichot C. et Grima M. (2006). Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Générale DCEM1.

-M-

Manuel Clergue. Réseau de neurones artificiel.

Maren A.J., Harston C.T. et Pap R.M. (1990). Handbook of neural computing applications. Academie Press Inc., San-Diego, California.

Marzo A. et Ceppi M. N. (1998). Acceptable and unacceptable procedures in bioavailability and bioequivalence trials. Pharmacol Res. 38(5): 401-414.

Marzo A., Monti N.C. et Vuksic D. (1999). Experimental, extrapolated and truncated areas under the concentration-time curve in bioequivalence trials. Eur J Clin. Pharmacol. 55: 627-631.

Massey L. (2002). Auto-organisation et exploration de collections textuelles avec les réseaux de neurones à résonance adaptative. Document de Collège Militaire Royal de Kingston. p. 27.

Mathieu S., Del Cerroc et Notis M.H. (1996). Gérer et assurer la qualité, AFNOR, 6e édition, p : 703.

«Me-Too» ou copie «Co-marketing». Différence avec copie

Morais J.A. (2010). Lobato Mdo R. The new European Medicines Agency guideline on the investigation of bioequivalence. Basic Clin Pharmacol Toxicol: 106:221-225.

Moulin M et Coqurel A. (2002). Pharmacologie connaissance et pratique, Masson, Paris, P11 - 37.

Murata N.M., Yoshizawa S. et Amari S. (1994). Network information criteriondetermining the number of hidden units for an artificial neural network mode!. IEEE Transactions on Neural Networks, 5(6): 865-872.

Muriel G ., Ioannis D., Sovan L. (2003). ″Review and comparison of methods to study the contribution of variables in artificial neural network models″ University Paul Sabatier, 118, route de Narbonne, 31062 Toulouse cedex, France b Department of Health and Welfare Unit Administration, Technological Educational Institute of Kalamata, Antikalamos, 24100 Kalamata, Greece

-O-

Olden J. D., Joy M.K. and R-G (2004) – "Death, An accurate comparison of methods for quantifying variable importance in artificial neural networks using simulated data", Journal Ecological Modeling and systems ecology, 178, pp. 389–397.

OMS (Organisation Mondiale de la Santé). (1986). Accelerated stability studies of widely used pharmaceutical substances under simulated tropical conditions, Genève, p. 22.

-P-

Perronne C. (1999). Maladies infectieuses, volume 1. pp65.

Phelps S.J. et Helms R.A. (1987). "Risk factors affecting infiltration of peripheral venous lines in infants," J. Pediatr., vol. 111, no. 3, pp. 384–389.

Philippe L. (2007). Pharmacologie clinique.

-R-

Rabah T. (2010). ' Prévision du comportement mécanique d'alliages biphases par algorithmes génétiques et réseaux de neurones'. application aux systemes WC-CO:

Reis E.C., Roth E.K., Syphan J. L., Tarbell S. E., et Holubkov R. (2003). "Effective pain

Ritschel W.A. (1986). Handbook of Basic Pharmacokinetics. 3 ed: Drug Intelligence Publications, Inc.

ROS. Le neurone biologique

Rosenblatt F. (1958)."The Perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain," Psychological Review 65: 386-408.

Rudolph S. (1997). On topology, size and generalization of non-linear feed-forward Neural networks. Neurocomputing, 16: 1-22. (tpe-neurones.webnode.fr). 2015 (:http://tpe-neurones.webnode.fr/les-neurones-artificiels/conclusion/) cosulté le 20.04.2017

Rumelhart D.E., Hinton E. et Williams J. (1986). Learning internai representation by error propagation. Dans Parallel distributed processing. Vol.l. MIT Press, Cambridge, Massachusetts. pp. 318-362.

-S-

Saint-Maurice C., Dailland P., Landais A., Loisel B., Ragueneau J.L. et Tandonnet F. (2004). *Cours I.A.D.E, Pharmacologie*, Lamarre, Paris, p 09**.**

Sarle W.S. (1994). Neural networks and statistical models. Proceedings of the Nineteenth Annual SAS Users Group International Conference (SAS Institute), Cary, North Carolina, pp. 1538-1550.

Schall R. et Luus H.G. (1992). Comparison of absorption rates in bioequivalence studies of immediate release drug formulations. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 30(5): 153-159.

Schmitt H. (1980). Eléments de pharmacologie, Flammarion, Paris, 7eme édition, p.19.

Seshagiri S. et Khalil H.K. (2000). Output feedback control of nonlinear systems using RBF neural networks, IEEE Trans. Neural Networks, vol. 11, pp. 69-79.

Standing J. F. et Tuleu C (2005). "Paediatric formulations -Getting to the heart of the problem," Int J Pharm, vol. 300, no. 1–2, pp. 56–66.

Steinijans V.W., Sauter R., Jonkman J.H., Schulz H.U., Stricker H. et Blume H. (1989). Bioequivalence studies: single vs. multiple dose. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol .27(5): 261-266.

-T-

Talbert M., Willoquet G. et Labayle D. (2001). Guide pharmaco, Edition Lamare, France, pp : 25-44.

TOSHIO F. (1995). « QSAR AND Drog Designe New Developments and Applications » IS B N 0-444-88615-X , Department of Agricultural Chemistry, Kyoto University, Kyoto, and Emil Project , Fujitsu Kansai Systems Laboratory, Osaka, Japan

Touitou Y. (2013). Pharmacologie et thérapeutiques. Elsevier Masson SAS.

Touitou Y. (1995). Pharmacologie, Masson, Paris, 7eme édition, P 24-25 et 296.

Toutain P.L. et Bousquet M. A. (2004). Bioavailability and its assessment. *J Vet Pharmacol Ther* **27**, 455-466

-V-

Verschave, F.-X. (2004). (Dir.) La santé mondiale, entre racket et bien public, Paris, Éditions Charles Léopold Mayer, 2004, 346 p.

Verschave F.-X. et Krikorian G. (2003). Pour une mondialisation du bien public santé !, Rapport du Colloque « La santé comme bien public, du local au mondial », en ligne sur http://survie.org/IMG/pdf/Mondialisation_BP_sante.pdf, consulté le 23 janvier 2012.

-W-

Welling P.G., Huang H., Koch P.A., Craig W.A. et Madsen P.O. (1976). Bioavailability of ampicillin and amoxicillin in fasted and nonfasted subjects. J Pharm sci .66:549-552.

Werfel S., Boeck K., Abeck D et Ring J. (1998). "Besonderheiten der topischen Behandlung im Kindesalter," Hautarzt, vol. 49, no. 3, pp. 170–175.

Weiss S.M. et Kulikowski C.A. (1991). Computer systems that leam. Morgan Kaufmann Publishers Inc., San Mateo, Californie.

Widrow B. et Hoff M. (1960). "Adaptive switching circuits," 1960 IRE WESCON Convention Record, New York: IRE, pp. 96-104.

Widrow B. et Lehr M.A. (1990). 30 years of adaptive neural networks: perceptron, madaline and backpropagation. Proceedings of the IEEE, 78(9): 1415-1442.

-Z-

Zurada J.M. (1992). Introduction to artificial neural systems. West Publishing Co., Saint Paul, Minnesota.