REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DE MEDEA
FACULTE DES SCIENCES

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En Sciences de la nature et de la vie

Spécialité **: Microbiologie appliquée**

Thème :

Relation structure-activité et évaluation biologique des molécules cycliques proposées pour l'inflammation

Soutenue publiquement le **: 04 /06 /2023.**

Par :

*** SAOUDIA Brahim**

*** CHIROUD Mohamed Seddik**

Devant le jury composé de :

Membre de jury 1: ATSAMNIA Djamel	**Grade : MCA**	U.MEDEA	Encadreur
Membre de jury 2: AINAS Mahfoud	**Grade : MCB**	U.MEDEA	Examinateur
Membre de jury 3: MOSTFAOUI Houda	**Grade : MCA**	U.MEDEA	Président

Année universitaire 2022/2023



الحمد لله الذي وفّقنا لإتمام هذا العمل

Remerciments:

Nous remercions tout d'abord* "Dieu"*Pour nous avoir aidé à réaliser

Notre objectif et notre modeste travail. Nous remercions en particulier,

Notre Directeur de recherche :ATSAMNIA Djemel pour ses conseils, son aide et sourtout sa disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoir, un grand merci ,c'est un honneur d'être encadrer par lui

Nos Remerciments vont aussi à chacun des membres du jury qui ont voulu lire ce modeste travail et tous ceux qui nous ont aidé à réaliser ce mémoire.



Dédicace

Je dédie ce modeste travail de fin d'étude:
A mes parents, ma source de courage,
Qui ont sacrifié leur vie pour ma réussite et qui ont éclairé mon chemin par leurs Conseils judicieux. J'espère qu'un jour je pourrais leur rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour moi.
Que dieu leur prête bonheur, santé et longue vie.

A mes chers frères, à ma soeur et leurs petits Ayoub et Ghith, qui ont pu m'encourager d'une manière ou d'une autre à terminer cette étude

A tout mes amis
Tout mes professeurs qui m' ont enseigné.

SAOUDIA Brahim



Dédicace

Je dédie ce modeste travail Particulièrement;
à mes très chers parents
ma source de volonté et d'espoir, qui
m'ont accompagnée toujours, ses conseils va leur eux
qui m'ont donné la puissance et le courage.
A toute ma famille et tous mes amis, en témoignage d'amitié sincere qui nous a liées et des bons moments passés ensemble.

CHIROUD Mohamed seddik

Liste des abréviations

Abréviation	Signification
Ig :	Immunoglobuline
PR :	polyarthrite rhumatoïde
MICI :	maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
LPS :	lipopolysaccharides
KP :	kallicréines plasmatique
KT :	kallicréines tissulaire
PM :	poids moléculaire
KHPM :	kininogène à haut poids moléculaire
KBHM :	kininogène à bas poids moléculaire
IL :	Interleukines
COX:	Cyclooxygénase
PG :	Prostaglandine
LT :	Leucotriène
AINS :	anti-inflammatoire non - stéroïdien
IC_{50} :	Concentration d'inhibant 50%
Arg :	Arginine
AIS :	anti-inflammatoires stéroïdien
GC :	Glucocorticoïde
DXN :	Déxaméthasone
CP :	concentration plasmatique
CYP :	Cytochrome P
ADN :	Acide desoxyribonucleique
IκB :	Inhibitor kappa B
NF-κB :	Nuclear Factor-kappa B
ARNm :	Acide ribonucléique messager
RNA :	Réseau de Neurone Artificiel
QSAR :	La Relation Quantitative Structure et Activité
GA :	Algorithme Génétique
MLP :	perception multicouche

Liste des figures

Figure 01 :	La réponse inflammatoire.
Figure 02 :	Déroulement de la phase vasculaire.
Figure 03 :	L'étape de la migration.
Figure 04 :	Activation des fibroblastes et formation d'une cicatrice.
Figure 05 :	Un aperçu détaillé de divers causes, phases et types d'une réponse inflammatoire.
Figure 06 :	La voie inflammatoire.
Figure 07 :	Les médiateurs de l'inflammation.
Figure 08 :	Voies métaboliques des différents médiateurs lipidiques.
Figure 09 :	Causes, réponses physiologiques et conséquences pathologiques de l'inflammation.
Figure 10 :	Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Figure 11 :	Le mécanisme anti-inflammatoire non stéroïdien.
Figure 12 :	Structure chimique des GC.
Figure 13 :	Organisation structurelle des récepteurs nucléaires.
Figure 14 :	Le mécanisme génomique des glucocorticoïdes.
Figure 15 :	Le mécanisme des GC.
Figure 16 :	Inhibition des médiateurs de l'inflammation par les GC.
Figure 17 :	Rétroaction négative.
Figure 18 :	Neurone réel et neurone artificiel.
Figure 19 :	Apprentissage supervisé.
Figure 20 :	Apprentissage non-supervisé.
Figure 21 :	Architecture d'un réseau profond à plusieurs couches.
Figure 22 :	Présentation de la méthodologie de QSAR.
Figure 23 :	Etapes générales du développement de modèles QSAR par L'Algorithme Génétique.
Figure 24 :	Structure de molécules de la base de donnée.
Figure 25 :	Architecture de modèle RNA {15-9-1} utilisée pour la prédiction de l'activité anti-inflammatoire.
Figure 26 :	Comparaison entre les valeurs prédites par le modèle RNA et les valeurs obtenues expérimentalement.
Figure 27 :	Contribution des descripteurs sur l'activité anti-inflammatoire.

Liste des tableaux

Tableau 01 :	Les différentes cellules intervenant dans la réaction inflammatoire
Tableau 02 :	Cellules de la réaction inflammatoire, leurs caractéristiques, rôles et médiateurs libérés
Tableau 03 :	Exemples de maladies liées à l'inflammation
Tableau 04 :	Principaux corticostéroïdes utilisés contre l'inflammation
Tableau 05 :	Les réseaux de neurones artificiels
Tableau 06 :	Les paramètres biologiques
Tableau 07 :	Différents programme de calcule utilisé
Tableau 08 :	Des descripteurs moléculaires dans le modèle QSAR obtenu

Table des matières

* Remerciement……..
* Dédicace……..
* Liste des abréviations … ……..
* Liste des figures…….....
* Liste des tableaux…….....
* Résumé…….....
* Introduction…… 01

Synthèse bibliographique

I : l'inflammation

I.1. Définition……03
I.2. Les causes de l'inflammation…… ……04
I.3. Les formes cliniques de l'inflammation…….04
I.3.1. Inflammation aigue……..04
I.3.1.1. Phase vasculaire……05
I.3.1.2. Phase cellulaire…… .06
I.3.1.3. Phase de résolution……07
I.3.2. L'inflammation subaiguë……..08
I.3.3. Inflammation chronique……... 08
I.4. Les inducteurs de l'inflammation……10
I.5. Les cellules de l'inflammation ……....11
I.6. Les médiateurs chimiques de l'inflammation ……....14
I.6.1. Les amines vasoactives……14
I.6.2. Les protéines plasmatiques……....……....15
I.6.3. Les dérivés des acides arachidonique……...……17
I.7. Les pathologies de l'inflammation……18

II : les anti-inflammatoires

II.1. Généralités…… 21
II.2. Définition……... 21
II.3. Les grands groupes des anti-inflammatoires 21

II.3.1. Les anti-inflammatoires non - stéroïdiens (AINS)

II.3.1.1. Définition…… 21
II.3.1.2. Classification ……... 21
II.3.1.2.1. Classification selon la structure chimique……. 21
II.3.1.2.2. Classification selon le risque lié à leur utilisation……..... 22
II.3.1.2.3. Classification selon leur sélectivité……22
II.3.1.2.4. Classification selon la demi-vie…… 22
II.3.1.3. Mécanisme d'action…….. 23
II.3.1.4. Propriétés pharmacologiques ……...… 24
II.3.1.4.1. Action antalgique……25
II.3.1.4.2. Action anti-inflammatoire……..25
II.3.1.4.3. Action antipyrétique…….. 25
II.3.1.4.4. Action antiagrégant…… 25
II.3.1.5. Pharmacocinétique …….. 25
II.3.1.5.1. Absorption……. 25
II.3.1.5.2. Distribution……25
II.3.1.5.3. Métabolisme…….. 25
II.3.1.5.4. Elimination…… 26
II.3.1.6. Effets indésirables ……... 26
II.3.1.6.1. Atteinte digestive……... 26
II.3.1.6.2. Atteinte rénale…… 26
II.3.1.6.3. Atteinte hématologique…… 27
II.3.1.6.4. Atteinte cardiovasculaire……... 27
II.3.1.6.5. Autres effets……... 27

II.3.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

II.3.2.1. Définition…… 27
II.3.2.2. La structure moléculaire……...28
II.3.2.3. Propriété physico-chimique…… 29
II.3.2.4. Pharmacocinétique …….. 29
II.3.2.4.1. Absorption…… 29
II.3.2.4.2. Distribution……... 30

II.3.2.4.3. Métabolisme…… 30
II.3.2.4.5. Elimination……... 31
II.3.2.5. Pharmacodynamie……... 31
II.3.2.6. Mécanisme d'action…… 32
II.3.2.7. Les récepteurs des stéroïdes…… 32
II.3.2.8. Les mécanismes anti-inflammatoires immunosuppresseurs …….. 32
II.3.2.8.1. L'effet génomique…… 32
II.3.2.8.2. L'effet Non génomique…… 33
II.3.2.8.3. Rôle dans Le métabolisme……... 34
II.3.2.8.4. Effets minéral corticoïdes…… 34
II.3.2.8.5. Effet sur axe hypothalamus hypophysaire surrénalien…… 34
II.3.2.8.6. Effet sur l'œil……35

III. Le Réseaux de neurons

III.1. Definition…… 36
III.2. Le neurone réel (Anatomy) et neurone artificiel (Formel)…… 36
III.3. Apprentissage des réseaux de neurones…….. 37
III.3.1. Apprentissage supervisé……... 37
III.3.2. Apprentissage renforcé…… 38
III.3.3. Apprentissage non supervisé……38
III.4. Fonctionnement d'un réseau de neurones artificiel…… 39

IV. La Méthode QSAR

IV.1. Introduction…… 41
IV.2. Definition…… 41
IV.3. Principe de QSAR……... 41
IV.4. Paramètres biologiques…… 42
IV.5. Les descripteurs QSAR…… 43
IV.5.1. Les descripteurs physico-chimiques…… 43
IV.5.2. Les descripteurs électroniques…….. 44
IV.5.3. Les descripteurs topologiques……..…. 44
IV.6. Les applications de l'étude QSAR……44

Partie Expérimentale

Matériels et Méthodes

V.1. Introduction……46

V.2. Développement d'un modèle QSAR……. 46

V.3. Collecte et préparation de la base des données……. 47

V.4. Détermination des descripteurs……. 55

V.5. Sélection des descripteurs pertinents…… 55

V.6. Elaboration d'un modèle RNA……. 56

Résultats et Discussion

VI.1. Développement d'un modèle GA…..…….. 57

VI.2. Évaluation d'un modèle RNA……. 59

VI.3. Application de l'équation du modèle mathématique …….. 61

VI.4. Contribution des descripteurs dans la relation structure activité…….. 62

***** Conclusion…….. 64

***** Références bibliographiques

Abstract.
A QSAR structure-anti-inflammatory activity relationship analysis was performed for a series of 177 molecules with cyclic backbones. The genetic algorithm (GA) technique was applied for the determination of the most relevant descriptors from a total of 1538. Models containing physicochemical descriptors, which are in good agreement with the mode of action anti inflammatory exerted by the compound studied. In particular, the physical (polarizability, mass and charge transfer) and structural (number of -O- fragments, number of atoms, aromaticity) parameters, Then, the results of the GA model were compared with thèse of the ANN-MLR multiple linear regression techniques. The results illustrated that the ANN model provided more accurate predictions than the linear regression (GA) technique. In conclusion, ANN are simple and efficient tools to predict the anti-inflammatory activity of drugs with cyclic molecules.

Keywords: anti-inflammatory, descriptors, prediction, genetic algorithm, neural networks.

ملخص.
تم إجراء تحليل علاقة النشاط البنيوي لمضادات الالتهاب (QSAR) لسلسلة متكونة من 177 جزيء ذات البنية الحلقية. حيث اعتمدنا تطبيق تقنية الخوارزمية الجينية (GA) لتحديد أهم المعايير (الفيزيائية والكيميائية) صلة بالدراسة من إجمالي 1538. التي تتوافق جدا مع طريقة عمل مضادات الالتهاب التي تأثر بها المركبات المقترحة على وجه الخصوص، من بينها نذكر المعايير الفيزيائية (الاستقطاب، نقل الكتلة والشحنة...) والهيكلية (عدد الروابط -O- ، عدد الذرات ، الخاصية العطرية...). بعد ذلك، تمت مقارنة نتائج نموذج GA مع تقنية الانحدار الخطي المتعدد RNA-MLR. حيث أوضحت النتائج أن نموذج RNA قدم تنبؤات أكثر دقة من تقنية الانحدار الخطي (GA). في الأخير، تعد الشبكات العصبية الاصطناعية أدوات بسيطة وفعالة للتنبؤ بالنشاط مضادات الالتهاب للأدوية ذات الجزيئات الحلقية.

الكلمات المفتاحية: مضادات الالتهاب ، المعايير ، التنبؤ ، الخوارزمية الجينية ، الشبكات العصبية.

Résume.
Une analyse de la relation structure - activité anti-inflammatoire QSAR a été réalisée pour une série de 177 molécules à squelettes cycliques. La technique de l'algorithme génétique (GA) a été appliquée pour la détermination des descripteurs les plus pertinents d'un total de 1538. Des modèles contenant des descripteurs physico-chimiques, qui sont en bon accord avec le mode d'action anti-inflammatoire exercée par les composés étudiés. En particulier, les paramètres physique (polarisabilité, transfert de masse et de charge) et structurale (nombre de fragments -O-, nombre d'atomes, aromaticité). Ensuite, les résultats du modèle GA ont été comparés à ceux de la technique de régression linéaire multiple RNA-MLR. Les résultats illustrent que le modèle RNA a fourni des prédictions plus précises que la technique de régression linéaire (GA). En conclusion, les RNA sont des outils simples et efficaces pour prédire l'activité anti-inflammatoire des médicaments à molécules cycliques.

Mots-clés: anti-inflammatoire, Descripteurs, prédiction, Algorithme génétique, Réseaux de neurones.

Introduction :

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

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

Les valeurs IC_{50} ont été utilisées pour exprimer l'activité thérapeutique, il représente l'efficacité d'un composé donné pour inhiber une fonction biologique ou biochimique spécifique. Les modèles de relation structure-activité (SAR) et de relation quantitative structure-activité (QSAR) assistés par ordinateur sont de plus en plus utilisés pour combler les lacunes dans les bases de données sur les activités biologiques (pharmaceutique, agrochimique, additifs alimentaires et autres industries). Ces outils fournissent ainsi un moyen d'évaluer l'activité des produits chimiques qui manquent de données expérimentales appropriées.

L'analyse expérimentale de l'effet thérapeutique au moyen de tests sur les animaux est généralement un processus long, coûteux et techniquement difficile. Pour ces raisons, les méthodes QSAR pourraient être utilisées comme solutions alternatives pour expliquer l'activité des molécules médicamenteuses, dans le but de prévoir les risques d'utilisation des médicaments sur la santé humaine sans passer par l'expérimentale.

L'objectif ciblé pour ce présent travail est d'étudier l'effet anti-inflammatoire de 177 molécules médicamenteuses appartenant a la famille des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, testé sur des rats wistar et par voie orale en utilisant les meilleurs descripteurs sélectionnés a partir de 1538 descripteurs. Les travaux décrits dans ce mémoire font l'objet de

deux grandes parties, une étude bibliographique, matériels et méthodes et partie résultats et discussion, auxquels s'ajoutent la présente introduction et une conclusion générale. Dans la partie étude bibliographique nous exposons des généralités sur les anti-inflammatoires et sur leurs utilisation. La partie expérimentale regroupe toutes les bases théoriques nécessaires pour aboutir à un modèle QSAR, en utilisant l'algorithme génétique pour l'approche RNA-MLR. Ce chapitre est donné en trois parties:(i) sélection des descripteurs pertinents, (ii) élaboration du modèle QSAR, (iii) établissement d'un modèle neuronal pour la validation du modèle par d'autres anti-inflammatoires non inclus dans la base des données. Notre objectif c'est d'explorer la relation entre les structures des anti-inflammatoires cycliques et leurs activité thérapeutique.

Synthèses bibliographiques

I.1. Définition:

L'inflammation est l'ensemble des mécanismes de protection qui aide l'organisme à se défendre contre les diverses agressions provoquées par des facteurs physicochimiques (Irradiations, brulure, traumatismes mécaniques…), des infections microbiennes (Bactériennes, virales ou parasitaire) ou liée à des éléments endogènes tels que des composés issus de la réaction immunitaire (Complexes immuns, extérieure anticorps cytotoxiques, cytokines…).
Elle a pour but d'éliminer l'agent pathogène et réparer les lésions tissulaires (**Yougbaré-Ziébrou et *al.*, 2016 ; Taïba et *al.*, 2017**).

La réponse inflammatoire se manifeste par quatre symptômes sont : la chaleur, la douleur, la rougeur et la tuméfaction. Ces symptômes sont liés aux effets des différents agents inflammatoires présents sur le site de l'agression **(Fourrier,2016 Noack, 2016; Dorsemans, 2018)**.

La neuraux inflammation correspond aux processus inflammatoires qui se produisent au sein du système nerveux central (SNC) **(Ransohoff, 2016 ; Joffre et *al.*, 2018).**

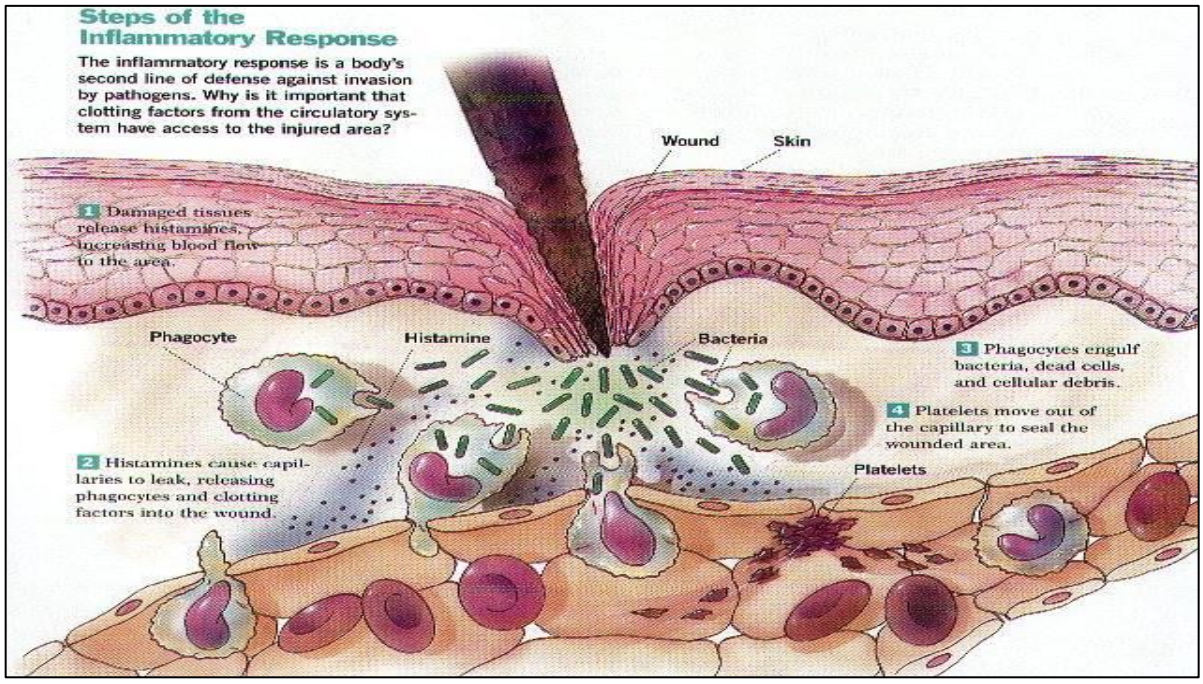


Figure.01. La réponse inflammatoire **(Busse et Flemining ,2016)**

I.2. Les causes de l'inflammation

I.2.1. L'inflammation due à des agressions physiques ou chimiques

L'inflammation peut être causée par des agressions physiques (comme la chaleur, le froid, les rayonnements ionisantes), chimiques occasionnées par des composés acides, basiques ou des toxines bactériennes **(Weill et Batteux, 2003).**

I.2.2. L'inflammation due à des agents transmissibles

L'inflammation peut être la conséquence d'une infection (en rapport avec la pénétration d'organismes vivants pathogènes tels que bactéries, virus, parasites ou champignons) **(Postiaux, 2016).**

I.2.3. L'inflammation due à des réactions immunitaires

L'inflammation peut être provoquée par une réaction immunitaire secondaire à la réintroduction dans l'organisme d'un antigène (allergie) tel qu'un antibiotique **(Duyckaerts et al., 2002).**

L'administration de l'antigène produit une réponse IgG rapide et la formation de complexes antigène-anticorps (complexes immuns) qui peuvent activer le complément **(Rosen et Geha, 2010).**

I.2.4. L'inflammation due à la nécrose tissulaire

La nécrose secondaire à l'ischémie provoque une inflammation qui se produit par exemple dans l'infarctus du myocarde, ou l'infarctus cérébral **(Duyckaerts et al., 2002).**

I.3. Les formes cliniques de l'inflammation:

L'inflammation est classée en trois catégories selon la durée et la cinétique du processus inflammatoires:

I.3.1. Inflammation aigue:

L'inflammation aigue est la réponse immédiate de l'organisme à un agent agresseur.
Sa durée varie de quelques jours à quelques semaines selon le degré de blessure (**Raghavendra et *al.*, 2015**).

Ses principales caractéristiques sont l'exsudation des liquides et protéines plasmatiques (œdème) et la migration des leucocytes (principalement des neutrophiles) des vaisseaux sanguins vers le site inflammatoire (tissu blessé) (**Raghavendra et *al.*, 2015**).

L'immunité innée va jouer un rôle dans l'élimination directe du pathogène, mais elle permet également le déclenchement de la réponse adaptative qui va aider à l'éradication du danger (**Noack et Kolopp-Sarda, 2018**).

Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante.

La réponse inflammatoire aiguë se déroule en trois phases:

I.3.1.1. La phase vasculaire:

La phase vasculaire est immédiate et liée à l'émergence des principaux symptômes qui conduisent à l'émergence à la congestion et l'œdème (**Sellal, 2009**).

Au niveau de la phase vasculaire un ensemble de réactions se produit :

- Activation des plaquettes à travers les étapes adhésion, agrégation, dé granulation qui permettent libération des factures vasoactif comme la sérotonine.
- Le recrutement et l'activation des cellules inflammatoire comme les neutrophiles et les monocytes grâce à des cytokines et des factures de croissance produits par les plaquettes.
- Activation des cellules endothéliales et des éléments du système de contact et libération de la bradykinine et la coagulation avec formation d'un caillot de fibrine.
- Activation de la fibrinolyse décomposer caillot de fibrine et production de plasmine qui activité le complément et entraîne la libération des factures chimiotactique vasoactif (complément d'anaphylatoxines C3a, C5a et de la C2-kinine).

Cette dernière permet d'entraîner des vasodilatations et des litiges de perméabilité vasculaire, ces deux réactions sont à l'origine de l'apparition d'œdèmes (**Ferhat et Mehyach, 2017**).

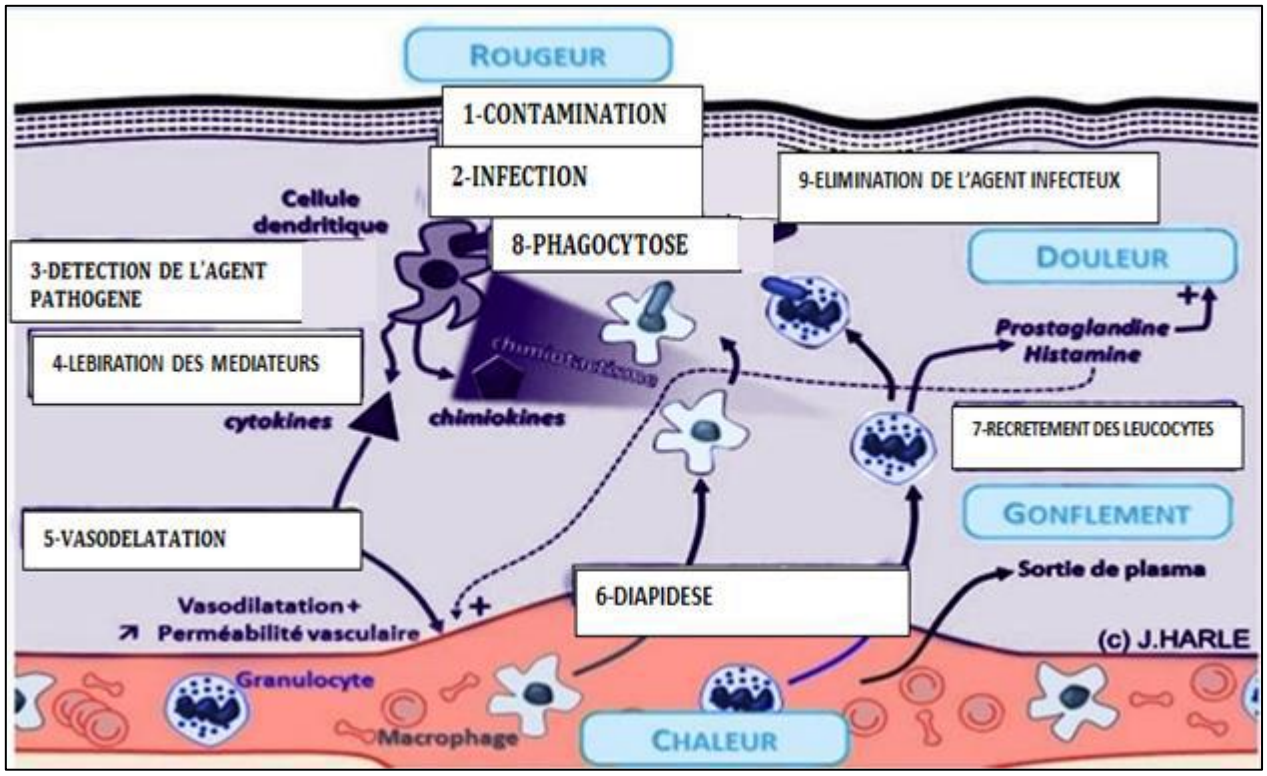


Figure.02. Déroulement de la phase vasculaire **(Ferhat et Omari, 2018)**

I.3.1.2. La phase cellulaire:

La provenance des cellules du foyer inflammatoire est issue de deux origines : le sang telque les neutrophiles ou bien le tissu lui-même comme les cellules phagocytaires (**Duyckaerts et *al.*,2002**)

A. Les cellules du sang :

Le chimiotactisme est le phénomène responsable de la migration des polynucléaires, les monocytes et les lymphocytes vers le foyer lésionnel. Les polynucléaires neutrophile sont présentes des premières heures et disparaissent après 48 heures, le temps que les monocytes macrophages deviennent abondantes. Au moment du stade subaigus et chronique les infiltrats lymphocytaires sont observés (**Duyckaerts et *al.*, 2002 ; Rousselet et *al.*, 2005**).

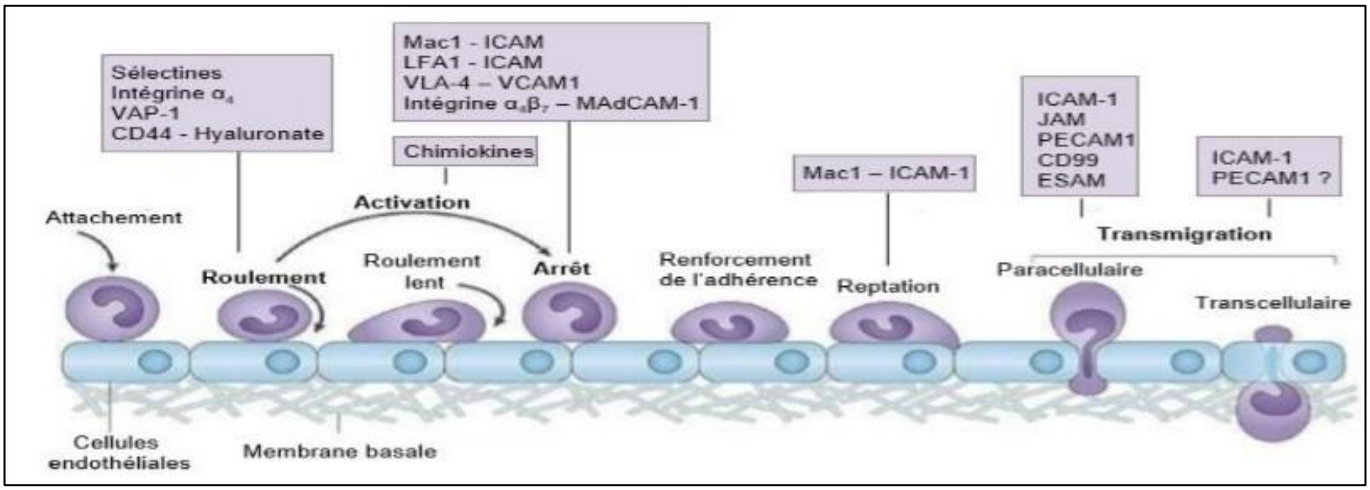


Figure.03. L'étape de la migration **(Delfortrie, 2011)**

B. Les cellules provenant du tissu:

Les histiocytes sont des macrophages résidant dans les tissus eux-mêmes (cellules de Küpffer du foie, macrophages alvéolaires du poumon, microglie du cerveau).

Les mastocytes, Contenant des granulations riches en histamine et sérotonine résident aussi dans les tissus (**Duyckaerts et *al.*, 2002**)

I.3.1.3. La phase de résolution et réparation:

Une fois l'agression maîtrisée, la réaction inflammatoire est arrêtée. Les macrophages vont nettoyer les débris cellulaires mais également sécréter des cytokines permettant la réparation du tissu par les fibroblastes (collagènes) et par les cellules endothéliales (néoangiogenèse).
Des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 vont progressivement remplacer les médiateurs inflammatoires et inhiber leur sécrétion et leur action. L'inflammation est alors en phase de résolution (**Noack et Kolopp-Sarda, 2018**).

Une fois que les cellules immunitaires ne sont plus requises sur le site inflammatoire, elles vont quitter le tissu ou bien mourir, par perte de signaux de survie ou par apoptose.
Les mécanismes de l'inflammation aiguë sont identiques quel que soit l'agent déclenchant (**Noack et Kolopp-Sarda, 2018**)

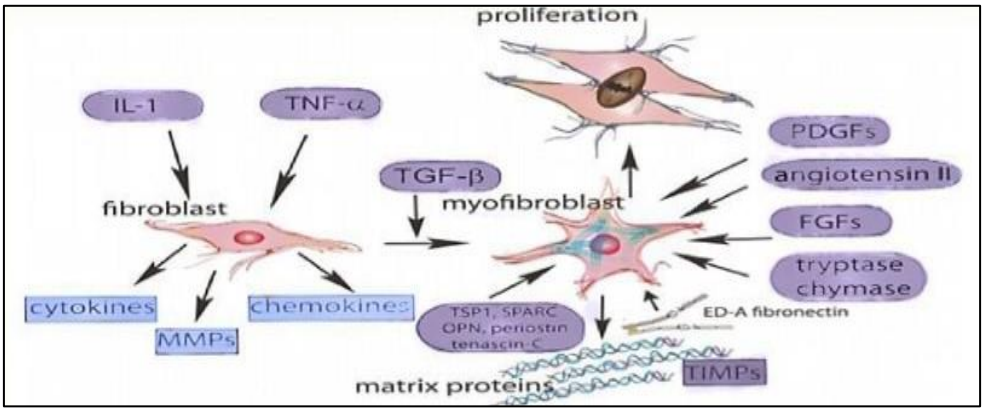


Figure.04. Activation des fibroblastes et formation d'une cicatrice **(Frangogiannis, 2017).**

I.3.2. L'inflammation subaiguë:

Elle se caractérise par la prédominance des phénomènes granulomatoses, elle apparait lorsque l'inflammation aigue est dépassée et que l'agent pathogène n'est pas éliminé, elle peut se résoudre mais passe souvent à la chronicité

I. 3.3. Inflammation chronique :

L'inflammation chronique correspond à un échec de l'inflammation aiguë et induit de nombreuses pathologies (**Noack et Kolopp-Sarda, 2018**).

Elle est caractérisée par une évolution prolongée pouvant s'étaler sur des mois voire des années, l'inflammation chronique est définie par une durée supérieure à six semaines (**Heymonet, 2013**).

Une inflammation chronique peut survenir suite :

- A un Échec dans l'élimination d'agent provoquant une inflammation aiguë : tels que les organismes infectieux qui peuvent résister aux défenses de l'hôte et rester dans le tissu pendant une période prolongée (**Pahwa et al., 2020**).
- A une exposition à un faible niveau d'un matériau irritant ou étranger particulier : qui ne peut pas être éliminé par dégradation enzymatique ou phagocytose dans le corps tel que la poussière de silice (**Pahwa et al., 2020**).
- A une maladie auto-immune : dans laquelle le système immunitaire reconnaît le composant normal du corps comme un antigène étranger et attaque le tissu sain donnant lieu à des maladies telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR) (**Pahwa et al., 2020**).
- A un défaut dans les cellules responsables de la médiation de l'inflammation : conduisant à une inflammation persistante ou récurrente, comme les troubles auto-inflammatoires (**Pahwa et al., 2020**).

A la différence de ce qui se passe dans l'inflammation aigue, les phases vasculaires et cellulaires ne se succèdent pas mais coexistent tout au long de l'évolution de cette inflammation (**Kada, 2018**).

L'infiltrat cellulaire sur le site inflammatoire perdure et contribue ainsi à l'hyperplasie et à la destruction du tissu. Le microenvironnement joue un rôle primordial dans ce processus. En effet, la production de cytokines et chimiokines va favoriser la survie et le maintien des cellules sur le site inflammatoire (**Noack et Kolopp-Sarda, 2018**).

Les mécanismes et médiateurs impliqués dans le processus de l'inflammation chroniquesont similaires dans différentes maladies inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR), le psoriasis ou encore les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) telle la maladie de Crohn (MC) (**Libby, 2007**).

Parmi ces agents communs, les cytokines représentent des facteurs primordiaux pour l'environnement cellulaire, que ce soit au niveau local mais également systémique.

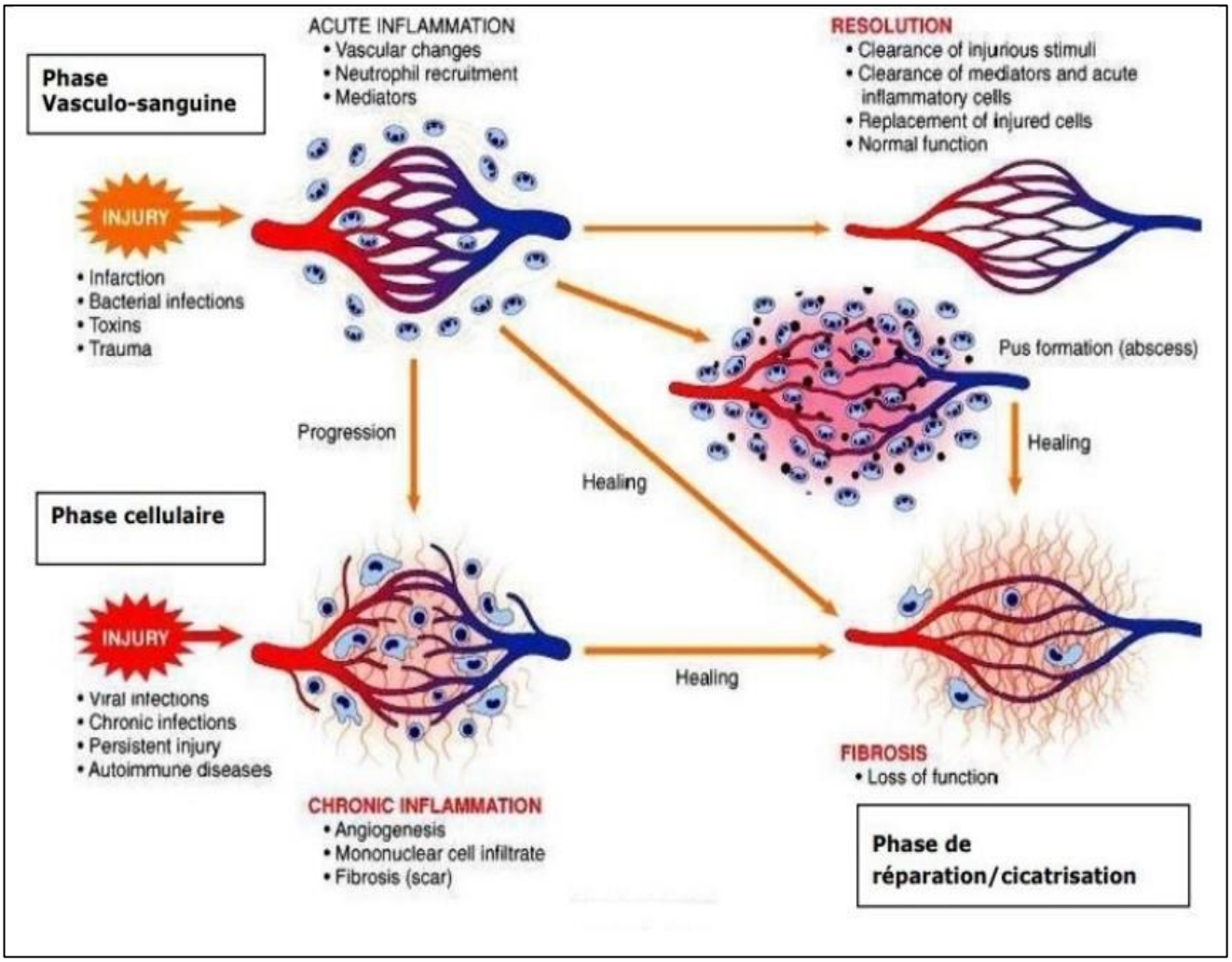


Figure.05. Un aperçu détaillé de divers causes, phases et types d'une réponse inflammatoire **(Sharma et al.,2016).**

I.4. Les inducteurs de l'inflammation

L'administration des lipopolysaccharides LPS chez l'organisme hôte (vertébrés) induit la production des cytokines pro-inflammatoires et/ou anti-inflammatoires ; qui influent son activité biologique **(Sali, 2014).**

Le modèle expérimental standard de l'inflammation aiguë, le plus utilisé est celui del'œdème de la patte induit par carragénine **(Solanki, et al., 2015).**

C'est un modèle d'inflammation bien étudié et hautement reproductible **(Vazquez, et al., 2015).**

Ce dernier est un agent puissant pour la libération de médiateurs inflammatoires et pro-inflammatoires **(Himanshu, 2015),** par une augmentation de la perméabilité vasculaire et une

infiltration cellulaire conduisant à un œdème pulmonaire résultant d'une extravasation de liquide et de protéines et d'une accumulation de leucocytes au site enflammé **(Vazquez*et al.*, 2015).**

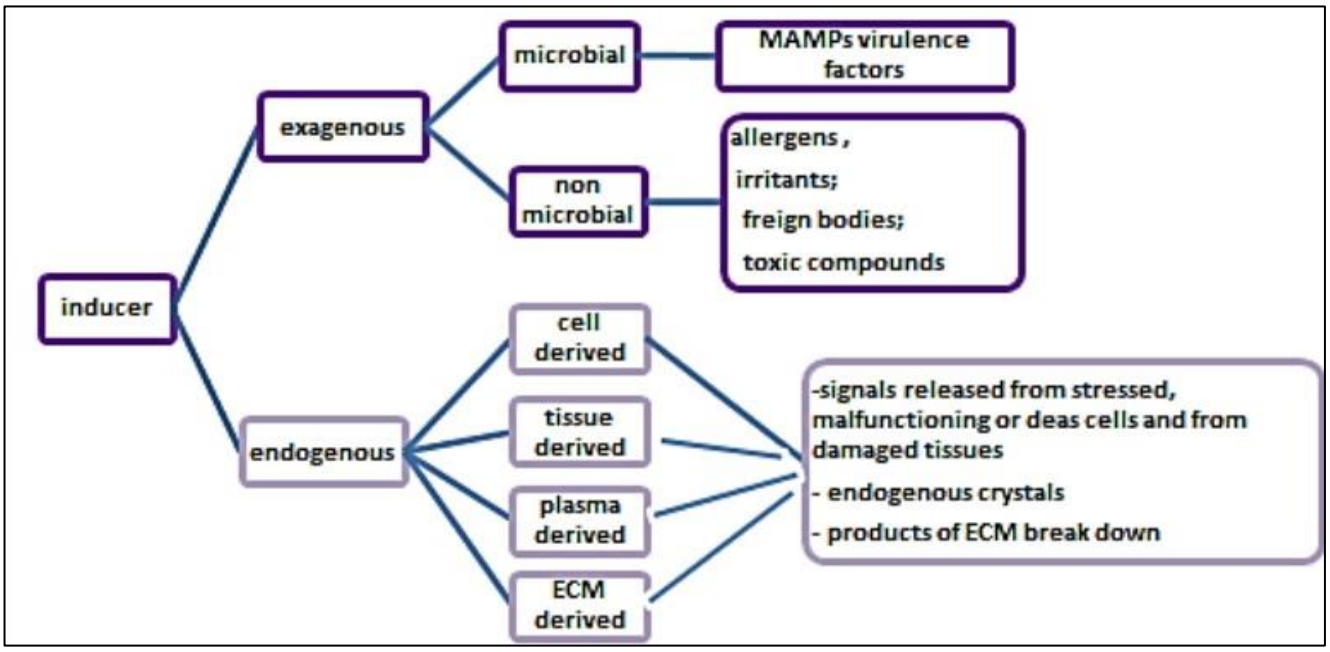


Figure.06. La voie inflammatoires **(Taga et al., 2012).**

I.5. Les cellules de l'inflammation :

Les cellules qui interviennent dans les mécanismes de l'inflammation sont à la fois des cellules circulantes qui migrent vers le tissu interstitiel et des cellules résidentes des tissus interstitiels **(Tableau 1)**

Tableau.01. Les différentes cellules intervenant dans la réaction inflammatoire **(Abbal et al., 2009).**

Cellules sanguines circulantes	Cellules résidentes tissulaires
Polynucléaires neutrophiles	Macrophages
Monocytes	Histiocytes
Polynucléaires éosinophiles	Mastocytes
Basophiles	Cellules endothéliales Fibroblastes
Plaquettes	
Lymphocytes	
Plasmocytes	

Tableau.02. Cellules de la réaction inflammatoire, leurs caractéristiques, rôles et médiateurs libérés **(Abbal et al., 2009)**

Cellule	Caractéristiques	Rôle principale	Médiateurs chimiques sécrétés
Monocyte	Les monocytes sont de grosses cellules (15 à 30um), leur membrane plasmique contient de nombreux lysosomes. Représentent 3 à 10% des globules blancs.	Elle a une fonction majoritairement phagocytaire et plus accessoirement de cellule présentatrice de l'antigène. Elle joue un rôle dans la destruction tissulaire et l'entretien du processus inflammatoire.	Cytokines (TNF-α, IL1β, IL-6, IL-12). -facteurs chimiotactiques (IL-8), PGE2, LTB4. -IL-10.
Granulocyte	Les cellules de la lignée granulaire possèdent de nombreuses granulations, elles comportent un noyau polylobé ou segmenté. Les propriétés des granules intracellulaire permettent de distinguer trois types cellulaire : les granulocytes neutrophiles, basophile, éosinophile.	Leur rôle principal c'est la phagocytose, et peuvent intervenir dans la réponse inflammatoire allergique.	Histamine Héparine Sérotonine leucotriènes (LT) prostaglandines (PG).

Macrophage	Sont issus de la différenciation des monocytes concomitante à leur passage dans les tissus. Ce sont des grosses cellules (20 à 30 µm). contient des pseudopodes.	Les macrophages assurent la phagocytose, la sécrétion des cytokines, la présentation de l'antigène.	Cytokines : IL1, IL6, TNF-α. Chimiokines : IL-8.
Mastocyte	Les mastocytes sont des cellules tissulaires de (10 à 20 µm), mononuclée, le cytoplasme contient des granules sécrétoires de tailles variables.	Cellule impliqué dans la réaction inflammatoire, les défenses antimicrobiennes et dans les manifestations allergiques.	TNF-α, l'histamine, la sérotonine, PAF (plateletactivating factor), prostaglandines, leucotriènes.
Lymphocyte	Les cellules de l'immunité spécifique, humorale et cellulaire, sont : de type B et T ou NK (pour Natural killer).	–Type T/CD3+: immunité cellulaire secrètent des cytokines –la maturation de la lignée Type B/CD20+: immunité humorale sécrètent les anticorps -Cellules NK •cytotoxique directe •élimination des cellules cibles •modulent la réponse immunitaire	-Cytokines pro-inflammatoire (IL2, IFN-γ, TNF-α). -anti-inflammatoire (IL-4, IL-5, IL-6, IL10).

Cellule endothéliale	Vaisseaux de petit et moyen calibre	Joue un rôle actif important au cours de l'inflammation. -L'état de jonction des cellules entre elles - tonus vasculaire et la vasomotricité -Elle participe aux phénomènes de réparation post-inflammatoire par la production de protéines matricielles et de différentes protéases.	

I.6. Les médiateurs chimiques de l'inflammation:

I.6.1. Les amines vasoactives:

Ces substances jouer un rôle important dans l'inflammation la réponse dès qu'ils peuvent provoquer spasme des muscles lisses, vasodilatation perméabilité **(Riccardi, 2018).**

I.6.1.1. Histamine:

Elle provient de la décarboxylation de l'histidine décarboxylase, stockées dans les granules, les mastocytes, basophiles et les plaquettes ; sa libération fait par divers mécanismes physiologiques de types immunitaire après la fixation de IgE, par les stimulé de l'inflammation aigue, des anaphylatoxines et les facteurs de libération d'histamines.

Via les quatre récepteurs exerce leur activité : H1 pour les effets vasculaires, H2 : plus important dans la sécrétion gastrique, H3 situés dans le SNC et le H4 localisé sur les cellules d'origine hématopoïétique **(Benly, 2015).**

Selon le récepteur qu'elle active, l'histamine provoque un effet : la sécrétion de suc gastrique, la contraction des muscle lisses et des artérioles, l'augmentation de la vasodilation et la perméabilité vasculaire et peut réguler une puissante cascade inflammatoire, en libérant plusieurs

médiateurs inflammatoires qui peuvent stimuler la migration de différentes cellules vers le site inflammatoire **(Thangam*et al.*, 2018).**

I.6.1. 2. Sérotonine:

Produit à partir de tryptophane en raison de tryptophane hydroxylase convertie en 5-HTP, puis convertie en sérotonine (5-HT) par décarboxylation grâce la 5-HTP décarboxylase. Produit par les cellules neuronales, les plaquettes, les lymphocytes T monocytes et les mastocytes. Dans l'inflammation connue pour son activité vasoconstrictrice **(Riccardi, 2018).**

I.6.2. Les protéines plasmatiques

I.6.2.1. Système kallicréine-kinine:

Ce système peptidique complexe comprenant kallicréines sont des sérine protéase regroupement en deux types kallicréines plasmatique KP et kallicréines tissulaire KT enzyme activatrice de leur substrat kininogène qui sont des glycoprotéines regroupé en deux types selon le poids moléculaire PM kininogène à haut poids moléculaire KHPM et kininogène à bas poids moléculaire KBHM sont précurseur de 3éme composant appelé kinines des polypeptide vasoactives principalement le bradykinine et kallidine en activant les récepteur B1 (RB1) ,R2 (RB2) **(Desposito, 2015).**

Le Récepteur bradykinines RB2 est impliqué dans l'inflammation aiguë, notamment la perméabilité vasculaire, la constriction des veines, la dilatation des artères et la douleur, le bradykinine lié à se récepteur stimule la maturation des dendritique et la sécrétion de IL12. En revanche, RB1 a un effet pro-inflammatoire en favorisant le recrutement des leucocytes, l'œdème et la douleur et impliqués dans l'inflammation aigue **(Rhaleb, 2011).**

Le PK synthétisé sous forme précurseur prékallicréines activé en PK par facteur de coagulation XII ou par KHPM libéré le bradykinine, le kinines sont rapidement dégradé parles kininas qui sont des amines carboxyle et endopeptidase ce qui rendant leur demi vie courte **(Desposito, 2015).**

I.6.2.2. Protéines de coagulation :

▪***Facteur XII :*** Nommé le facteur hagemane, ont des rôles important lesquelles dans l'activation de système kallicréine-kinine en active le prékallicréines, l'activation de le complément, la fibrinolyse et la coagulation **(Caen et Wu, 2010).**

▪***Thrombine :*** Est une molécule multifonctionnelle, ont un rôle principale dans la coagulation par la transformation de fibrinogène en fibrine. En plus induites des activités pro-inflammatoire par

l'activation plaquettaire, l'activation des cellules endothéliales et les leucocytes pour augment la libération des médiateurs, ainsi l'augmentation de l'adhésion et le chimiotaxie de leucocytes. Ces fonction est exercés via les récepteurs activées par la protéase (PAR) (**Margetic, 2012).**

▪***La fibrine et leur produit de dégradation PDF :*** La fibrine, le fibrinogène et le produit de dégradation de fibrine, ont une activité régulatrice de l'inflammation en affectant la migration des leucocytes et la production de cytokines **(Jennewein, 2011).**

I.6.2.3. Les protéines de complément:

Activités des produits de l'activation du complément :

▪**C2b**: est une prokinine clivée par la plasmine pour produire des kinines, augmente la perméabilité des veinules ce qui conduit à la contraction des CE, ensuit la former de trous dans la paroi vasculaire qui permet le passage du liquide de l'espace vasculaire. qui se termine par la formation d'un œdème **(Rosen, 2010).**

▪**C3b :**l'activité biologique opsonine, fixé sur l'agent pathogène et favorise la phagocytose,parce que les phagocyte ont des récepteurs de C3b.

▪**C3a, C4a et C5a** : sont des anaphylatoxines provoquent l'augmentation de laperméabilité vasculaire, la contraction des muscles lises, l'agrégation des granulocytes etla dégranulation des basophiles et les mastocytes **(Boeynaems, 2001).**

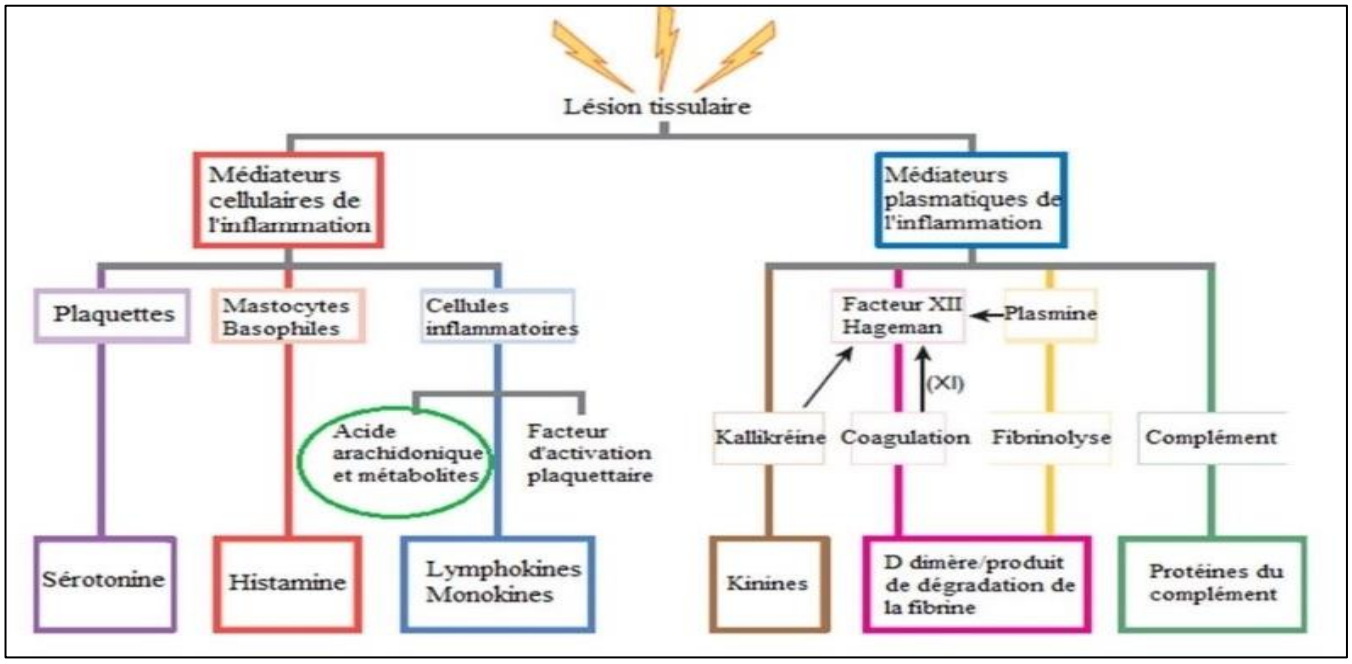


Figure.07. Les médiateurs de l'inflammation **(Lakhani et al .2009)**

I.6.3. Les dérivés des acides arachidonique:

Sous l'action de PLA2 les phospholipides membranaires libérés l'acide arachidonique, ce

dernier métabolisé sur deux voies la voies cyclooxygénase et la voies 5-lipooxygénase **(Hanna et Hafez, 2018).**

I.6.3.1. La voie de cyclooxygénase:

il y a deux iso forme principales COX1 et COX2, métabolisme les acides arachidonique en endoperoxyde cyclique, prostaglandines G2 PGG2 et convertit la PGG2 enPGH2 ; le PGH2 lui-même métabolisé en suit en Cinque molécules bioactif ; quatre PG :F2α, E2 D2 et I2 **(Nørregaard et *al*., 2015).**

Sont des agents vasodilatateur et responsable a L'induction de la fièvre, la douleur et l'œdème et l'inhibition d'agrégation plaquettaire ; et la cinquième ThromboxaneTXA2 qui sont agent vasoconstriction et l'agrégation plaquettaire **(Kumar, 2013).**

I.6.3.2. La voie 5-lipooxygénase:

Sont des enzymes sont une famille d'enzymes contenant du fer non humique oxydé au cour de la réaction en Fe3+ ; catalysent la désoxygénation des acides gras poly insaturées AGPIs libre ou estérifie dans les phospholipides **(Sun *et al*., 2019).**

Le 5-lox catalyse la biosynthèse des leucotriènes LT convertit en L'acide 5-hydroxy peroxy eicosatétraénoïque 5-HPET, soit réduit par la glutathion peroxydase, soit convertit par déshydratation en LTA4(LTA4). Ce dernier rapidement transformé en LTB4 etLTC4 selon les deux voies enzymatique la voie de la LTA4 hydroxylase et la voie LTC4synthase.
En suit la LTC4 convertit en LTD4 par gamma-glutanyl transférase ; Le métabolite final, le LTE (LTE) est obtenu par perte de la glycine sous l'action d'une dipeptidase **(joshi etpratico, 2015).** LTB4, LTC4 et LTD4 appelée les cystéinyl leucotréinyl (cys LT) sont des médiateur multifonctionnel, agir via les récepteurs leucotréinyl (cysLT1R ET cysLT2R) pour régule l'activité des cellules immunitaire et la libération de leur médiateur **(thompson*et al*., 2017)**.

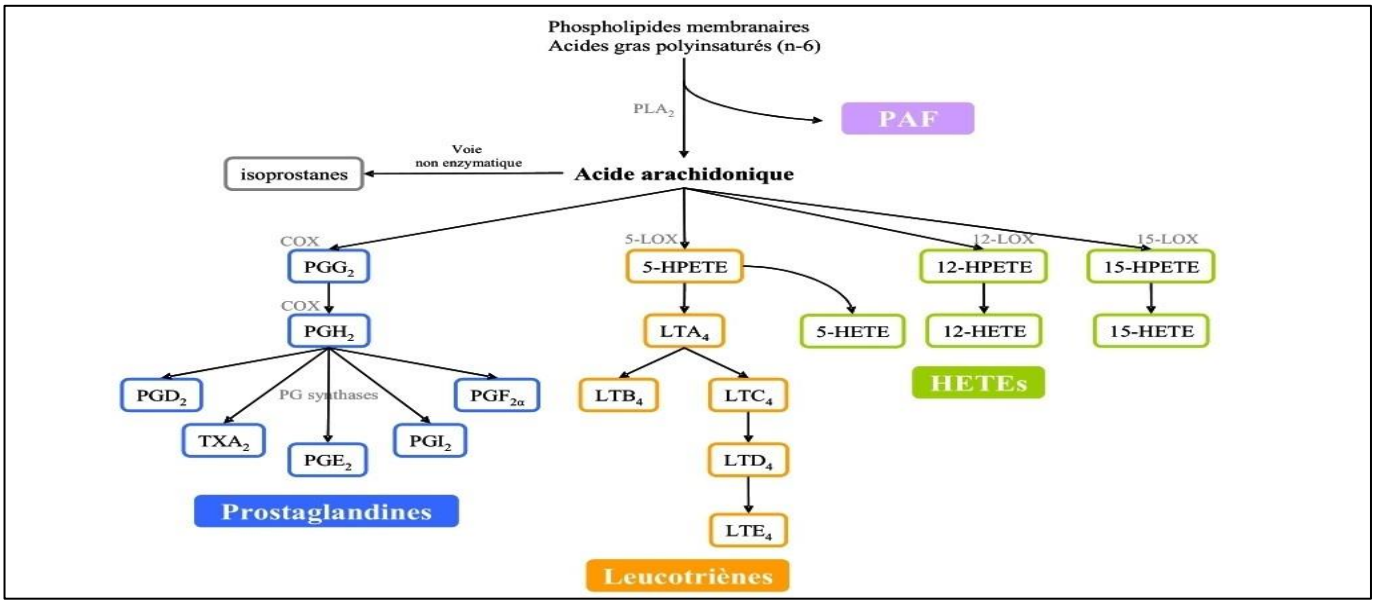


Figure.08. Voies métaboliques des différents médiateurs lipidiques **(d'aprèsShimizu, 2009)**

I.7. Les pathologies de l'inflammation

Les maladies inflammatoires sont un groupe de troubles cliniques qui sont caractérisés par des réponses inflammatoires anormales (une inflammation chronique) comme une caractéristique majeure (**Afsar, 2011**).

Cette inflammation conduit au développement de plusieurs maladies humaines telles que le cancer, le diabète, les maladies cardiovasculaires, l'athérosclérose, les maladies pulmonaires, l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde, l'ostéoporose, les maladies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer, et les maladies intestinales inflammatoires (**Kada, 2018**).

Les maladies inflammatoires peuvent être classées en deux catégories:

- ***Les maladies auto-inflammatoires*** qui sont très rares et qui touchent essentiellement les enfants : Ces maladies, parfois associées à un dysfonctionnement génétique, sont la conséquence d'un excès de production de substances inflammatoires.
- ***Les maladies auto-immunes avec des maladies auto-immunes systémiques, avec des atteintes de plusieurs organes*** comme dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde et ***les maladies auto-immunes spécifiques qui vont atteindre un seul organe*** comme le diabète de type 1.

Les cytokines pro-inflammatoires sont largement impliquées dans ces pathologies en amplifiant la réaction inflammatoire via la néo-vascularisation, l'hyper-prolifération cellulaire et la dégradation tissulaire (**Noack et Kolopp-Sarda, 2018**).

La production de cytokines et de chimiokines favorise le maintien des cellules inflammatoires sur le site inflammatoire dans différents maladies chroniques telles que la polyarthryterhumatoide, le psoriasis et les maladies chroniques de l'intestin (**Kada, 2018**).

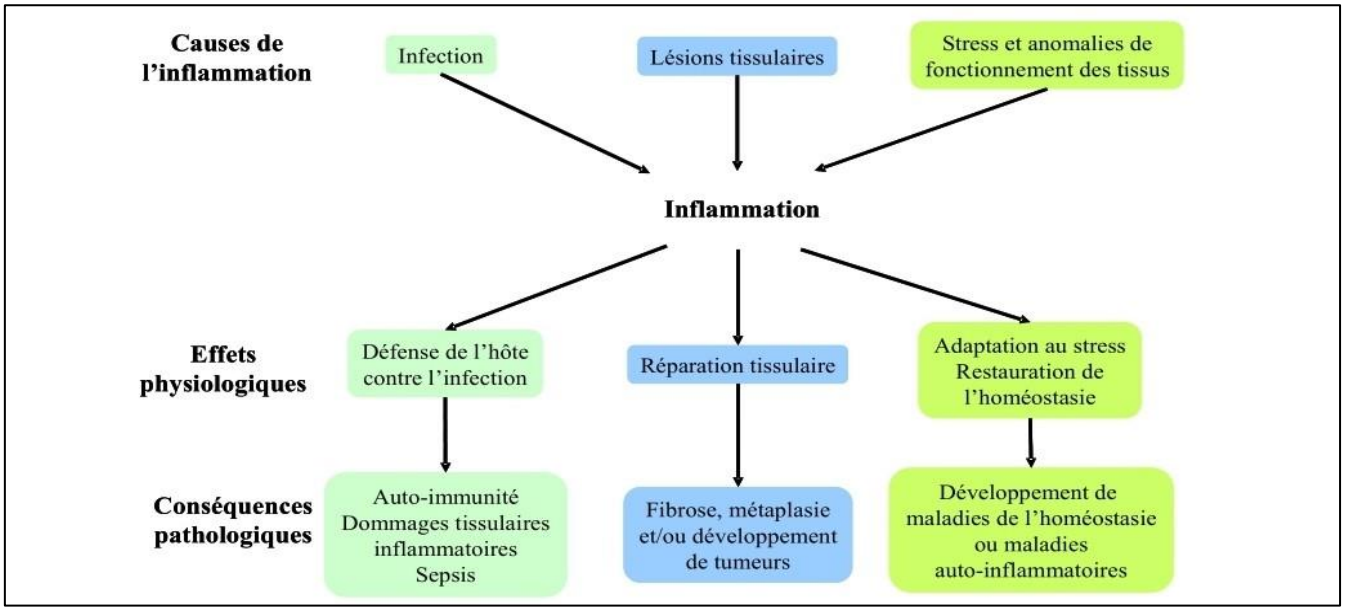


Figure.09. Causes, réponses physiologiques et conséquences pathologiques de l'inflammation (**Medzhitov, 2008).**

Tableau.03. Exemples de maladies liées à l'inflammation **(Ferradji, 2011).**

Désordres dans lesquelles le rôle pathogénique principal revient à l'inflammation	
Asthme	**Polyarthrite rhumatoïde**
Artériosclérose	**Arthrose**
Goutte	**Thyroïdite d'Hashimoto**
Maladie d'Alzheimer Lupus érythémateux disséminé	
Eczéma Maladie de Crohn	
Maladies d'origine infectieux dans les quelle l'inflammation contribue dans lapathologie	
Hépatite C Tuberculose	
Tuberculose Dysenterie bactérienne	
Maladies d'origines divers dans lesquelles la fibrose poste inflammatoire est la cause	
Principale de la pathologie	
Fibrose pulmonaire idiopathique Bilharziose	
Cirrhose hépatique poste virale Rejet d'allogreffe chronique	
ou alcoolique	

Π.1. Généralités:

La thérapeutique anti-inflammatoire est destinée à contrôler l'excès de réaction aspécifique des tissus et à éviter la transformation de la phase aiguë de l'inflammation en phase chronique (**Muster, 2005**).

Elle est généralement menée par des molécules de synthèses du type anti-inflammatoire non stéroïdien ou stéroïdien (Corticoïdes). Ce sont des médicaments largement utilisés mais dont les effets secondaires sont parfois graves, en particulier la toxicité sur le système rénal et digestif (Irritations digestives pouvant aller jusqu'à l'ulcération gastrique) (**Trabsa, 2015**).

Π.2. Définition des médicaments anti-inflammatoires:

Les médicaments anti-inflammatoires sont des médicaments utilisés dans le traitement local ou général de l'inflammation. Ce sont des médicaments symptomatiques, qui n'agissent pas sur l'étiologie de l'inflammation, ils sont indiqués quand ce processus physiologique devient gênant, notamment à cause de la douleur qu'il provoque (**Moussaoui A, Dahman M., 2012**).

Π.3. Les grands groupes des anti-inflammatoires:

Π.3.1. Les anti-inflammatoires non - stéroïdiens (AINS):

Π.3.1.1.Définition

Les AINS, à la différence des glucocorticoïdes, regroupent différentes classes chimiques de synthèse de structure non stéroïdienne (**Muster, 2005**).

Ce sont des médicaments symptomatiques capables de s'opposer au processus inflammatoire, quelle qu'en soit la cause (Mécanisme, chimique, infectieuse, immunologique) et ils sont très efficaces pour la douleur et l'inflammation.

En raison de leurs propriétés, cette classe thérapeutique est l'une des plus utilisées dans le monde (4,5% de la consommation médicamenteuse des pays industrialisé) (**Taïba et *al.*, 2017**).

Cependant, ils sont connus pour de multiples effets indésirables, notamment des saignements gastro-intestinaux, des effets secondaires cardiovasculaires et néphrotoxiques (**Wongrakpanich et *al.*, 2018**).

Π.3.1.2. Classification:

Π.3.1.2.1.Classification selon la structure chimique

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des acides faibles liposolubles, selon leur noyau chimique de base, sont répartis en 7 groupes: salicylés, indoliques, fénamates, arylcarboxyliques, enoliques, sulfonanilides et coxibs **(Cohen Y, Jacquot C.2008).**

II.3.1.2.2. Classification selon le risque lié à leur utilisation

Selon le niveau de risque lié à leur utilisation, les AINS peuvent être classés en 3 situations administratives :

* **Liste I:** présentent des risques plus importants, avec une demi-vie longue et des indications limitées

* **Liste II:** présentent des risques acceptables

* **Hors liste:** semblent présenter un risque suffisamment limité et contrôlable pour pouvoir être utilisés sans prescription médicale par exemple : les salicylés et certains AINS à dose antalgique (Ibuprofène et kétoprofène) (**Lechat,2006).**

II.3.1.2.3. Classification selon leur sélectivité

Un ratio COX-1/COX-2 est défini pour chaque AINS pour comparer leur activité inhibitrice relative sur la COX-1 et la COX-2.COX-1/COX-2 = **IC_{50}** COX-1/ **IC_{50}** COX-2Avec:

* **IC_{50}** COX-1 = Concentration d'AINS inhibant 50% de l'activité enzymatique de la COX-1

* **IC_{50}** COX-2= Concentration d'AINS inhibant 50% de l'activité enzymatique de la COX-2

Les AINS sont classés selon leur sélectivité en 4 groupes:

* Les inhibiteurs non sélectifs : inhibition des deux COX aux posologies usuelles, Aspirine et AINS classiques aux doses thérapeutiques ;

* Les inhibiteurs sélectifs de la COX-1 : uniquement l'aspirine à faible dose;

* Les inhibiteurs préférentiels de la COX-2 : inhibent préférentiellement à dose faible la COX-2, mais perdent leur sélectivité à plus forte dose et inhibent aussi la COX-1:Nimésulide® et Méloxicam.

* Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2: les COXIBS. (**Grandin M.2013 Tréchot P, Jouzeau)**

II.3.1.2.4. Classification selon la demi-vie

* AINS à demi-vie courte (<6 heures): Ibuprofène, kétoprofène, Acide Niflumique, Furbiprofène, Fénoprofène, Diclofénac, Nimésulide

* AINS à demi-vie intermédiaire (entre 6 et 24h) : Sulindac, Naproxène, Méloxicam ;

* AINS à demi-vie longue (>24 heures) : Phénylbutazone, Piroxicam**.** (**Monassier L.2013)**

II.3.1.3. Mécanisme d'action

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens présentent un mécanisme d'action commun. Eninhibant les cyclo-oxygénase, entraînent une diminution de la production des prostaglandines, de la prostacycline et du thromboxane.

➢ Il existe 4 modes d'inhibition de la cyclo-oxygénase:

* **Une inhibition compétitive réversible:** l'AINS se fixent dans le site catalytique de la COX en empêchant ainsi la liaison de son substrat naturel (l'acide arachidonique)

* **Une inhibition irréversible:** l'inhibition enzymatique est définitive, une nouvelle synthèse de protéines est nécessaire pour que l'activité enzymatique réapparaisse

* **Une inhibition compétitive réversible dont l'activité est liée à la capture des radicaux libre:** la COX est couplée à une péroxydase pour former la PGH2 (plaque tournante de la synthèse des prostaglandines, du thromboxane et de la prostacycline).

Cette réaction nécessite la présence de radicaux libre, en présence des capteurs de radicaux libres (AINS dérivés phénoliques), la réaction enzymatique est bloquée

* **Une inhibition irréversible par l'acétylation d'un résidu sérine:** l'acide acétylsalicylique est un inhibiteur irréversible de l'activité de la COX par une acétylation permanente du résidu sérine en position 530 (Ser-530) pour la COX-1, et en position 516(Ser-516) pour la COX-2, prévient ainsi l'accès de l'AA au site catalytique des COX.

Alors que l'acide salicylique : produit de la désacétylation hépatique de l'aspirine, est un inhibiteur réversible des COX. (**Monassier L.2013)**

➢ Les AINS inhibent tous l'activité des COX mais avec une sélectivité COX-1/ COX-2 différente :

* **Les AINS non sélectifs :** bloquent l'entrée du site actif de la COX-1 et la COX-2 en se liant via leur groupement carboxyle à un résidu arginine en position 120 (Arg-120) des COX, empêchant ainsi l'AA d'atteindre le site catalytique de l'enzyme .**(Maison P.2005)**

* **Les AINS inhibant préférentiellement ou sélectivement la COX-2** : une poche annexe existant dans le site catalytique de la COX-2, par la présence du résidu valine en position 523 au lieu du résidu isoleucine plus volumineux à la même position dans la COX-1.

Les coxibs pénètrent dans le site actif de la COX-2 mais ne réagissent pas avec l'Arg-120.

Elles se lient par leur groupement phényl-sulfonamide à cette poche latérale de manière

lente, irréversible et temps-dépendante, empêchant l'AA d'atteindre le site catalytique de l'enzyme**. (Girgis H K.2012**)

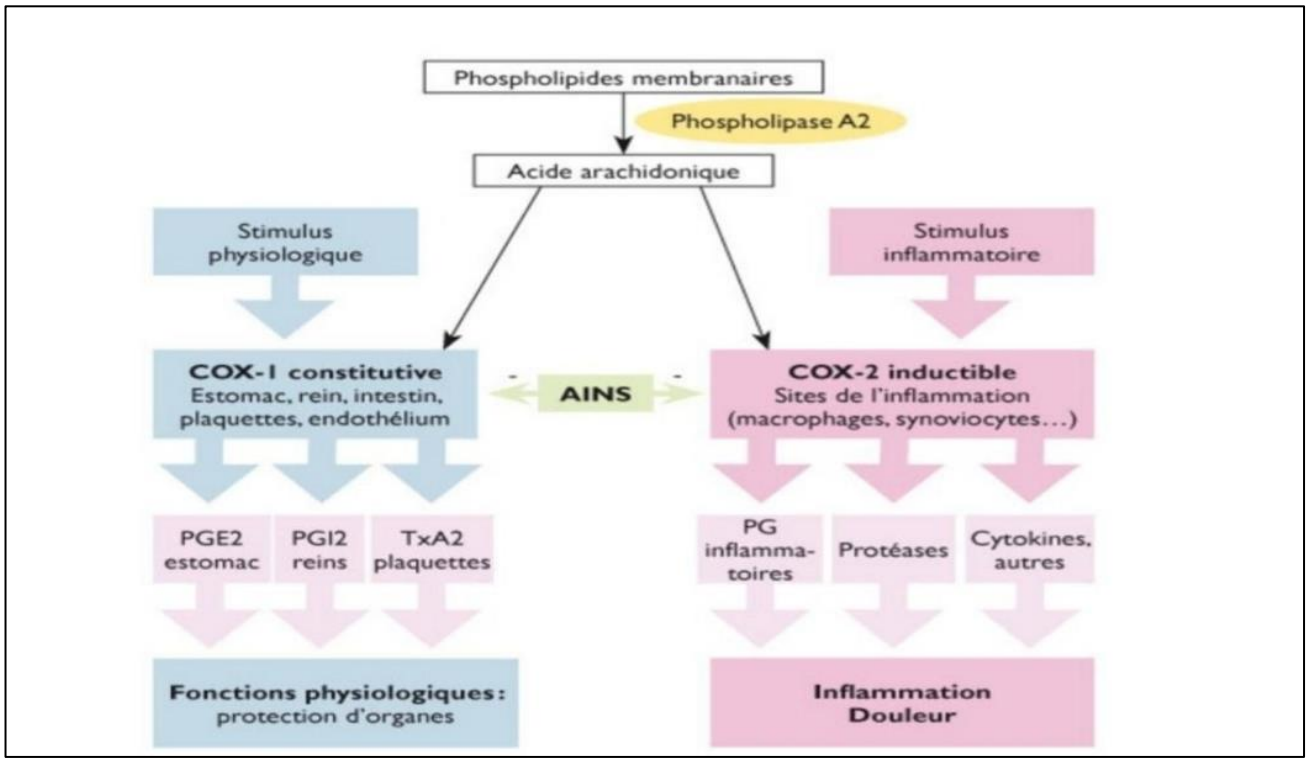


Figure.10. Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens **(Mansour, 2015)**

II.3.1.4. Propriétés pharmacologiques:

L'ensemble des effets pharmacologiques des AINS sont la conséquence de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et vont donc à l'inverse des actions de ces substances.
(Faure S.2009)

II.3.1.4.1. Action antalgique

Les prostaglandines E2 déclenchent un influx douloureux en sensibilisant les nocicepteurs périphériques à l'action des substances algogènes (Bradykinine, IL-1…) libérées lors de l'inflammation.

L'inhibition de la synthèse de ces prostaglandines par les AINS conduit à une diminution, voire à une suppression de la douleur d'intensité faible à modérée, lorsqu'ils sont utilisés à des doses relativement inférieures à des doses anti-inflammatoires.(**Langlade A, Bonnet F.1997)**

II.3.1.4.2. Action anti-inflammatoire

L'action anti-inflammatoire porte principalement sur la composante vasculaire de la réaction inflammatoire, responsable de la classique tétrade : œdème, douleur, rougeur, chaleur.

Cette action requiert généralement à des posologies d'AINS plus élevées que celles nécessaires dans les autres variétés de douleurs ou dans la fièvre**. (Collège Français des Enseignants de Rhumatologie.2011**)

II.3.1.4.3. Action antipyrétique

Les pyrogènes provoquent la libération d'IL-1 par les macrophages, ce qui induit la formation des prostaglandines E2 dans l'hypothalamus, provoquant ainsi l'augmentation de la température corporelle. L'inhibition de la formation de ces médiateurs par les AINS, abaisse le seuil du thermostat hypothalamique et permet le retour à la normale de la température corporelle. **(Titier K, et al.2006)**

II.3.1.4.4. Action antiagrégant

Tous les AINS anti COX-1 interfèrent avec les fonctions plaquettaires par l'inhibition de la cyclo-oxygénase plaquettaire, ce qui inhibe la formation de la TXA2 (pro-agrégante). Cependant, les anti COX-2 sélectifs présenteraient moins d'interférences. (**Faure S.2009)**

II.3.1.5. Pharmacocinétique:

II.3.1.5.1. Absorption

Les AINS sont des acides faibles lipophiles, leur absorption est rapide et quasi complète. L'alimentation n'affecte pas habituellement la biodisponibilité

II.3.1.5.2. Distribution

Dans le plasma, 95% des AINS existent sous forme liée de façon réversible à l'albumine. Ils interférent avec d'autres médicaments acides faibles, en se fixant sur les mêmes sites protéiques.

Les AINS franchissent le placenta, la barrière hémato-encéphalique et passent dans le lait maternel.

II.3.1.5.3. Métabolisme

Pour la majorité des AINS, il existe un métabolisme hépatique aboutissant à la formation de métabolites inactifs à l'exception de ces deux:

* La phénylbutazone est transformée en oxyphenbutazone qui possède une activité anti inflammatoire.

* Le Sulindac est un pro-médicament, se métabolise en produit actif au niveau du foie.

II.3.1.5.4. Elimination

Les AINS sont principalement éliminés par les reins sous forme des métabolites actifs et des métabolites inactifs. Cependant, certains possèdent une élimination biliaire avec ou sans un cycle entéro-hépatique **(Maison P.2005).(Grandin M.2013)**

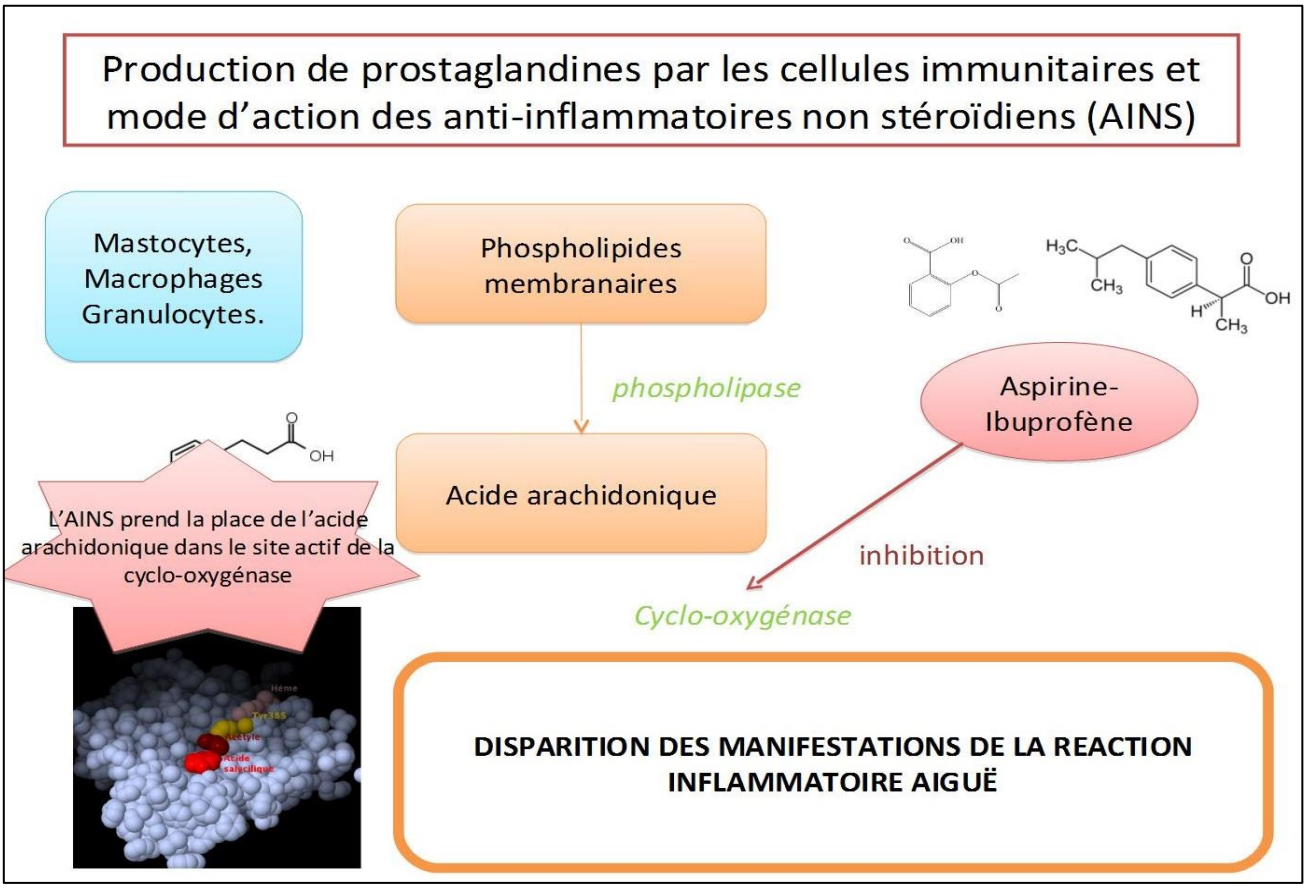


Figure.11. Les mécanismes anti-inflammatoires non stéroïdiens **(Fialip, 2002)**

II.3.1.6. Effets indésirables:

II.3.1.6.1. Atteinte digestive

Les prostaglandines protègent la muqueuse gastro-intestinale par la production du mucus, la régulation de l'acidité et de la vascularisation locale. **(Doucet J.2001)**

Les AINS en s'opposant à l'action des prostaglandines peuvent provoquer selon l'état physiopathologique de l'individu : des gastralgies, des nausées, des dyspepsies, un ulcère gastroduodénal avec ou sans présence de saignements ou de perforations. (**Bannwarth B.2005)**

II.3.1.6.2. Atteinte rénale

Les prostaglandines interviennent dans la régulation du flux sanguin rénal et la filtration glomérulaire.

L'inhibition de l'action des prostaglandines par les AINS, s'oppose à ces mécanismes en favorisant l'installation d'une insuffisance rénale aigue, en particulier en cas d'antécédent d'hypovolémie et chez les personnes âgées ou traitées par un diurétique.(**Doucet J.2001)**

Les AINS perturbent aussi l'équilibre hydro-électrolytique ; une rétention hydro-sodée qui se traduit par une augmentation de la pression artérielle, l'apparition d'œdème des membres inférieurs et la décompensation d'une insuffisance cardiaque congestive. (**Bannwarth B.2005)**

II.3.1.6.3. Atteinte hématologique

Les AINS inhibiteurs de la COX-1 plaquettaire perturbent les tests d'agrégation plaquettaire. Mais seulement l'aspirine à faible dose allonge le temps de saignement.

L'action anti-thrombotique de l'aspirine, ne dispense pas de la co-administration d'un AINS classique avec l'aspirine à faible dose si le terrain cardiovasculaire du malade l'impose. **(Bannwarth B.2005)**

II.3.1.6.4. Atteinte cardiovasculaire

Les coxibs accroissent le risque d'accidents cardiovasculaires par l'augmentation de la pression artérielle systolique, en induisant un déséquilibre de la balance TXA2/PGI2 chez les patients présentant des antécédents cardiovasculaires récents. Alors que les AINS non sélectifs, présenteraient ce risque à des posologies élevées et lors d'utilisation à long terme. **(Collège Français des Enseignants de Rhumatologie, 2011**)

II.3.1.6.5. Autres effets

a. Le syndrome de Fernand Widal

Ce syndrome se manifeste par un asthme, une rhinite et une polypose naso-sinusienne, il est dû à une hyperactivité de la voie de la lipooxygénase, donc une surproduction des leucotriènes pulmonaires lors de l'inhibition de la voie de la cyclooxygénase avec les AINS.(**Monassier L, 2013)**

b. Syndrome de Reye

Se caractérise par une encéphalopathie associée à une dégénérescence hépatique survenant suite à l'administration de l'aspirine chez un enfant atteint d'une pathologie virale **. (Faure S.2009)**

II.3.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS):

II.3.2.1. Définition

Couramment appelée les glucocorticoïdes sont des hormones stéroïdiens, synthétisée par la glande surrénale. Les médicaments GC conservant la structure et pharmacologie des hormones cortisol endogènes, ont plusieurs actions telles que l'action anti-inflammatoires immunosuppresseurs antiprolifératifs et vasoconstricteurs.

Ils sont utilisés en cas d'insuffisance corticosurrénale et l'hyperplasie congénitale des surrénale **(Yasir*et al.*, 2020).**

II.3.2.2. La structure moléculaire

Les structures moléculaires des GC est similaires. L'administration de prednisone inactive transformée en prednisone active, la seule différence entre la méthylprednisolone est la simple substitution du méthyle.

La bêtaméthasone est déxaméthasone sont des isomères optiques qui ne différentes que dans direction méthyle indiquée (par similaires et peut être utilisée) par l'astérisque, la triamcinolone à une structure similaire et peut être utilisée comme préparation à action prolongée en ajoutant un groupe à absorbtion lent telle que acétate pour obtenue d'autre produits similaires aux préparations à action prolongée**. (Becker, 2013).**

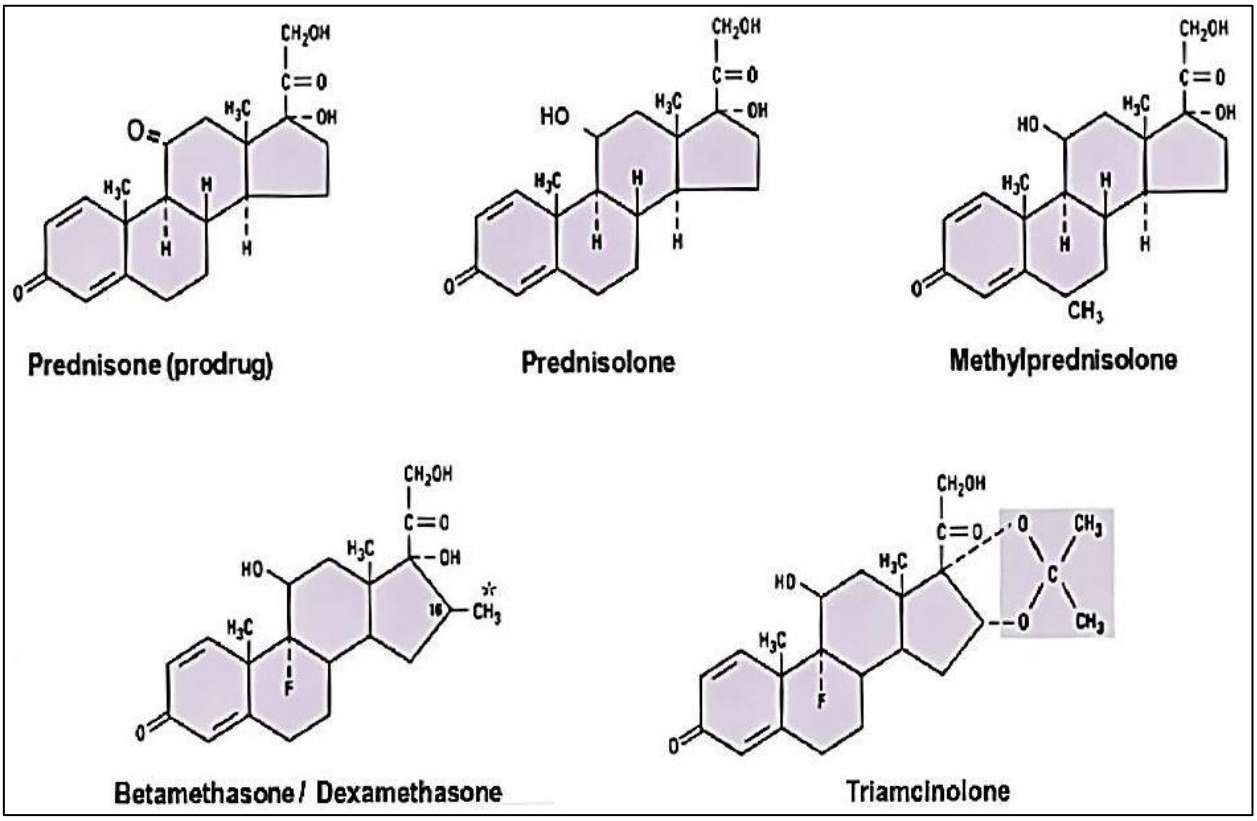


Figure.12. Structure chimique des GC **(Becker, 2013).**

Π.3.2.3. Propriété physico-chimique

Ces stéroïdes de synthèse se présentent sous forme de poudres cristallines blanches et inodores.

Ces molécules sont toutes très peu hydrosolubles, moyennement solubles dans les alcools et relativement solubles dans les solvants organiques. **(Bastiane, 2015)**

Π.3.2.4. Pharmacocinétique:

Π.3.2.4.1. Absorption

Quelle que soit la voie d'administration (orale, cutanée, muqueuse, oculaire) l'absorbtion est bonne, l'absorbtion intramusculaires peut être rapide ou lent. **(Belmin*et al.*, 2016)**

L'absorbtion des GC dépendant la forme libre ou lie, les GC libres sont liposolubles utilisées dans des comprimés ou lié sous formes aster ou de sels. Les ester liposolubles pour l'administration orale et intramusculaires, intra lésionnelle, intra articulaire (exemple acétate de DXN). Les sels sont généralement hydrosolubles pour administration intraveineuse exemple le déxaméthasone. La plupart des corticoïdes oraux, qu'ils soient libres, ester ou sels, peuvent être facilement absorbés en 30 min environ. **(Firestein*et al.*, 2020)**

Tableau.04. Principaux corticostéroïdes utilisés contre inflammation **(Nicolaides*et al.*, 2018)**

Glucocorticoïdes	Dose équivalente (mg)	Puissance glucocorticoïde	Suppression HPA	Puissance minéral corticoïde	Demi-vie plasmatique (min)	Demi-vie biologique (h)
Cortisol	20,0	1.0	1.0	1.0	90	8-12
Cortisone	25,0	0,8	0,8	80-118	8-12	
Prednisone	5,0	4.0	4.0	0,3	60	18-36
Prednisolone	5,0	5,0	0,3	115-200	18-36	
Triamcinolone	4.0	5,0	4.0	0	30	18-36
Méthylprednisolone	4.0	5,0	4.0	0	180	18-36
Déxaméthasone	0,75	30	17	0	200	36-54
Bêtaméthasone	0,6	25-40	0	300	36-54	
Fludrocortisone	2.0	dix	12,0	250	200	18-36

II.3.2.4.2. Distribution

Les GC se lient aux protéines sériques transcortine avec haut affinité et l'albumine par affinité faible, MTP et la DXN se lié principalement à l'albumine **(Becker, 2016)** Après 2heures le prednisone atteint le pic de CP.

Concernant la distribution, la majorité des GC sont rapidement distribuées du sang vers les muscles, foie, la peau, intestins et les reins, il passe dans placenta et le lait maternel. **(Gupta et Singh-Radcliff, 2013)**

II.3.2.4.3. Métabolisme

La métabolisme des GC principalement hépatique, par les réactions des oxydation réduction et la conjugaison en des métabolites inactive pour l'élimination **(Firestein*et al.*, 2020)**.

Il existe deux types d'enzymes 11-bêta-HSD dans le corps impliquent dans le métabolisme de ces médicaments, la 11bêta-HSD-1 une réductase principale pour convertir le prednisone inactive en prednisolone active. La 11bêta HDS-2 agit comme réductase et transformer la prednisolone en prednisone. Le *cytochrome P450 (cyp) 3A4* aussi essentiel dans la phase I de métabolisme **(Schijvens*et al.*, 2018).**

Le DXN ne change pas par le 11bêtaHDS 2 contrairement de l'hydrocortisone (**Hindmarsh et Geertsma, 2017)**, Il métabolisé parle cytochrome 3A4. Le méthyle prednisolone et fludrocortisone sont métabolisés en des composés inactifs.

La cortisone synthétique enzymatiquement réduit en dérivé 11-B-HSD avant d'être activé biologiquement. **(Gupta et Singh-Radcliff, 2013)**

II.3.2.4.5. Elimination

Les métabolites de glucocorticoïdes et la petite fraction non métabolisés tous sontéliminées par voie rénale **(Firestein*et al.*, 2020).**

II.3.2.5. Pharmacodynamie:

*** Les récepteurs des glucocorticoïdes GR:**

Appartenant à la famille des récepteurs nucléaires, est sont des facteurs de transcriptions contrôlées par un ligand, présentant dans le cytoplasme et régule la transcription des gènes cibles par GC dans le noyau, les GR sont des protéines modulaires de5 à 6 régions : la région A/B ou N-terminale(NTD), la région C et E ou le domaine DBD, région HR et la région LBD(C-terminale) **(Kino, 2017).**

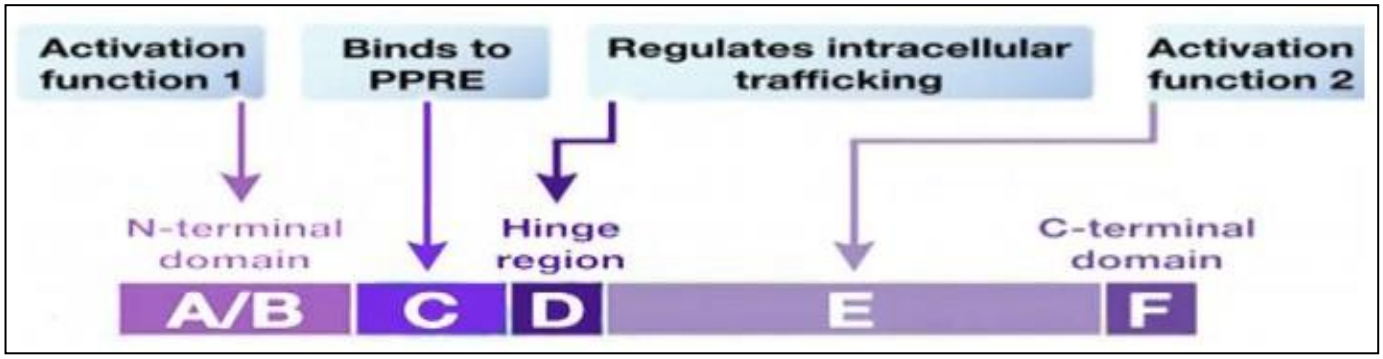


Figure.13. Organisation structurelle des récepteurs nucléaires **(Fruchart*et al.*, 2019)**

Le domaine A/B a pour fonction d'activer la transcription 1 **(AF1-1),** qui peut être agiten coopération avec **AF-2** situé dans la région LBD du récepteur, puis DBD contenant un motif de doigt de zinc se lie à l'ADN, qui est la région de liaison à l'ADN. La deuxième est la région charnière HR, et la région LBD comparant une partie de l'interaction avec les protéine de choc thermique HSP, et se termine par la deuxième fonction de transcription 2 AF-2.

L'activation de l'AF-1 et de l'AF-2 interagit avec les coactivateurs transcriptionels qui se lient à l'ARN polymérase II. **(Ortsater*et al.*, 2012).**

II.3.2.6. Mécanisme d'action

II.3.2.7. Les mécanismes anti-inflammatoires immunosuppresseurs:

II.3.2.7.1. L'effet génomique

La GC est une molécule lipophile de faible PM. Elle est facilement délivrée au intérieur de la cellule et fixée à son récepteur cytoplasmique pour jouer son propre rôle: elle se lie directement à l'ADN dans la région promotrice du gène cible par liaison positive, activant et régulant La transcription de gènes inflammatoires tels que l'annexine, l'IL10, l'IKB, les enzymes gluconéogéniques (amino-transférase, la sérine déshydrogénase ou phosphoénolpyruvate carboxykinase) c'est la ***Transactivation*.**

Ou par liaison négative appelée *Transrépression* consiste à modifier l'expression des protéines régulatrices immunitaires et des protéines pro-inflammatoires en compétition les coactivateurs nucléaires entre le complexe ligand-R et les facteurs de transcription **(Strehl, *et al.*, 2019).**

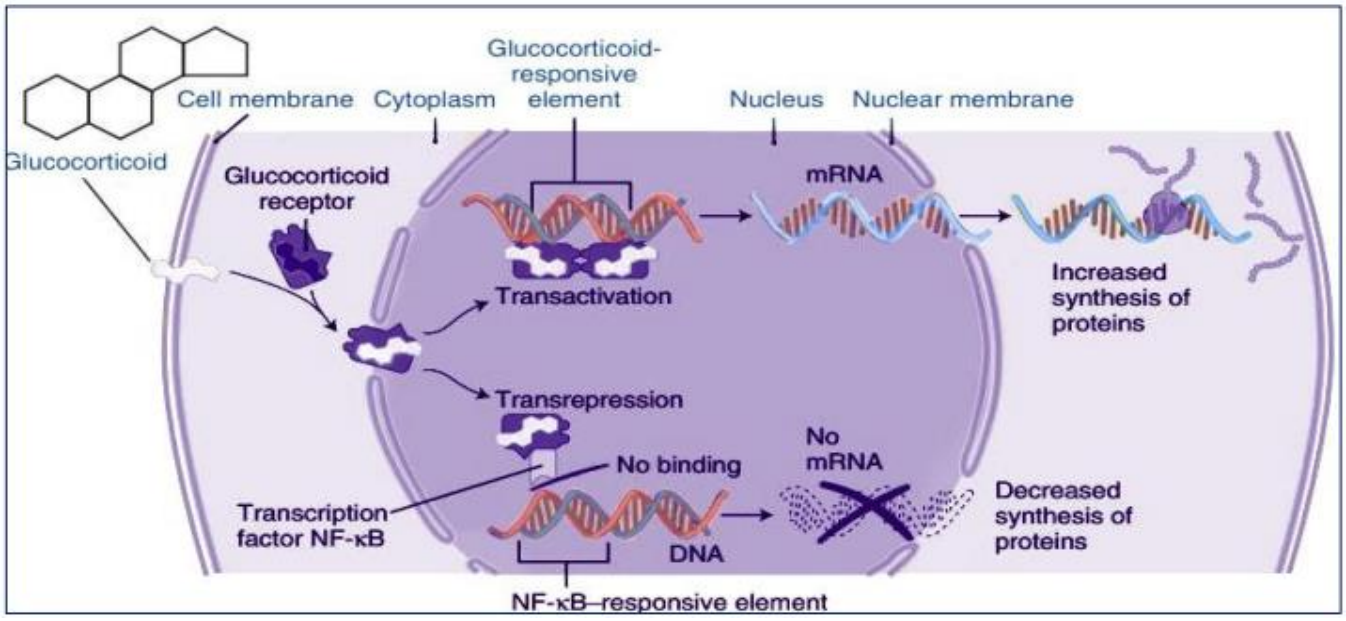


Figure.14. Le mécanisme génomique des glucocorticoïdes **(Jacobs et Bijlsma, 2017)**

À façon indirecte par l'interaction protéines qui se liant à des facteurs de transcriptions peut inhiber l'activité de nombreux gènes pro-inflammatoire comme le facteur (NF-KB) et la protéine activatrice 1 AF-1 est aussi une Transrépression.

Il y a autre effet sur stabilité de ARNm de plusieurs cytokines inhibe la synthèse et augmente leur dégradation de ARNm, aussi effet sur les histones provoquant l'inhibition de l'acétylation **(Alangari, 2010).**

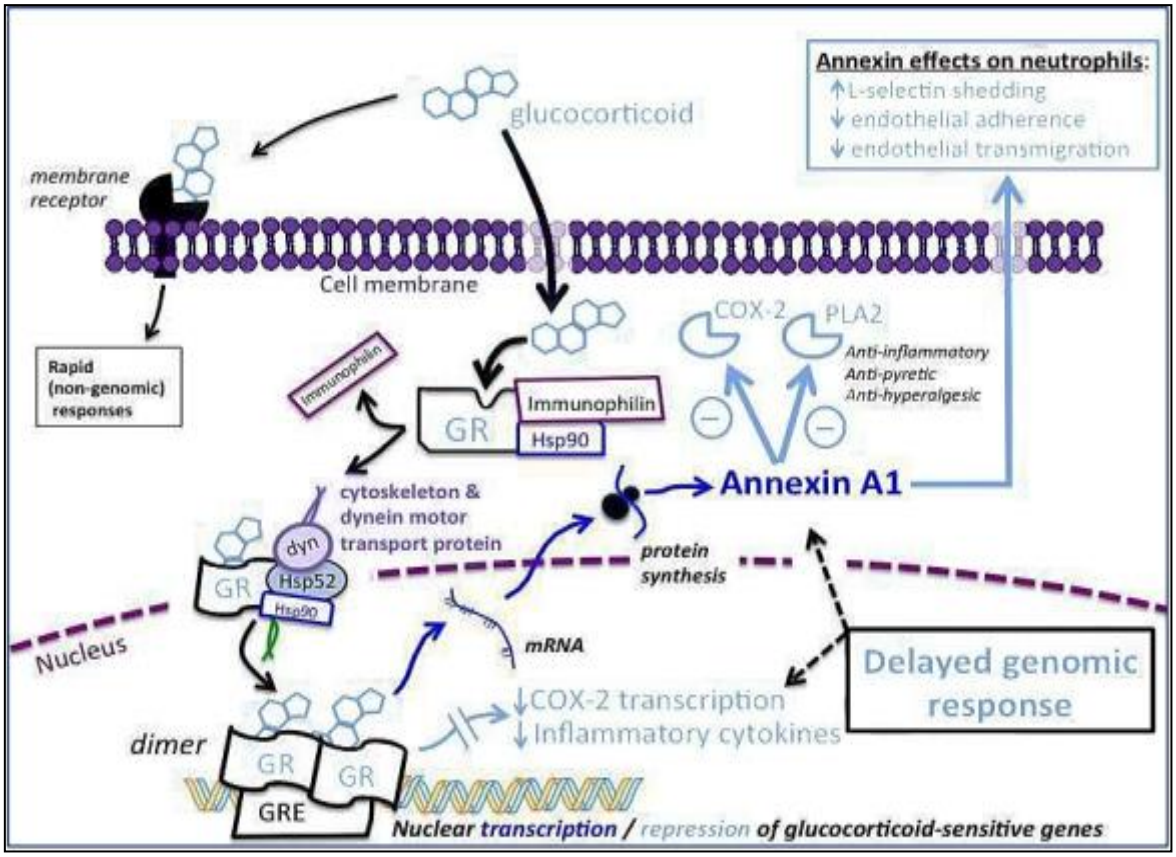


Figure.15. Le mécanisme des GC **(Barthman, 2017)**

II.3.2.7.2. L'effet Non génomique

C'est en cas de l'administration des doses élevées, les GC sont fixé sur les récepteurs membranaires dans les cellules cibles comme Lymphocytes T et intervenant dans le cycle du Ca+ et du Na à travers le membrane et provoque une diminution rapide de l'inflammation. **(Yasir*et al.*, 2020).**

En résume les effets anti inflammatoire et immunosuppresseur des GC dans la liste suivante :

* inhiber l'expression de molécules l'adhésion, ce qui empêche le roulement, l'adhérence et l'extravasation de neutrophiles sur le site de l'inflammation.

* Augment l'apoptose des Lymphocyte T, Neutrophiles, basophiles et éosinophiles.

* Diminuer l'expression de cytokines pro-inflammatoires par les cellules immunitaires.

(**Cruz-Topete et Cidlowski, 2015).**

* Expression des récepteurs MHC-Classe-II et FC réduite sur les macrophages et les monocytes, et également diminution de la phagocytose des macrophages et de la présentation de l'antigène.

* Diminution de la prolifération des fibroblastes.

* Réduire la formation de dérivés d'acide arachidonique en favorisant la synthèse de la lipocortine A qui inhibe la phospholipase A2. **(Yassir *et al.*, 2020)**

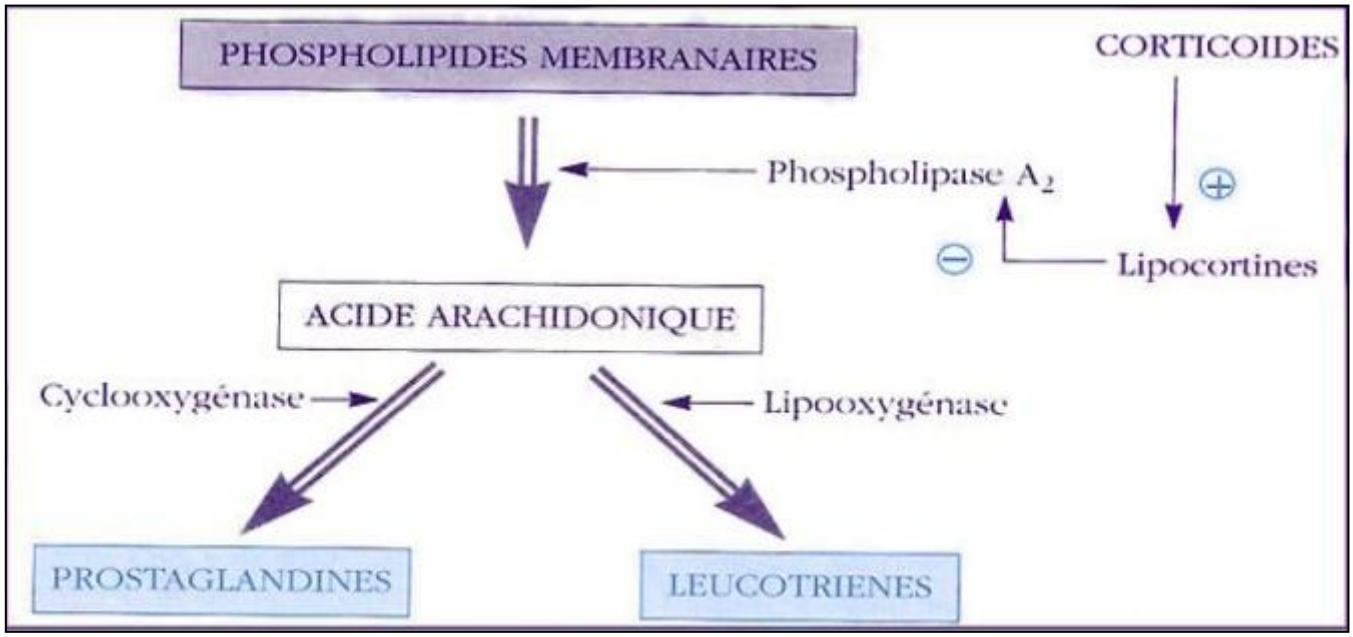


Figure.16. Inhibition des médiateurs de l'inflammation par les GC **(Bodin *et al.*, 2015)**

II.3.2.7.3. Rôle dans le métabolisme

Les GC ont un effet sur le métabolisme des glucides, lipides et protéines. Il inhibe la sécrétion d'insuline et l'absorption périphérique de glucose et son utilisation par les tissus et leur transfert dans les cellules Ils favorisent le néoglucogenèse. Pour les protéines, les GC détruisent les protéines structurales (os, peau, muscle, tissus conjonctif) inhibent la synthèse et la captation des acides aminée. Concernant leur effet sur les lipides est l'activation de la lipolyse dans les tissus adipeux, active la lipase cellulaire hormonale qui régulant le métabolisme des acides gras AG, peut être active la lipolyse par la sécrétion des hormones de croissance. **(Martin *et al.*, 2017)**

II.3.2.7.4. Effets minéral corticoïdes

En cas d'utilisation des doses fort et à long durée, les GC fixe dur les récepteurs des minéral corticoïde provoque une augmentation de sodium et diminution de potassium **(Yasir*et al.*, 2020).**

II.3.2.7.5. Effet sur axe hypothalamus hypophysaire surrénalien

Les GC produisent une rétroaction négative Sur la sécrétion L'hormone adrénocorticotrope (ACTH), Hormone dans hypophyse Et de CRF dans L'hypothalamus montré Dans la **figure13 (Bayot et Faron, 2014).**

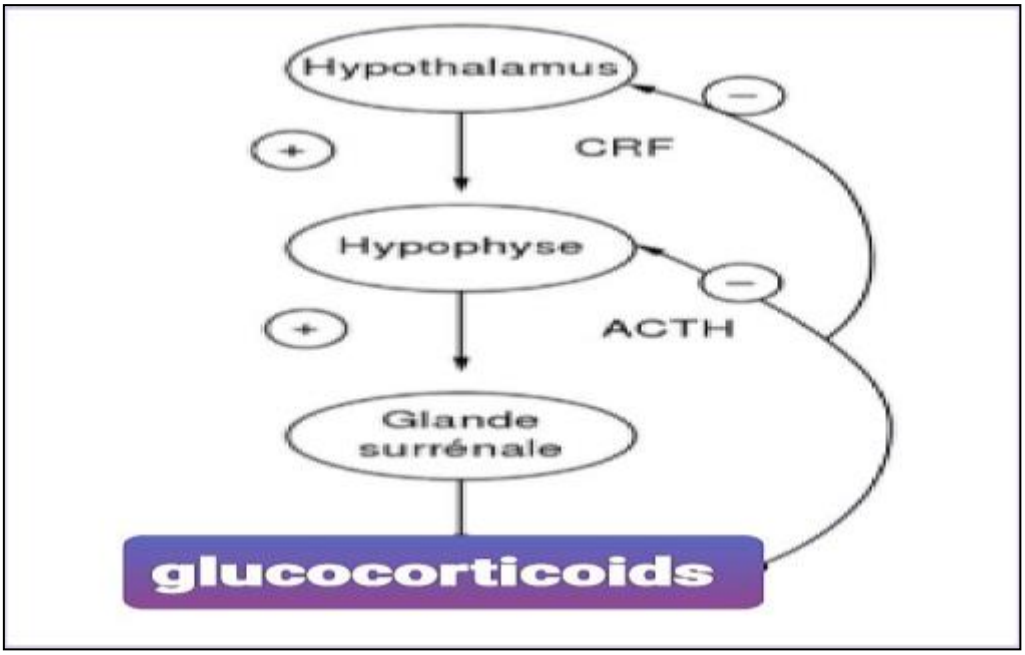


Figure.17. Rétroaction négative **(Bayot et Faron, 2014)**

II.3.2.7.6. Effet sur l'œil

Les GC sont utilisés pour traiter des affections inflammatoires oculaires, Le ciblage des maladies oculaires possible par applications topiques telles que des collyres et des onguents, ou par des injections intra vitréennes pour cibler principalement l'arrière de l'œil.

L'action thérapeutique médié par des actions génomiques via le récepteur du glucocorticoïde(GR) situé dans le cytosol. L'expression omniprésente de GR suggère un rôle crucial de la signalisation des glucocorticoïdes dans toutes les cellules.

Diverses actions de signalisation des GC se sont avérées être en effet spécifiques du type de cellule. **(Sulaiman *et al*., 2018)**

III.1. Definition:

Un réseau de neurones peut être considéré comme un modèle mathématique de traitement réparti, composé de plusieurs éléments de calcul non linéaire (neurones), opérant en parallèle et connectés entre eux par des poids. Les réseaux de neurones artificiels sont des réseaux fortement connectés de processeurs élémentaires fonctionnant en parallèle. Chaque processeur élémentaire calcule une sortie unique sur la base des informations qu'il reçoit. **(Mohamed Yassin AMMAR 2007)**

Les réseaux de neurones artificiels sont présentés comme la vague du futur dans le domaine de l'informatique et neuro-informatique, Il s'agit en effet de mécanismes d'auto apprentissage qui permettent aux ordinateurs de résoudre des problèmes en fonction de la méthode d'intelligence artificielle utilisée. (**Dave Anderson and George McNeill1992)**

III.2. Le neurone réel (Anatomy) et neurone artificiel (Formel)

Les réseaux de neurones artificiels sont des modèles mathématiques inspirés de la biologie. Le neurone artificiel, est né initialement du désir de modéliser le fonctionnement d'un neurone biologique. **(Mendaz Keira. 2020)**

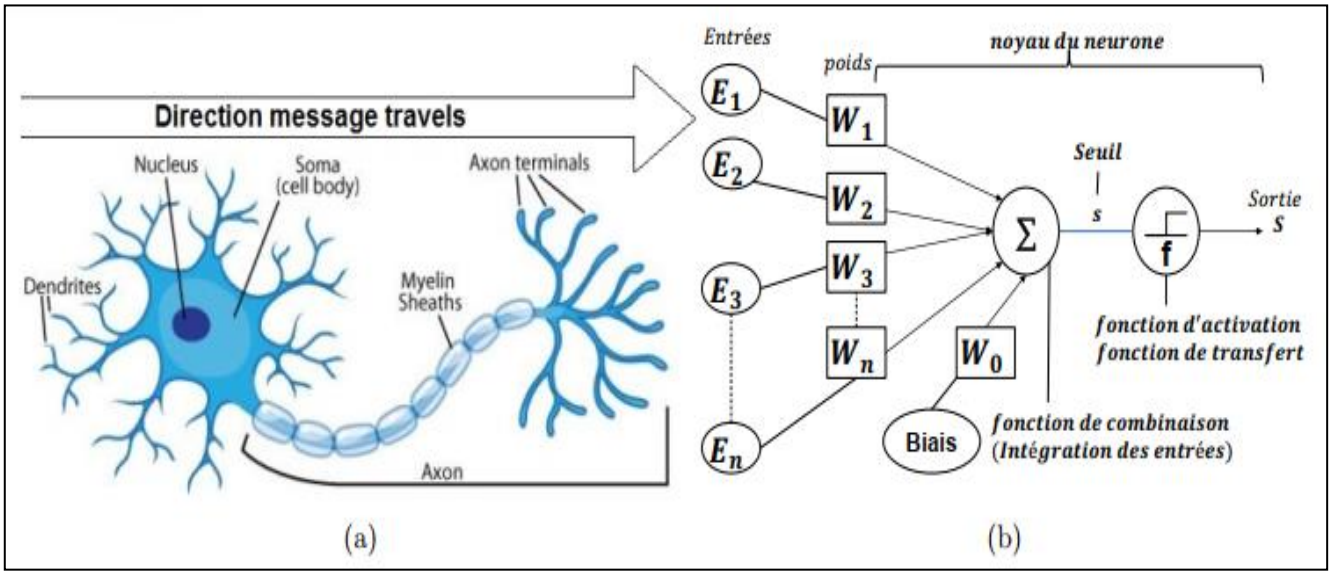


Figure.18. (a) Neurone réel et (b) neurone artificiel (**Youcef Djeriri**. **2017)**

Tableau.5. Les Réseaux de Neurones Artificiels. **(Youcef Djeriri ,2017)**

Neurone réel(Anatomy)	**Neurone artificiel (Formel)**
Synapses: *Envoyer des impulsions électriques aux neurones voisins.*	**Poids de la connexion:** *Facteurs multi plicatures qui affectent l'influence de chaque entrée sur la sortie du neurone.*
Axone: *Transfère les signaux d'impulsion électrique du corps cellulaire à la synapse.*	**Sortie:** *Directement une des sorties du système ou peut être distribuée vers d'autres neurones.*
Soma (cellule) : *Le corps cellulaire qui contient la plupart des organites de la cellule*	**Neurone:** *Est une unité de calcul qui reçoit des informations, effectue des calculs simples avec celles-ci et les transmet en suite.*
Noyau: *Contient l'ADN de la cellule*	**Noyau de neurone:** *Intègre toutes les entrées et le biais et calcule la sortie du neurone selon une fonction d'activation.*
Dendrites: *Reçoivent des impulsions électriques des neurones voisins.*	**Entrées:** *Directement les entrées du système ou peuvent provenir de d'autres neurones.*

III.3. Apprentissage des réseaux de neurones:

L'apprentissage est vraisemblablement la propriété la plus intéressante des réseaux neuronaux. Elle ne concerne cependant pas tous les modèles, mais les plus utilisés

L'apprentissage est une phase du développement d'un réseau de neurones durant laquelle le comportement du réseau est modifié jusqu'à l'obtention du comportement désiré. L'apprentissage neuronal fait appel à des exemples de comportement. **(Claude Touzet. 1992)**

Il existe trois types d'apprentissage qui sont les suivants :

III.3.1. Apprentissage supervisé:

C'est actuellement le mode d'apprentissage le plus couramment utilisé. Son principe est élémentaire: on soumet au réseau un grand nombre d'exemples pour lesquels l'entrée et la sortie

associée sont connues et les poids sont modifiés de façon à corriger l'erreur entre la sortie désirée et la réponse du réseau à l'entrée correspondante.

Le plus répandu des algorithmes d'apprentissage supervisé est l'algorithme de rétro-propagation d'erreur par descente de gradient qui utilise la dérivée de la fonction de transfert des neurones pour calculer l'erreur. **(Rumelhart, Hinton et Williams, 1986)**

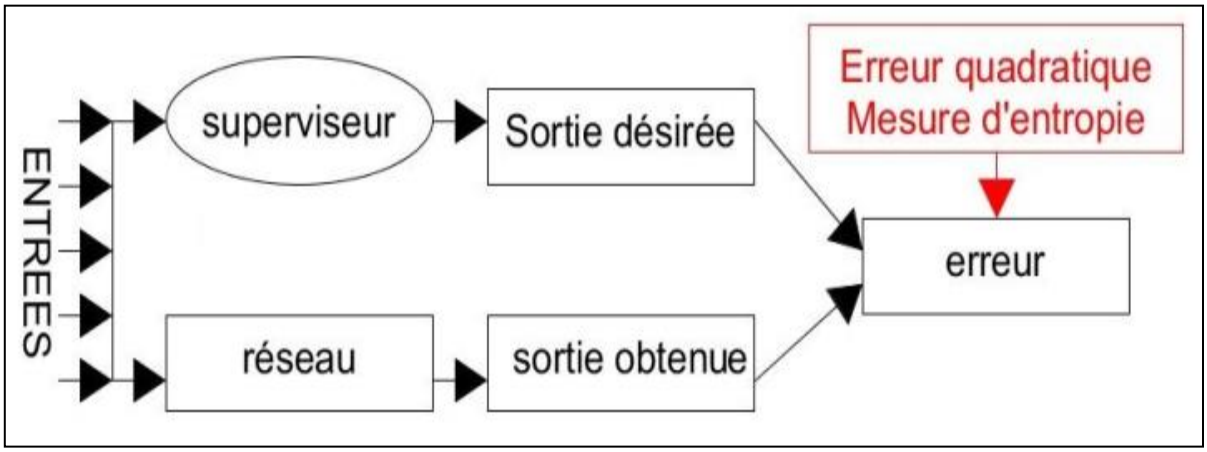


Figure.19. Apprentissage supervisé. **(Claude Touzet. 1992)**

III.3.2. Apprentissage renforcé:

L'apprentissage renforcé est une technique similaire à l'apprentissage supervisé à la différence qu'au lieu de fournir des résultats désirés au réseau, on lui accorde plutôt un grade (ou score) qui est une mesure du degré de performance du réseau après quelques itérations. Les algorithmes utilisant la procédure d'apprentissage renforcé sont surtout utilisés dans le domaine des systèmes de contrôle. **(Mohamed Yassin AMMAR 2007**.)

III.3.3. Apprentissage non supervisé:

L'apprentissage non supervisé consiste à ajuster les poids à partir d'un seul ensemble d'apprentissage formé uniquement de données. Aucun résultat désiré n'est fourni au réseau. Qu'est-ce que le réseau apprend exactement dans ce cas ? L'apprentissage consiste à détecter les similarités et les différences dans l'ensemble d'apprentissage. Les poids et les sorties du réseau convergent, en théorie, vers les représentations qui capturent les régularités statistiques des données. **(Fukushima, 1988)**.

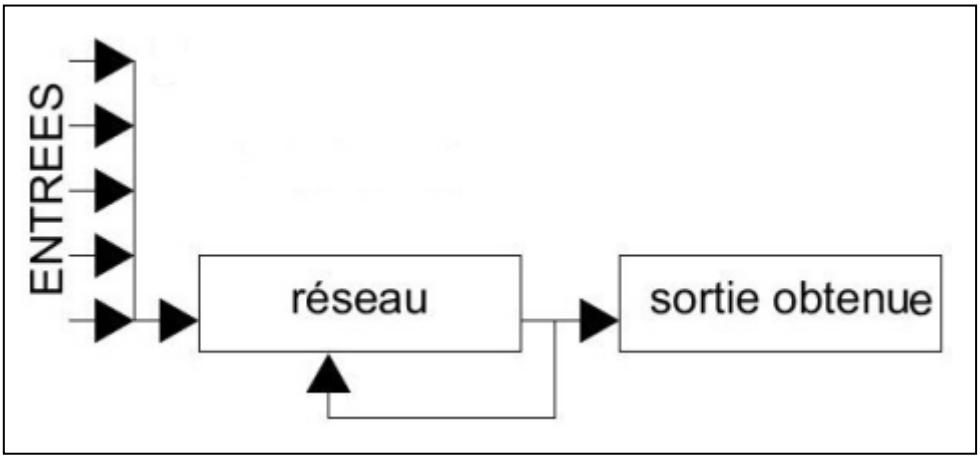


Figure.20. Apprentissage non-supervisé. **(Claude Touzet. 1992)**

III.4. Fonctionnement d'un réseau de neurones artificiel

Un réseau de neurones comprend quelques dizaines, centaines, milliers, voire millions de neurones artificiels appelées unités, disposées en une série de couches, chacune d'entre elles étant reliée aux couches de chaque côté. Certaines d'entre elles, appelées unités d'entrée, sont conçues pour recevoir du monde extérieur diverses formes d'informations que le réseau tentera d'apprendre, de reconnaitre ou de traiter d'une autre manière.

D'autres unités se trouvent de l'autre côté du réseau et signalent comment il réagit aux informations qu'il a apprises, ce sont les unités de sortie. Entre les unités d'entrée et les unités de sortie se trouvent une ou plusieurs couches d'unités cachées, qui ensemble, forment la majorité du cerveau artificiel. La plupart des réseaux de neurones sont entièrement connectés, ce qui signifie que chaque unité cachée et chaque unité de sortie est connecté à chaque unité des couches de part et d'autre. Les connexions entre une unité et une autre sont représentées par un nombre appelée poids, qui peut être soit positif ou négatif. Plus le poids est élevé, plus une unité a d'influence sur une autre **(Chris Woodfordx. 2011,2020)**

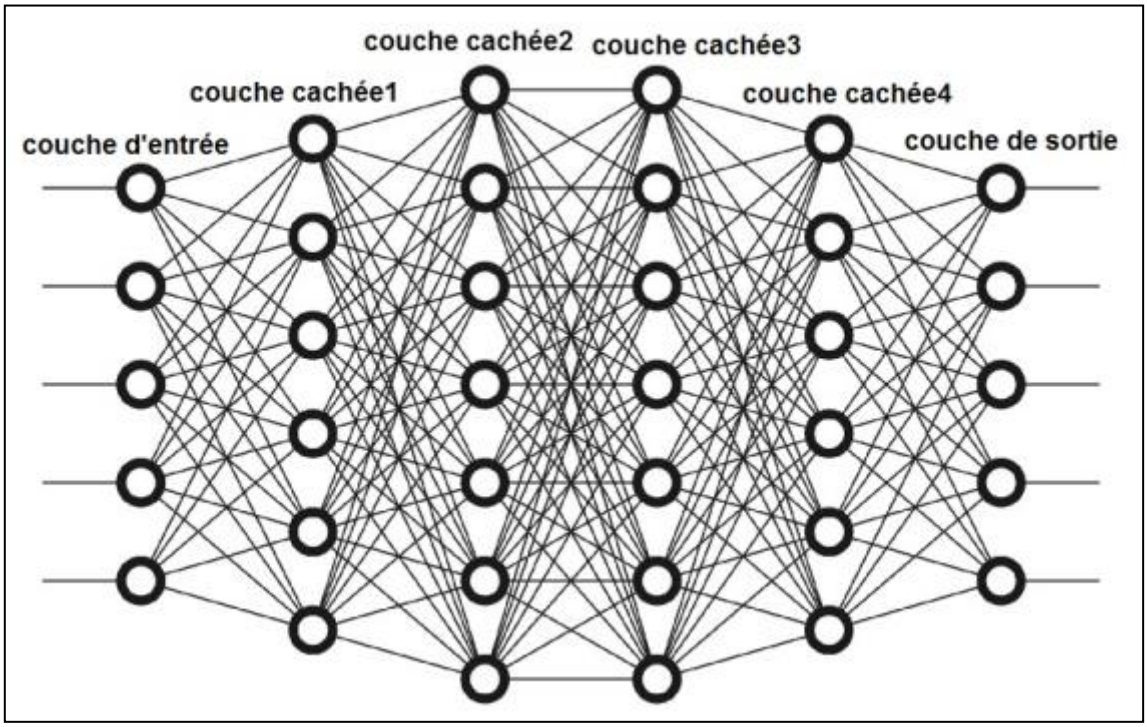


Figure.21. Architecture d'un réseau profond à plusieurs couches **(Tech Target, *LE MAGIT*, 2018 -2020)**

IV.1. Introduction

La connaissance des activités et des propriétés est d'une importance essentielle pour pouvoir utiliser et classer les composés chimiques. La caractérisation expérimentale complète est difficile, voire impossible, pour des raisons de coût, de temps, de dangerosité de certains essais ou d'éthique (limitations des essais sur les animaux). **(B. K. ERRAHOUI 2015)**

L'utilisation des méthodes alternatives à l'expérience est devenue plus qu'indispensable. Parmi ces méthodes, on trouve les méthodes de modélisation moléculaire qui permettent de justifier les données expérimentales disponibles et prédire les propriétés/activités pour des composés nouveaux ou des composés pour lesquels les données expérimentales ne sont pas disponibles. Parmi ces méthodes de modélisation les plus utilisées, on peut citer les méthodes QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) et QSPR (Quantitative Structure-Property Relationships).

Ces méthodes s'appuient sur le principe que les propriétés physico-chimiques et les activités biologiques des molécules dépendent fortement de leurs structures chimiques. **(Mabrouk Hamadache. 2016)**

IV.2. Definition:

La **R**elation **Q**uantitative **S**tructure et **A**ctivité (**QSAR**) est un outil que permet d'expliquer l'interaction des composés chimiques avec les sujets actuels, le principe des méthodes QSAR est comme leur nom l'indique, de mettre en place une relation mathématique reliant de manière quantitative des propriétés moléculaires, appelées descripteurs, avec une observable macroscopique (activité biologique, toxicité, propriété physico-chimique, etc.), pour une série des molécules biologiquement actives à l'aide des méthodes d'analyse de données.**(G. Fayet 2010)**

IV.3. Principe de QSAR:

Le principe des méthodes QSAR est, comme leur nom l'indique, de mettre en place une relation mathématique reliant de manière quantitative la structure moléculaire, codée par des propriétés moléculaires appelées descripteurs, avec une activité en utilisant des méthodes d'analyse de données. Par ces relations nous pouvons développer des modèles prédictifs de la forme générale suivante : Activité = f (descripteurs moléculaires) L'objectif de ces méthodes est alors d'analyser les données structurales afin de déterminer les facteurs influençant l'activité mesurée. **(Y. Saihi2015)**

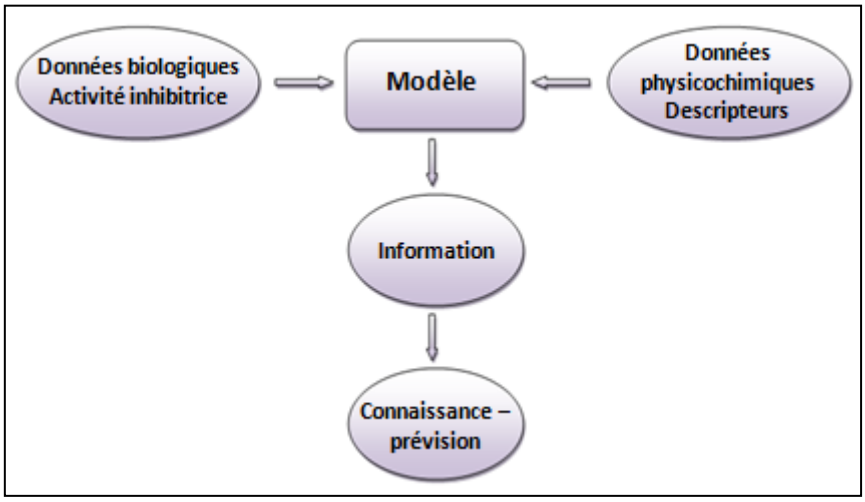


Figure.22. Présentation de la méthodologie de QSAR **(Y. Saihi2015)**

IV.4. Paramètres biologiques:

Les données biologiques sont habituellement exprimées sur une échelle logarithmique en raison de la relation linéaire entre la réponse et le logarithme de dose dans la région centrale de la courbe de la relation linéaire entre la réponse. Les logarithmes inverses de l'activité (log1/C) sont également utilisés pour obtenir des valeurs mathématiques plus élevées lorsque les structures sont biologiquement très efficaces .Des exemples de données biochimiques ou biologiques, utilisés dans l'analyse de QSAR, sont décrits dans le **(tableau.06.) (O.Afoufou.2013)**

Tableau.06. Les paramètres biologiques **(O.Afoufou.2013)**

Source d'activité	Paramètres biologique
1. récepteurs isolés	
- Constante de vitesse	log K
- Constante de Michaelis-Menten	log 1/Km
- Constante d'inhibition	log1/Ki
2. systèmes cellulaires	
- Constante d'inhibition	log 1/IC50
- Résistance croisée	log CR
- Donnée biologique in vitro	log 1/C
- Mutation de gène	log TA98
3. systèmes in vivo	
- Facteur de bioconcentration	log BCF
- Vitesses de la réaction in vivo	log I (introduction)
- Vitesses pharmacodynamiques	log T (clairance totale)

IV.5. Les descripteurs QSAR:

Les descripteurs moléculaires sont déterminés pour chaque molécule ensuite liées mathématiquement à l'activité biologique mesurée .Ces descripteurs peuvent être des propriétés moléculaires simples telles que le coefficient de partage (log p) et le poids moléculaire, ou un descripteur plus complexe des champs d'interaction dans l'espace 3D. Dans ce dernier cas, les moléculaires sont superposés et alignés sur une grille, et les potentiels d'interaction sont détermines pour chaque molécule au niveau de chaque point de grille **(O.Afoufou 2013).**

IV.5.1. Les descripteurs physico-chimiques:

Les descripteurs physico-chimiques caractérisent généralement la structure bidimensionnelle de la molécule. Parmi ces descripteurs, certains reflètent la composition moléculaire du composé, soit le type d'atomes et de liaisons présents dans la molécule, son nombre de cycle, son poids moléculaire,

Ce sont les descripteurs constitutionnels. Certains représentent la surface accessible au solvant (nommée « Connolly-Accessible Surface »), le volume de solvant couvert par cette surface, le caractère hydrophile de la molécule généralement évalué à partir du coefficient de partage octanol/eau représente par le log p.

Ces descripteurs ne fournissent pas assez d'information sur la structure des molécules pour l'élaboration des modèles prédictifs plus complexes ; il est nécessaire d'ajouter d'autres types de descripteurs **(M. Lacroix 2007)**

IV.5.2. Les descripteurs électroniques:

Ces descripteurs caractérisent la distribution des charges des molécules (polarité des molécules) et les paramétrés de la chimie quantique : le moment dipolaire, les énergies HOMO (orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie) et LUMO (orbitale moléculaire non – occupée de plus basse énergie) **(M. Lacroix 2007)**

IV.5.3. Les descripteurs topologiques:

Ces descripteurs décrivent les connectivités atomiques dans la molécule. Ils sont pour la plupart représentés par des indices comme ceux de Balaban, Wiener… et sont issus de la théorie des graphes. Cette théorie a été développée par Euler en 1736 avec les sept ponts de Königsberg. Un graphe est un ensemble de point, certains reliés par des lignes ; il permet de représenter la topologie des molécules sans se soucier de la géométrie spatiale exacte de cette dernière.
(M. Lacroix 2007).

IV.6. Les applications de l'étude QSAR:

Certaines études QSAR semblent être un peu plus d'études universitaires, il existe un grand nombre d'applications de ces modèles tels que :

* L'optimisation de l'activité pharmacologique.
* La conception rationnelle de nombreux autres produits tels que des agents tensioactifs, des parfums, des colorants et des produits chimiques fins.
* L'identification des composés dangereux dans les premiers stades de développement des produits ou la projection des stocks de composés existants.
* La prédiction de la toxicité et les effets secondaires de nouveaux composés.
* La prédiction de la toxicité pour les espèces.
* La prédiction de la toxicité pour les espèces environnementales.

* La sélection des composés ayant des propriétés pharmacocinétiques optimales, que ce soit la stabilité ou la disponibilité dans les systèmes biologiques.

* La prédiction d'une variété de propriétés physico-chimique des molécules.

* La prédiction du devenir des molécules qui sont libérées dans l'environnement.

* La prédiction des effets conjugués des molécules, que ce soit dans des mélanges ou des formulations. **(T. Salah 2013)**

Matériels et méthodes

V.1. Introduction:

Notre travail repose sur un ensemble de programmes de calcul dans le but de construire une base de données spécifique à cette recherche et qui met en évidence l'efficacité de l'anti - inflammatoires cyclique et ses effets indésirables sur la cellule vivante des organismes et notamment sur l'homme.

Le tableau cis dessous **(tableau.7.),** résume les différentes méthodes et logiciels utilisés dans cette étude.

Tableau.7. Différents programmes de calcule utilisé

Programme	Référence	Utilisation
* Excel	Microsoft office	Regrouper les descripteurs
* e- Dragon descriptor Calculator	e- Dragon Software Version 5	Identification des descripteurs
* Génétique algorithme	*MAE-based criteria*.Version 4.1	Sélection des descripteurs pertinents
* Statistica.10	STATISTICA 10	Elaboration d'un modèle RNA

V.2. Développement du modèle QSAR

La stratégie globale pour développer un modèle QSAR par L'Algorithme Génétique fait intervenir les étapes suivantes:

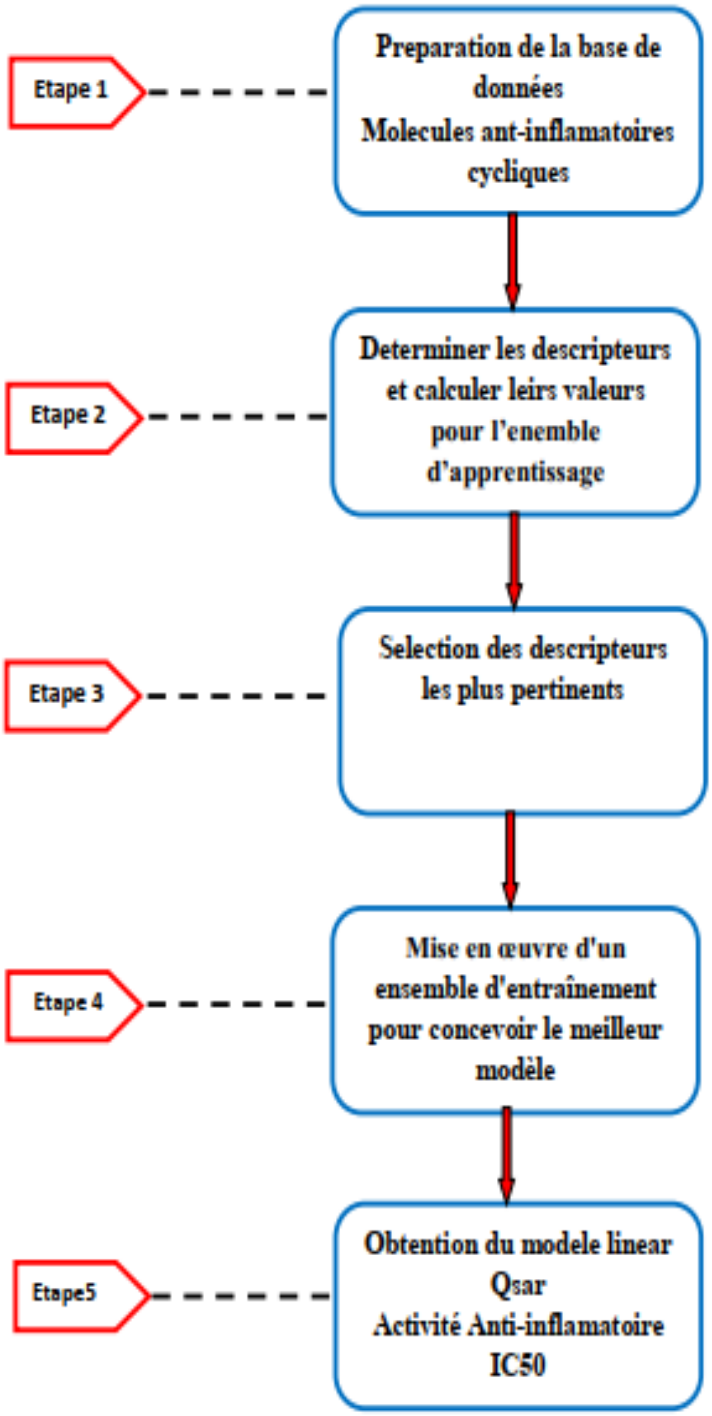


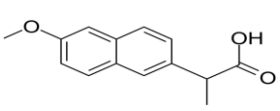
Figure.23. Étapes générales du développement de modèles QSAR par L'*Algorithme Génétique*

V.3. Collecte et préparation de la base des données

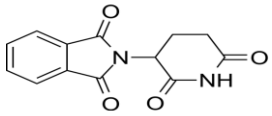
Dans un premier temps, nous avons choisi aléatoirement, un groupe de molécules cycliques différentes par leur structures, leurs SMILES et leurs activités anti inflammatoire caractérisées par des valeurs de IC_{50}, la concentration de l'anti-inflammatoire qui inhibe 50 % de l'activité enzymatique de COX-1 ou COX-2.

Les propriétés pharmacodynamiques des anti-inflammatoires cycliques sont l'inhibition des cyclooxygénase (COX) 1 et (COX) 2, enzymes permettant le métabolisme de l'acide arachidonique en prostaglandine. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines gastroduodénales par les antis-inflammatoires cycliques altère les mécanismes de défense de la muqueuse, et lève une inhibition par les prostaglandines de la sécrétion acide. Cela favorise la survenue d'ulcères et de complications ulcéreuses.

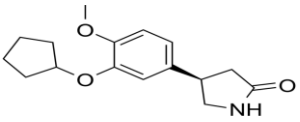
La base de données formée est compose de 177 molécules anti-inflammatoires cycliques differentes par leurs structure chimique et leurs propriétés physiques **(figure.24.)**



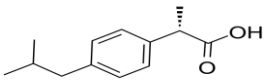
(±)-Naproxen



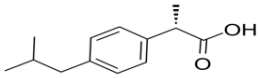
(±)-Thalidomide



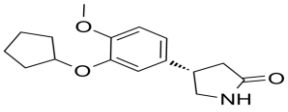
(*R*)-(-)-Rolipram



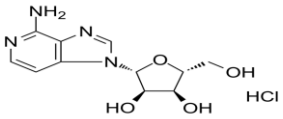
(S)-(+)-Ibuprofen



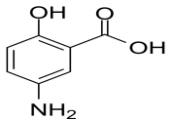
(S)-(+)-Ibuprofen



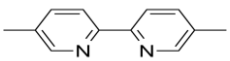
(S)-(+)-Rolipram



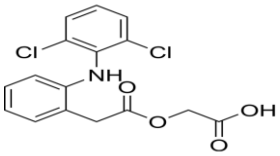
3-Deazaadenosine hydrochloride



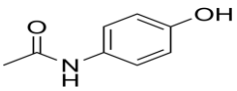
5-Aminosalicylic Acid



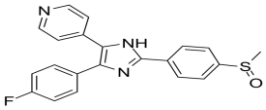
Abametapir



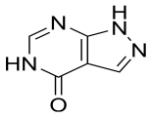
Aceclofenac



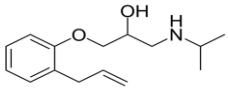
Acetaminophen



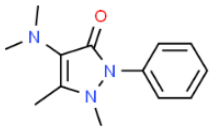
Adezmapimod



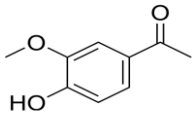
Allopurinol



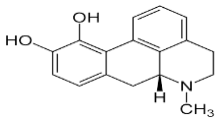
Alprénolol



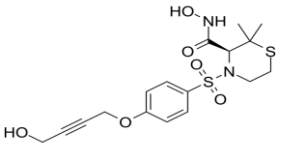
Aminopyrine



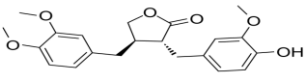
Apocynine



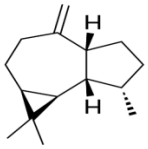
Apomorphine



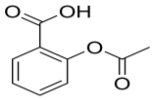
Apratastat



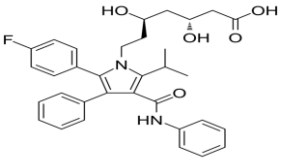
Arctigenin



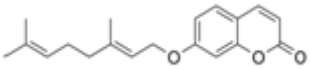
Aromadédrine



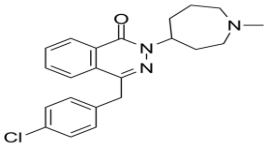
Asprine



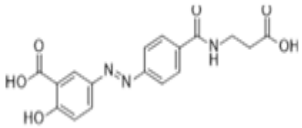
Atorvastatin



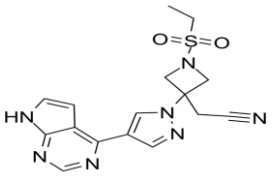
Auraptene



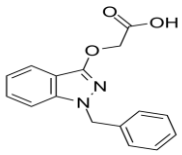
Azélastine



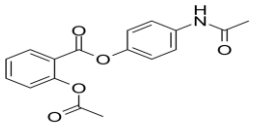
Balsalazide



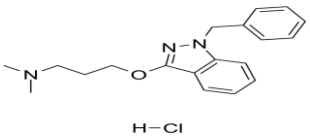
Baricitinib



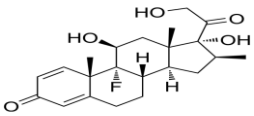
Bendazac



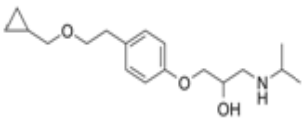
Benorylatehydrochloride



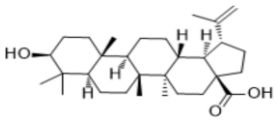
Benzydamine Hydrochloride



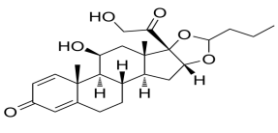
Betamethasone



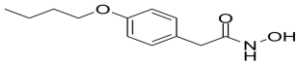
Bétaxolol



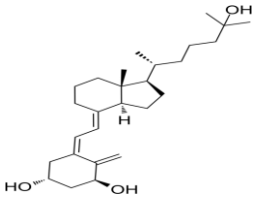
Betulinicacid



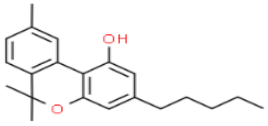
Budésonide



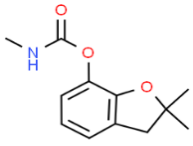
Bufexamac



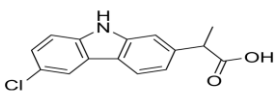
Calcitriol



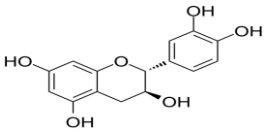
Cannabinol



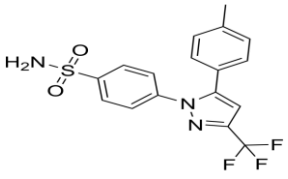
Carbofuran



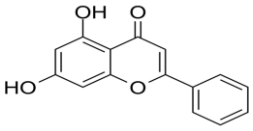
Carprofen



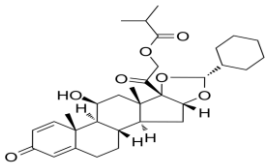
Catéchine



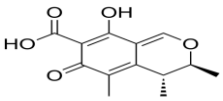
Celecoxib



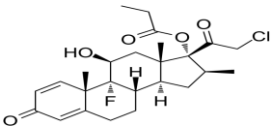
Chrysine



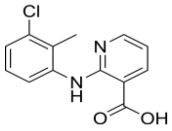
Ciclesonide



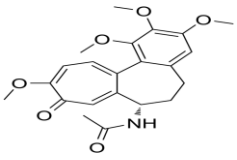
Citrinin



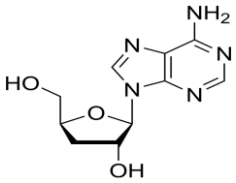
Clobetasol 17-Propionate



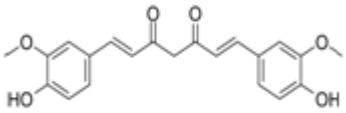
Clonixin



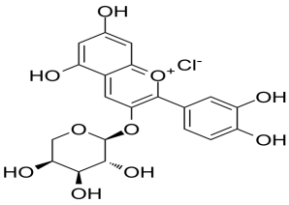
Colchicine



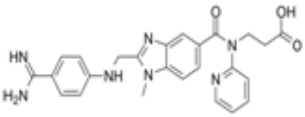
Cordycepin



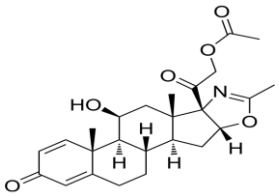
Curcumine



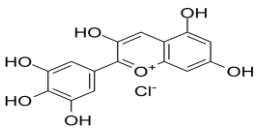
cyanidin



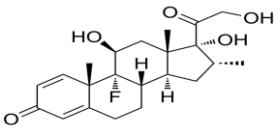
Dabigatran



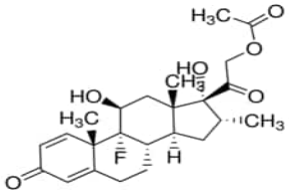
Deflazacort



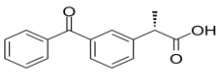
Delphinidine



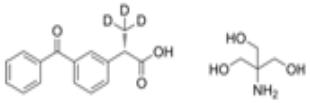
Dexamethasone



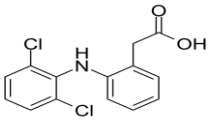
Dexamethasoneacetate



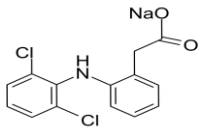
Dexketoprofen



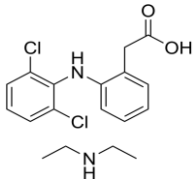
Dexketoprofentrometamol



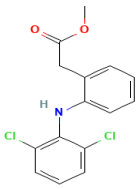
Diclofenac



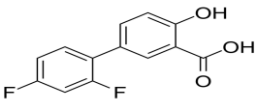
Diclofenac Sodium



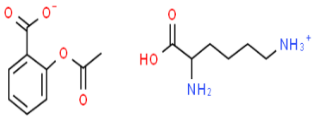
DiclofenacDiethylamie



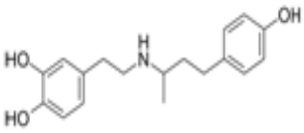
DiclofenacMethyl Ester



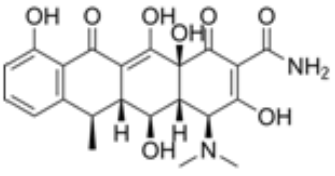
Diflunisal



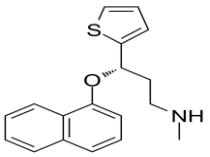
DL-LysineAcetylsalicylate



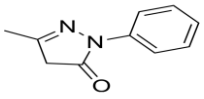
Dobutamine



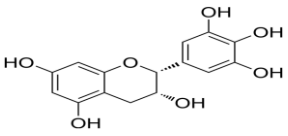
Doxycycline



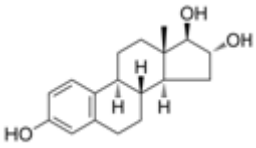
Duloxetine



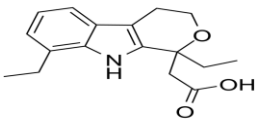
Edaravone



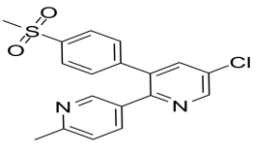
Epigallocatechin



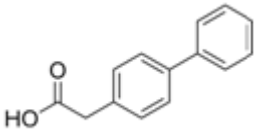
Estriol



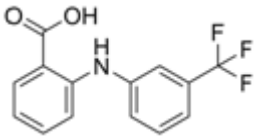
Etodolac



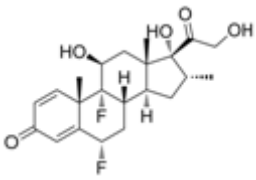
Etoricoxib



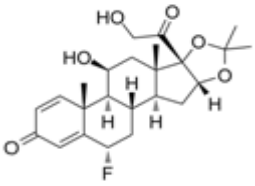
Fludrocortisone



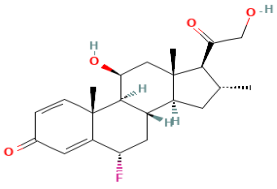
FlufenamicAcid



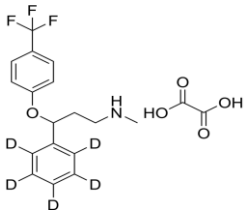
Flumetasone



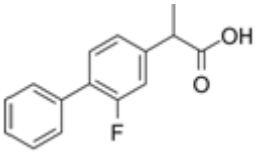
Flunisolide



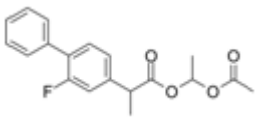
Fluocortolone



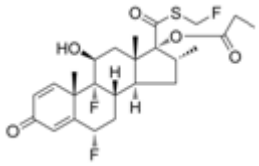
Fluoxetine



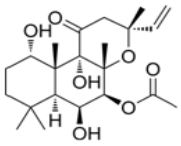
Flurbiprofen



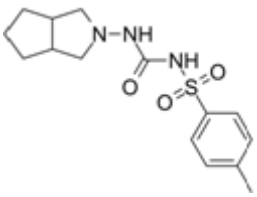
FlurbiprofenAxetil



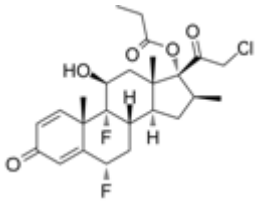
Fluticasonepropionate



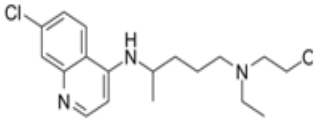
Forskolin



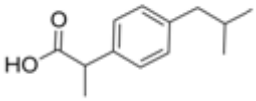
Gliclazide



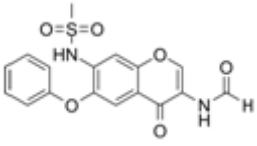
HalobetasolPropionate



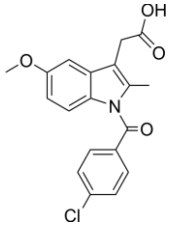
Hydroxychloroquine



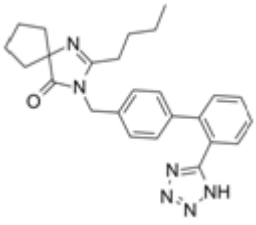
Ibuprofène



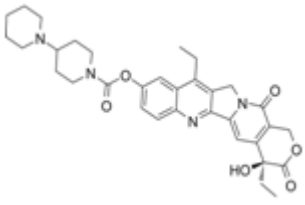
Iguratimod



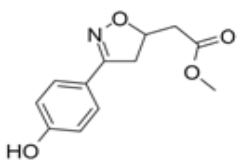
Indometacin



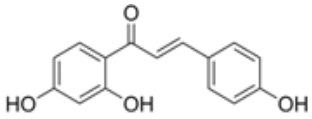
Irbésartan



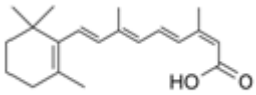
Irinotécan



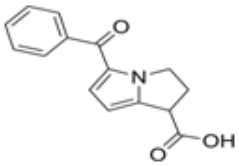
ISO-1



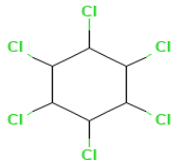
Isoliquiritigenin



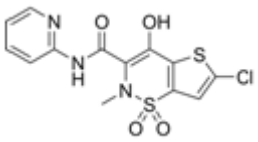
Isotrétinoïne



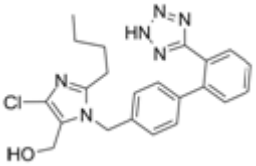
Ketorolac



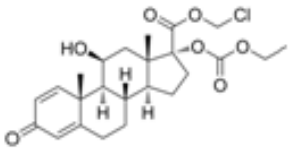
Lindane



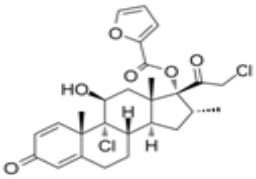
Lornoxicam



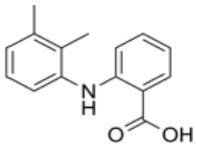
Losartan



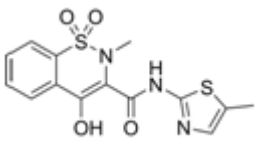
LoteprednolEtabonate



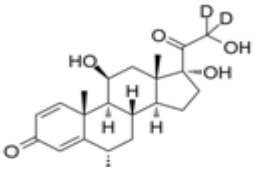
MometasoneFuroate



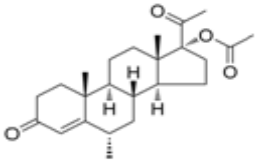
Mefenamicacid



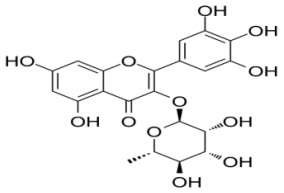
Meloxicam



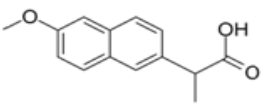
Methylprednisolone



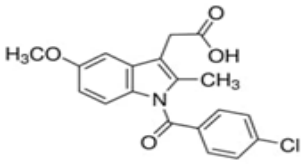
Medroxyprogesterone 17-Acetate



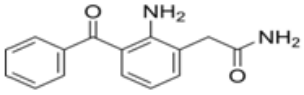
Myricitrin



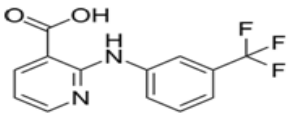
Naproxen Sodium Salt



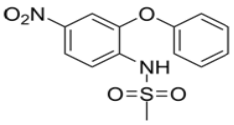
Ndometacin



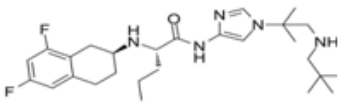
Nepafenac



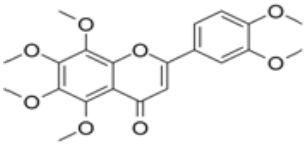
Niflumicacid



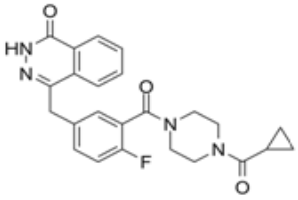
Nimesulide



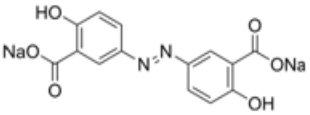
Nirogacestat



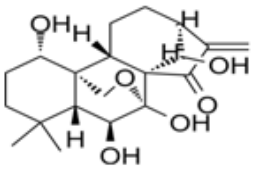
Nobilétine



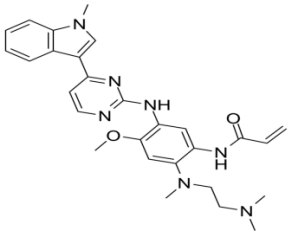
Olaparib



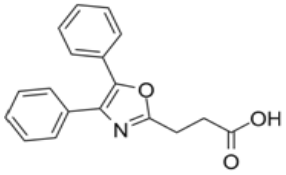
Olsalazine Sodium



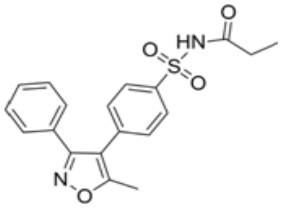
Oridonin



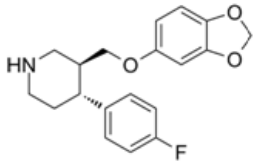
Osimertinib



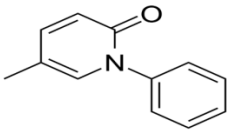
Oxaprozin



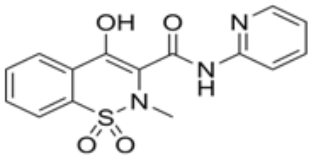
Parecoxib



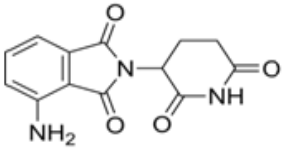
Paroxétine



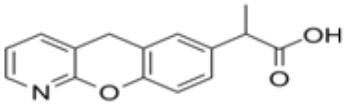
Pirfenidone



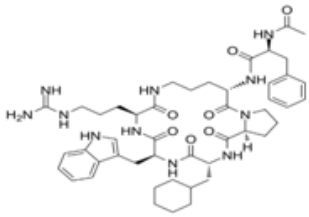
Piroxicam



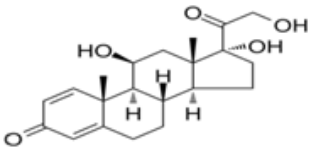
Pomalidomide



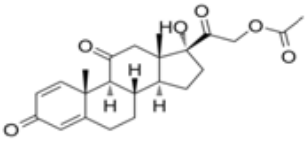
Pranoprofen



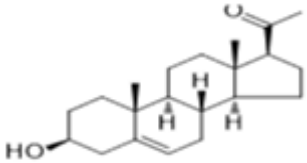
PMX-53



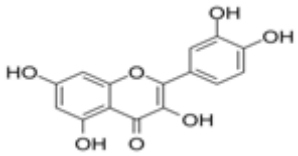
Prednisolone



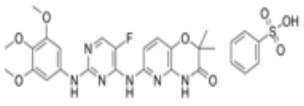
Prednisoneacetate



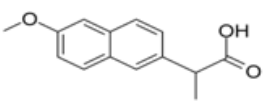
Pregnanolone



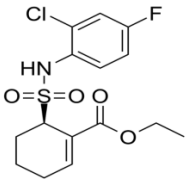
Quercétine



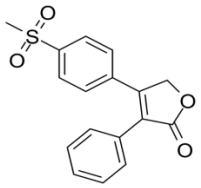
R406



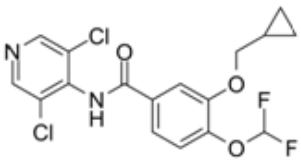
racNaproxen



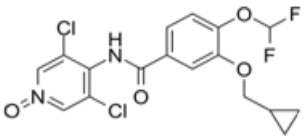
Resatorvid



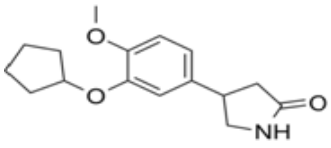
Rofecoxib



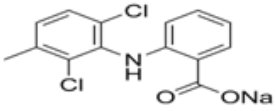
Roflumilast



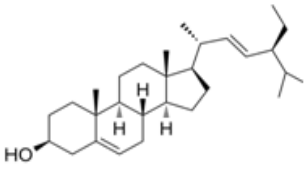
Roflumilast*N*-Oxide



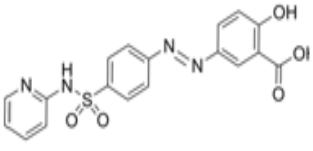
Salsalate



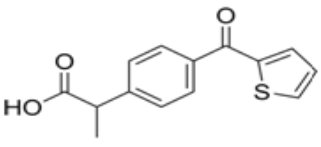
Sodium Meclofenamate



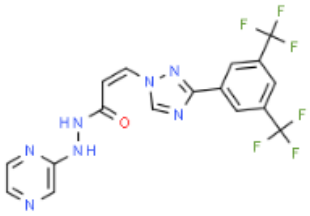
Stigmasterol



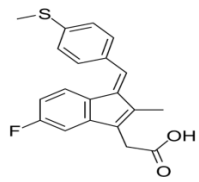
Sulfasalazine



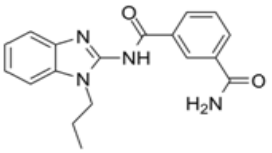
Suprofen



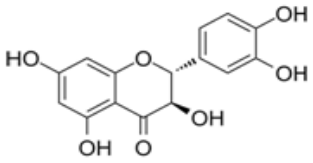
Sélinexor



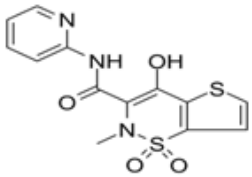
SulindacSulfide



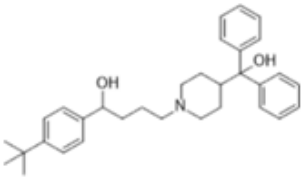
Takinib



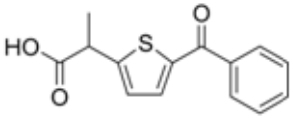
Taxifoline



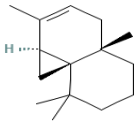
Tenoxicam



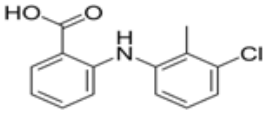
Terfenadine



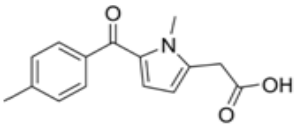
Tiaprofenicacid



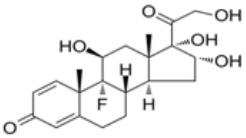
Thujopsène



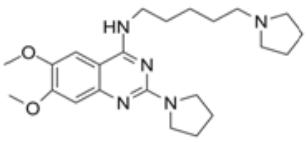
Tolfenamic



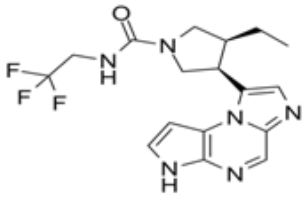
Tolmetin



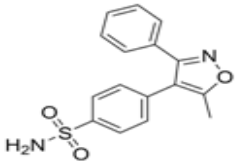
Triamcinolone



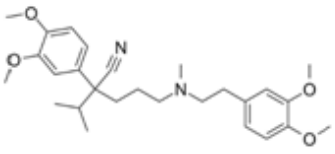
UNC0379



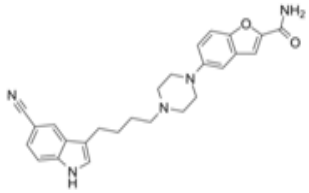
Upadacitinib



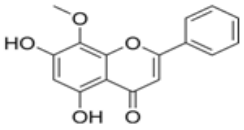
Valdecoxib



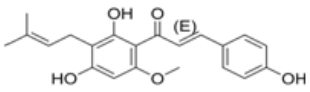
Verapamil



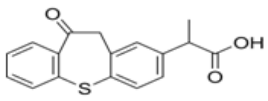
Vilazodone



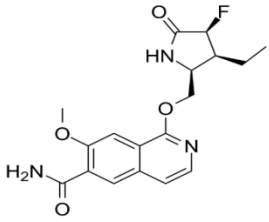
Wogonine



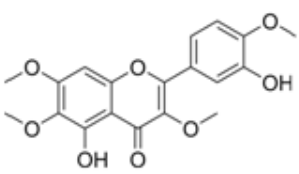
Xanthohumol



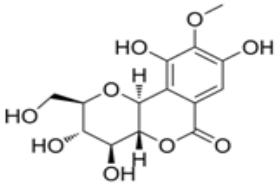
Zaltoprofen



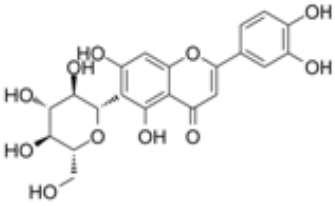
Zimlovisertib



Casticin



Bergenin



Isoorientin

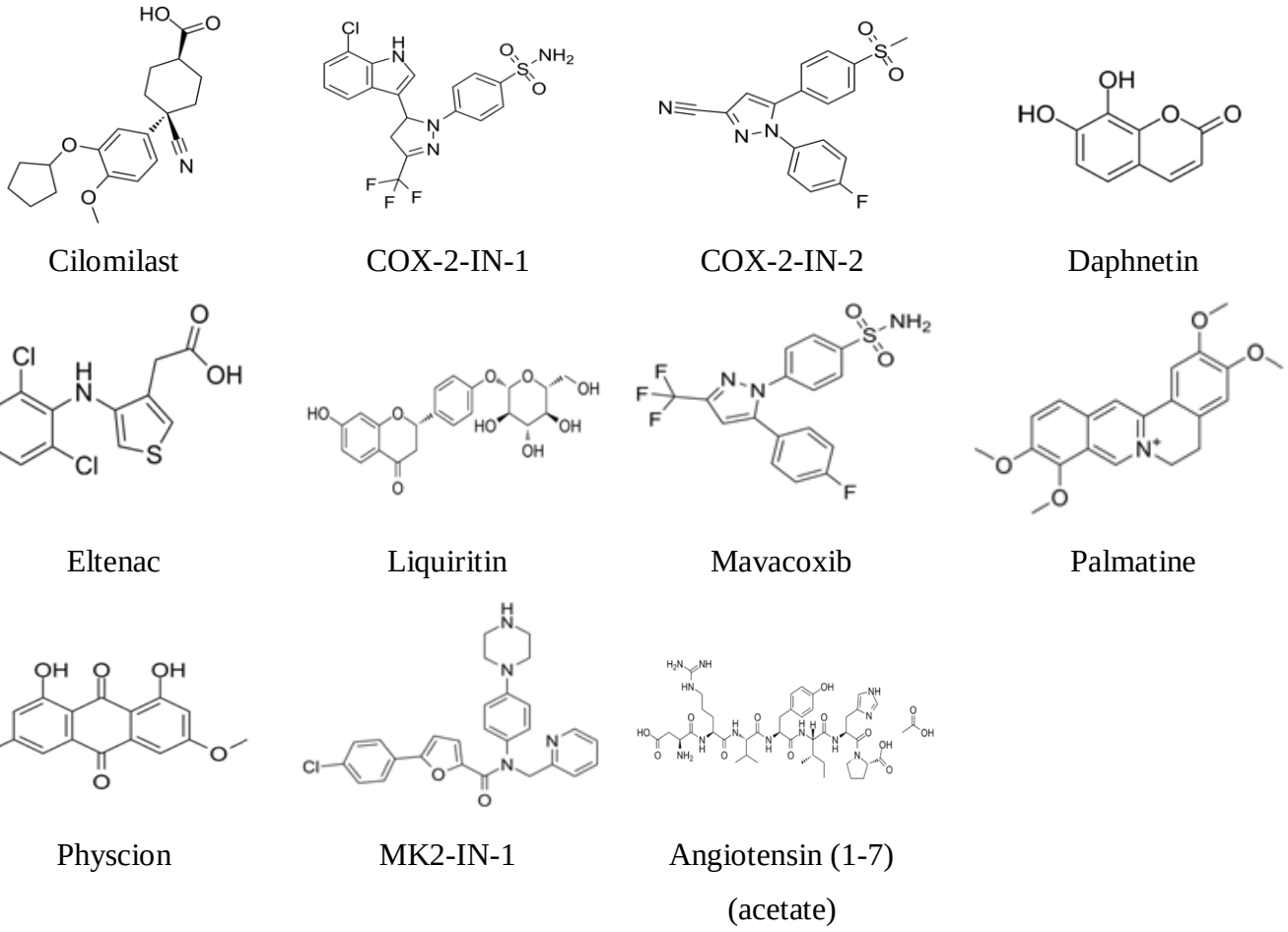


Figure.24. Structure de molécules de la base de donnée **(annexe.1.)**

V.4. Détermination des descripteurs

Pour l'ensemble des 177 molécules nous avons utilisé le programme **e-dragon** dont la fonction est de déterminer les déférents descripteurs pour chaque molécule étudiée, 1538 est le nombre de descripteurs déterminés avec leurs valeurs numériques testées et étudiées, mais il y en a certains qui sont identiques à 70 % de similarité sur l'ensemble des descripteurs ou égaux à zéro, et qui ne présentent aucune influence dans la relation structure-activité des molécules étudiées. Après simplification nous avons obtenu une base de données formée de 800 descripteurs, Les résultats obtenus sont sauvegardés par la suite dans un fichier Excel.

V.5. Sélection des descripteurs pertinents

Ce sont les descripteurs le plus influençant sur l'activité anti-inflammatoire des molécules cycliques. L'algorithme génétique est une méthode de recherche couramment utilisée en intelligence artificielle et en informatique, il aide à trouver les meilleurs descripteurs pour l'ensemble des données de la base précédente. Cet algorithme permet également de mettre en

place une relation mathématique reliant de manière quantitative les propriétés moléculaires dans une équation qui regroupe les valeurs optimales des descripteurs les plus pertinents.

V.6. Elaboration d'un modèle RNA

Les réseaux de neurones artificiels (RNA) sont des modèles empiriques non-linéaires. En général, ils sont composés de plusieurs unités (neurones) fonctionnant en parallèle. Le fonctionnement de ce réseau est en grande partie déterminé par les connexions entre ces éléments. L'objectif de cette étape et de trouvé l'architecture maximale de réseau de neurones artificiel (RNA) des meilleurs descripteurs obtenu précédemment.

Nous avons utilisé le logiciel statistica.10 pour élaboration de modèles RNA.

Ces neurones sont répartis sur trois couches : une couche d'entrée, une couche de sortie et une couche cachée. Le nombre de neurones de la couche d'entrée est lié au nombre de variables d'entrée et le nombre de neurones de la couche de sortie est identique au nombre de variables de sortie. Entre ces deux couches, il y a au moins une couche cachée dont le nombre de neurones dépend de l'application du réseau. La régression neuronale optimisée en passant par l'architecture réseau, qui concerne la répartition de la base de données en trois ensembles: (apprentissage et Test) les fonctions de transfert, le nombre de neurones dans la couche cachée et l'algorithme d'apprentissage.

La performance du modèle a été évaluée avec le coefficient de détermination R^2 entre les valeurs prédites et expérimentales et par la racine carrée de l'erreur quadratique moyenne RMSE calculé par les équations suivantes:

$$R^2 = \frac{\sum_{t=1}^{T}(\hat{Y}_t - \bar{Y})^2}{\sum_{t=1}^{T}(Y_t - \bar{Y})^2} \quad \text{…….. (1)}$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n}(Y_i^{\exp} - Y_{i=1}^{pred})^2}{n}} \quad \text{…….. (2)}$$

Résultat et discussion

VI.1. Développement d'un modèle GA:

Au total, 1538 descripteurs ont été générés avec le logiciel e-DRAGON, associés avec leurs valeurs numériques testées et étudiées, caractérisant les propriétés physiques et chimiques de chaque molécule cyclique. Les descripteurs avec des valeurs constantes et les descripteurs avec au moins une valeur manquante ont été exclus, Ils n'ont pas nécessairement une influence sur l'activité Anti-inflammatoire. Suite à une recherche globale effectuée par l'Algorithme Génétique (GA), nous avons obtenu une sélection de 15 descripteurs optimaux à partir de 800 descripteurs initiaux.

La corrélation entre l'activité Anti-inflammatoire (IC_{50}) et le meilleur modèle QSAR avec Quinze descripteurs, est exprimée par la relation suivante:

IC50 = -173,864(+/-186,394) -23,236(+/-21,6976) **MATS5c** -3,5035(+/-12,4267) **MATS8c** +93,6774(+/-90,4362) **WTPT**-2 +19,5135(+/-23,3419) **GATS3m** +3,5924(+/-12,8723) **GATS6c** +0,0385(+/-0,307) **AATS2m** -0,2767(+/-0,5031) **naAromAtom** -0,0017(+/-0,4248) **SssO** -154,8042(+/-1011,0553) **AATSC1c** +0,0992(+/-1,542) **SsssCH** -6,1337(+/-8,385) **GATS5s** -21,8897(+/-14,7806) **SpMin5_**Bhv -0,0525(+/-0,1675) **ATSC8i** +16,0793(+/-15,815) **GATS3s** -26,2829(+/-140,3112) **AATSC0p…….(3)**

L'équation **(3)** indique que le meilleur modèle QSAR basé sur l'algorithme génétique (GA) se compose des 15 descripteurs moléculaires suivants : **MATS5c, MATS8c, WTPT, GATS3m, GATS6c, AATS2m, naAromAtom, SssO**, **AATSC1c, SsssCH** -6, **GATS5s, SpMin5_Bhv, ATSC8i**, **GATS3s** et **AATSC0p**

Les significations chimiques des meilleurs descripteurs moléculaires obtenus en algorithme génétique, sont répertoriées dans le **tableau.8.**

Tableau.8. Signification des descripteurs moléculaires dans le modèle QSAR obtenu.

Descripteurs	Signification
MATS5c	Autocorrélation de Moran - décalage 5 / pondéré par les charges
MATS8c	Autocorrélation de Moran - décalage 8 / pondéré par les charges
WTPT-2	ID moléculaire / nombre d'atomes
GATS3m	Autocorrélation Geary - décalage 3 / pondéré par la masse
GATS6c	Autocorrélation Geary - décalage 6 / pondéré par les charges
AATS2m	Autocorrélation Broto-Moreau moyenne - décalage 2 / pondérée par la masse
naAromAtom	Nombre d'atomes aromatiques
SssO	indice d'état E de type atome pour les groupes -o-
AATSC1c	Autocorrélation Broto-Moreau moyenne centrée - décalage 1 / pondérée par les charges
SsssCH	indice d'état E de type atome pour les groupes> CH-
GATS5s	Autocorrélation Geary - décalage 5 / pondéré par l'état a
SpMin5_Bhv	Plus petite valeur proper absolue de la matrice modifiée de Burden - n 5 / pondérée par les volumes relatifs de van der Waals
ATSC8i	Autocorrélation Broto-Moreau centrée- décalage 8 / pondérée par la premier potential d'ionisation
GATS3s	Autocorrélation Geary - décalage 3 / pondéré par l'état a
AATSC0p	Autocorrélation de Broto-Moreau moyenne centrée - décalage 0 / pondéré par les polarisabilités

La valeur de coefficient de corrélation R est utilisée comme critère pour le modèle QSAR obtenu, nous pouvons sélectionner le meilleur résultat GA par utilisation des paramètres de validation. les meilleurs descripteurs les plus pertinents sont obtenus avec un coefficient de corrélation R=0.44

Les résultats obtenus montrent une relation entre la structure moléculaire, les propriétés physio- chimiques et l'activité anti-inflammatoire des 177 molécules cyclique.

Compte tenu de tous les descripteurs moléculaires, l'activité anti-inflammatoire est principalement associée à cinq propriétés : la polarisabilité (AATSC0p), l'ionisation(ATSC8i),

liaison de van der Waals, le nombre d'atome (WTPT-2), la présence/absence de la fréquence des liaisons C–O et –O- (SssO) et De plus, les types de fragments structuraux (GATS3m, AATS2m) et le transfert de charge/d'électrons dans les molécules influent également sur l'activité moléculaire (MATS5c, MATS8c et GATS6c).

VI.2. Évaluation d'un modèle RNA

L'objectif de cette phase était de trouver l'architecture optimale du réseau de neurones pour prédire l'influence des descripteurs sur l'activité anti-inflammatoire (IC_{50}) exprimée en μM.
Une perception multicouche (MLP) d'un réseau à trois couches, une couche d'entrée, une couche cachée et une couche de sortie est adoptée dans ce travail. Le nombre de neurones dans la couche cachée, les algorithmes d'apprentissage et les fonctions sont optimisés après de nombreux tests.
Le réseau optimal a été choisi en fonction des valeurs de l'erreur quadratique moyenne (RMSE=1.97) et le coefficient de détermination (R^2=0,84).

Après plusieurs essaie nous avons obtenu Neuf neurones dans la couche cache pour Quinze neurones dans la couche d'entrée et un neurone en couche de sortie. Nous avons obtenu une architecture de forme {15-9-1} (**figure.25.**)

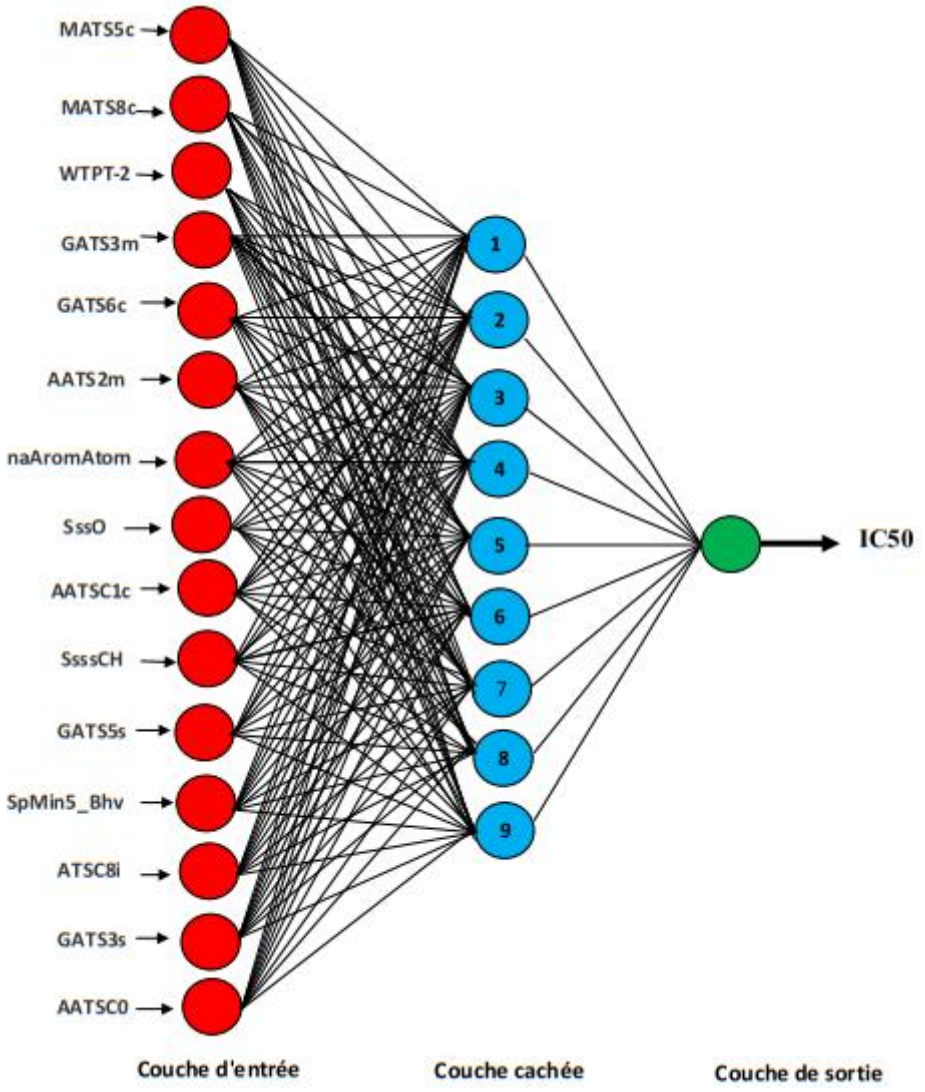


Figure.25. Architecture de modèle RNA {15-9-1} utilisée pour la prédiction de l'activité anti-inflammatoire

Nous avons obtenus une bonne corrélation entre les valeurs exprimentales et les valeurs prédites par le modèle RNA. **(figure.26.).**

Les résultats obtenus dans cette optimisation montrent que BFGS (Quasi-Newton) est l'algorithme d'apprentissage le plus acceptable, la base de donné est subdiviser comme suit: 80 % d'entraînement et 20 % pour le test. De plus, les fonctions de transfert résultantes, sont la fonction tangente hyperbolique pour l'ensemble "couche d'entrée - couche cachée" et la fonction sigmoïde-logistique pour l'ensemble "couche cachée - couche de sortie". Le coefficient de détermination R^2 atteint 0, 84 et l'erreur quadratique moyenne (RMSE) est inférieure à 2sur l'ensemble des Quinze descripteurs (MATS5c, MATS8c, WTPT, GATS3m, GATS6c, AATS2m, naAromAtom, SssO, AATSC1c, SsssCH, GATS5s, SpMin5, ATSC8i, GATS3s, AATSC0p).

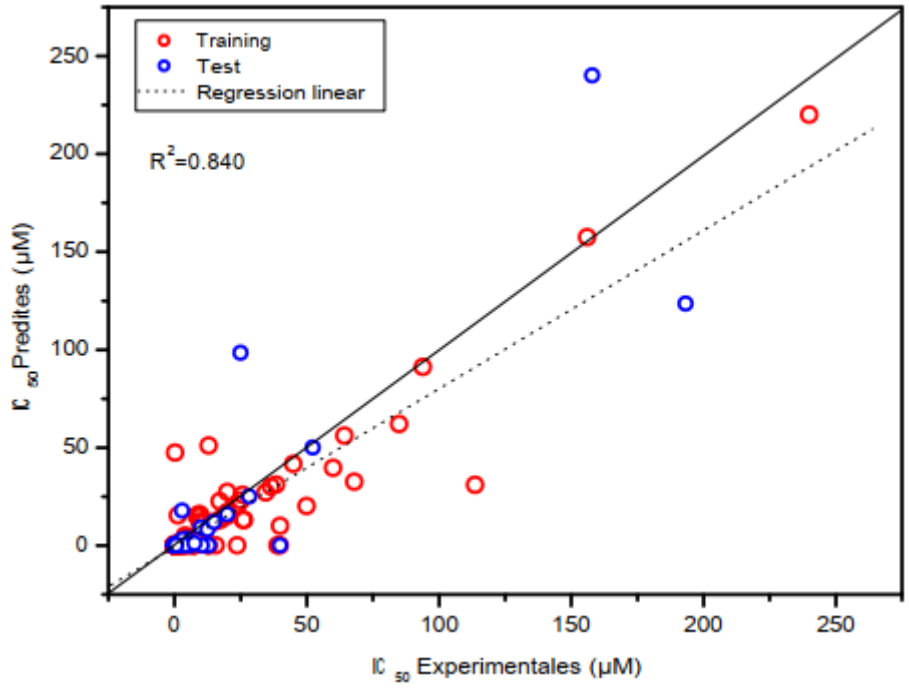


Figure.26. Comparaison entre les valeurs prédites par le modèle RNA et les valeurs obtenues expérimentalement

Sur la base de ces résultats, nous pouvons dire que nous avons établi un modèle neuronal à une seule sorties qui prédit l'activité anti-inflammatoire vis-à-vis les quinze descripteurs (MATS5c, MATS8c, WTPT, GATS3m, GATS6c, AATS2m, naAromAtom, SssO, AATSC1c, SsssCH, GATS5s, SpMin5, ATSC8i, GATS3s, AATSC0p). Les résultats des paramètres optimaux sélectionnés ont été utilisés pour développer un modèle non linéaire des réseaux RNA.

VI.3. Application de l'équation du modèle mathématique

L'architecture du réseau développé dans cette étude est une perception multicouche {15-9-1}. Le réseau est composé de 15 entrées (Ei, i = 1 à 15), d'une sortie (IC_{50}) pour chaque descripteur et de neuf neurones dans la couche cachée. Les deux fonctions de transfert utilisées dans cette étude La tangente hyperbolique et la fonction sigmoïde logistique sont données par les équations mathématiques **(4 et 5)** suivantes:

* Tangente hyperbolique: $f(x) = \frac{e^{x}-e^{-x}}{e^{x}+e^{-x}}$ .....**(4)**

* Sigmoïde logistique: $f(x) = \left(\frac{1}{1+e^{-x}}\right)$ .....**(5)**

Le modèle non linéaire MLP-RNA donne de bons résultats pour ce type de prédiction avec un coefficient de détermination optimal R^2 (R^2 > 0, 84), et une erreur quadratique moyenne RMSE inferieur à 2. Ces valeurs indiquent que le modèle MLP-RNA est fiable non seulement parce que nous avons obtenu de bons résultats dans le développement du modèle, mais aussi une bonne capacité d'interpolation **(figure.26.)**

L'équation correspondante pour la sortie du modèle est représentée par l**'équation. 6:**

$$y = f_{\text{sortie}}\left(\sum_{j=0}^{n_{\text{cachée}}} w_j \, f_{\text{cachée}}\left(\sum_{i=0}^{10} w_{ij} \, x_i\right)\right) \qquad \text{.....(6)}$$

Avec:

xi: symbolisent les entrées (Descripteurs).

y: désigne la sortie (IC_{50}).

f_{sortie}**:** Fonctions d'activation pour la couche de sortie.

$f_{\text{cachée}}$**:** Fonctions d'activation pour la couche de sortie.

wj: Les poids des connexions entre les neurones de la couche cache et la sortie.

wij: Les poids des connexions entre les neurones de la couche et ceux de la couche cachée.

VI.4. Contribution des descripteurs dans la relation structure activité

Pour faire ressortir la contribution individuelle de chacun des descripteurs sur l'activité anti-inflammatoire, l'analyse de sensibilité a été réalisée directement par le modèle RNA. La **figure 27** montre les résultats de l'analyse de sensibilité ou le pourcentage de contribution de chacun des quinze descripteurs.

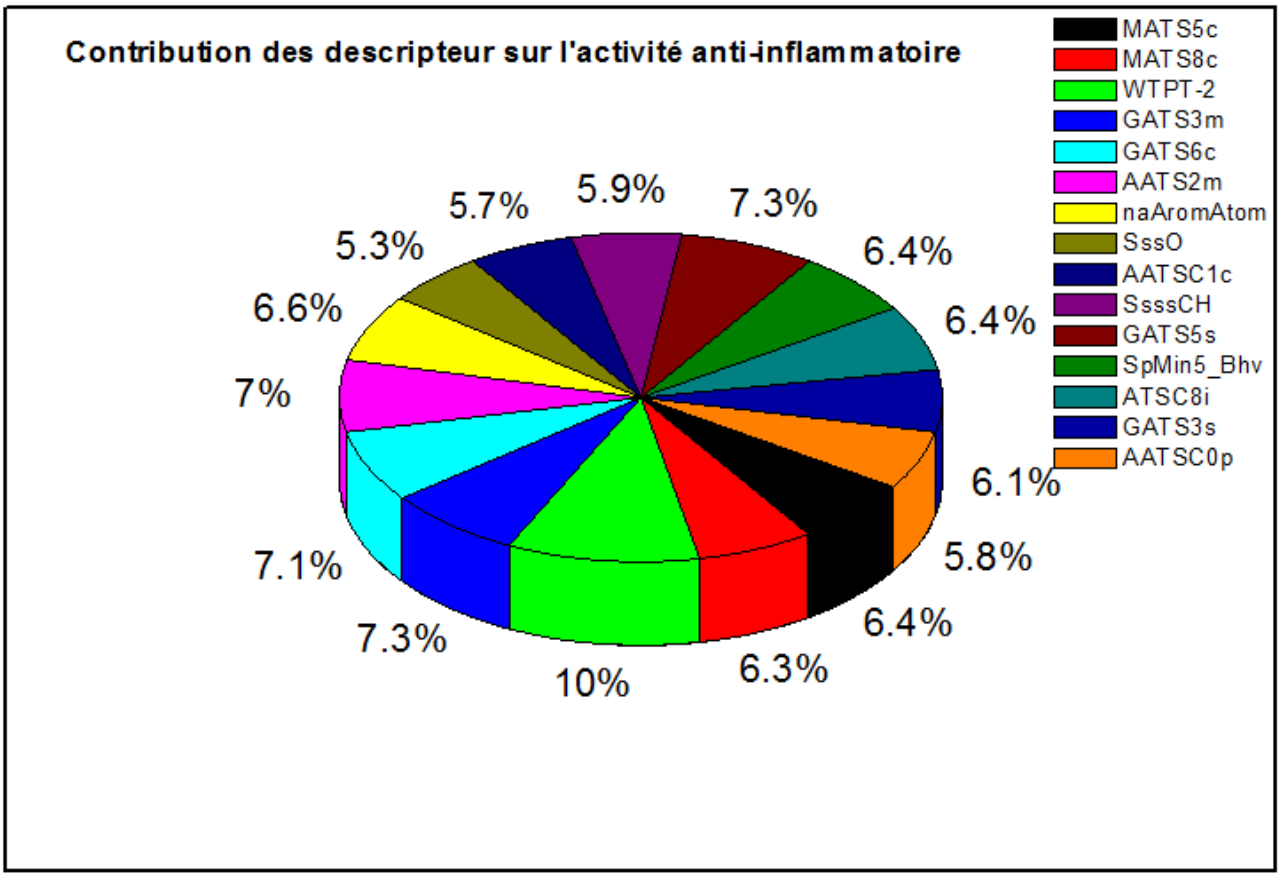


Figure.27. Contribution des descripteurs sur l'activité anti-inflammatoire

L'importance relative des variables (déterminée à partir des coefficients standardisés dans l'équation MLR) diminue selon la séquence suivante:

WTPT-2 > GATS3m et GATS5s > GATS6c > AATS2m > naAromAtom > SpMin5_Bhv, ATSC8i et MATS5c > MATS8c > GATS3s > SsssCH > AATSC0p > SsssCH-6 > SssO.

Conclusion

L'objectif est de développer des modèles QSAR fiables et clairs pour la prédiction de l'activité anti-inflammatoire de 177 molécules médicamenteuses de structures cycliques, en utilisant l'approche QSAR avec l'algorithme génétique (GA), les meilleurs modèles sélectionnés et étudiés dans cet étude sont ceux contenant des descripteurs physico-chimiques (MATS5c, GATS3m, GATS6c, SpMin5_Bhv, SssO).

La deuxième approche utilisée est la méthode neuronale RNA-MLP, pour cela, on a effectué une validation d'une série d'apprentissage décomposée de la sélection des descripteurs les plus pertinents. La principale différence entre les deux types de modèles est le meilleur ajustement statistique.

D'après les modèles QSAR élaborés, les principaux paramètres qui peuvent expliquer l'activité thérapeutique de cette série des médicaments anti-inflammatoires, sont la polarisabilité l'ionisation, les types de liaisons, le nombre d'atomes et le type de transfert de masse et de charge, ces deux derniers ont de fortes contributions positifs ce qu'indique qu'il y a une relation positive entre l'activité anti-inflammatoire et ce type de descripteurs. Ainsi, une corrélation observée entre les liaisons de Van der Waals des atomes donneurs et accepteurs d'électrons et l'activité anti-inflammatoire, démontre l'importance de la capacité de liaison H de chaque composé cyclique pour se lier au barorécepteur. Une autre corrélation est lié à l'activité étudie est le nombre de fragments C-O et -O- dans chaque molécule, qui décrit également la capacité de formation de liaisons H de la molécule.

Le modèle neuronal construit pour ce type de molécule peut être utilisés pour la prédiction de nouvelles bases de données dont l'activité anti-inflammatoire est indéterminée.

Le meilleur modèle QSAR obtenus a été sélectionnés avec un coefficient de détermination R^2 et RMSE statistiquement significatif pour le modèle MLR utilisé.

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

*** Abbal M, Alric L, Cantagrel A, Delisle B. (2009)**. Réaction inflammatoire : Aspects Biologique et clinique. Conduite à tenir. Module 8 – Item 112:1-25.

*** Afsar, A. (2011).** An overview of inflammation: mechanism and consequences. Frontiers in Biology, 6:4, 274-281

*** Alangari, A. (2010)**. Genomic and non-genomic actions of glucocorticoids in asthma. Annals of Thoracic Medicine, **5** (3), 134-135.

*** B. K. ERRAHOUI** , Etude des relations quantitatives structure–toxicité des composés chimiques « Modélisation QSAR », UNIVERSITE ABOUBEKR BELKAÏD DE TLEMCEN, 2015.

*** Bannwarth B.** Place des AINS classiques et des coxibs. Traitements anti inflammatoires. EMC- Médecine. Oct2005; 2(5):524–531.

*** Barthman, B. (2017)** Glucocorticoid use in Sports and Exercise Creative Components. 135 pages.

*** Bastian ; M. L (2015).** étude sur la qualité de vie de patients sous corticothérapie prolongée. thèse dedoctorat : pharmacie, université de lorraine. 144 pages

*** Bayot, D., & Faron, G. (2014)**. Pharmacologie pour les sages-femmes. Berchem, Belgique : De Boeck.

*** Becker, D. E. (2013)**. Basic and Clinical Pharmacology of Glucocorticosteroids.

*** Belmin, J., Chassagne, P., Friocourt, P., Gonthier, R., Jeandel, C., Nourhashemi, F., & Pfitzenmeyer, P. (2016).** Gériatrie. Maarssen, PaysBas : Elsevier Gezondheidszorg.

*** Firestein, G. S., Budd, R. C., Gabriel, S. E., McInnes, I. B., O'Dell, J. R., & Koretzky, G. (2020).**Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology - EBook. Maarssen,

*** Benedek T. G. (2011).** History of the development of corticosteroid therapy.

*** Boeynaems, X. B. J. M. (2001).** Repres en diagnostic de laboratoire. Anvers, Belgique : Garant.

*** BUSSE R. and FLEMING I. (2006).** Vascular endothelium and blood flow. Handbook of

*** Chris Woodfordx**. All rights reserved, EXPLAIN THATSTUFF !,2011, 2020,

*** Claude Touzet**. Les réseaux de neurones artificiels, introduction au connexionnisme : cours, exercices et travaux pratiques. ec2, 1992, collection de l'Eerie, N. Giambias. Rumelhart, Hinton et Williams,. Learning representations by back-propagating errors. USA. 1986

*** Cruz-Topete, D., & Cidlowski, J. A. (2015)**. One Hormone, Two Actions: Anti- and ProInflammatory Effects of Glucocorticoids. Neuroimmunomodulation, 22 (1-2), 25-26.

*** Dangoumau J, Moore N, Molimard M, Latry K, Haramburu F, TitierK, et al.**

*** Dave Anderson and George McNeill**. Artificial neural networks technology .Kaman Sciences Corporation, 258(6) :1-83, 1992.

*** Delfortrie, S (2012).** Role de VE-statine (EGFL7) dans la tumorigenèse : répression de l'action des cellules endothéliales et contribution à l'échappement à l'immunité antitumorale. 173 pages. thèse de doctorat, science de vie et de santé.

*** Desposito, D. (2015).** Rôle du système kallicréine-kinine(s) dans les complications du diabète. Thèse de doctorat, Physiopathologie, Université Pierre et Marie Curie, Paris, Français, p195.

*** Duyckaerts, C., Fouret, P., et Jacques-Hauw, J. (2002).** Chapitre 13 : l'inflammation. Cours Anatomie Pathologique PCEM2, Université Paris VI, faculté de medicine Pierre et Marie Curie, 2003, 60-98.

*** Espinosa E, Chillet P. (2010)**. Immunologie. Ellipses édition marketing : 25- 37.

*** Ferhat, I., Mehyach, R. (2017).** Etude de l'activité anti-inflammatoire et antioxydant d'Artemisia campestris L et Spitzelia coronopifolia Désf dans la région d'El-oued. Mémoire de Master en Biologie cellulaire et moléculaire Spécialité : Biochimie Appliquée. Université d'El Oued. 4-7.

*** Ferhat, O., Omari, M (2018).** Apport du Dosage de la Procalcitonine au Diagnostic Rapide dans un Service d'Urgences. 70 pages. Mémoire de master, Biochimie, Faculté des Sciences de la Nature, Université Saad Dahleb, Blida, Algérie.

*** Ferradji, A. (2011).** Activités antioxydante et anti-inflammatoire des extraits alcooliques et aqueux des feuilles et des baies Pistacia. Mémoire de Magister en biochimie Spécialité : Biochimie appliquée. Université Ferhat Abbas. Setif. 7.

*** Fourrier C. 2016.** Bases neurobiologiques des troubles de l'humeur et de la cognition associés à l'obésité: rôle de l'inflammation .Médcine Humaine et Pathologie. Thése de Doctorat, Université de Bordeaux, Français, 289p.

*** Frangogiannis, N. G. (2017).** The Inflammatory Response in Tissue Repair. Inflammation – From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic, 1517-1538.

*** Heymonet, C. (2013).** Les plantes à visée anti-inflammatoire utilisées en phytothérapie. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Lorraine. France. 36-37.

*** Fruchart, J.-C., Santos, R. D., Aguilar-Salinas, C., Aikawa, M., Al Rasadi, K., Amarenco, P.,… Libby, P. (2019).** The selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator

(SPPARMα) paradigm : conceptual framework and therapeutic potential. Cardiovascular Diabetology, **18** (1), 7.

*** Fukushima,** eocognitron: A hierarchical neural network capable of Visual pattern recognition .USA.1988

*** G. Fayet ,** Développement de modèles QSAR pour la prédiction des proprieties d'explosibilité des composés nitroaromatiques , Thèse de doctorat de l'université pierre et marie curie , Paris VI , 2010.

*** Girgis H K**. Anti-inflammatoires non stéroïdiens : une vieille classe innovante pour le traitement du traumatisme crânien [Thèse]. Paris : Université Paris Descartes; 2012.

*** Faure S**. Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Actualités Pharmaceutiques; Oct2009.48(489) : 53–58.

*** Grandin M.** Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisation et conseils dans la pratique officinale quotidienne [Thèse]. Angers: Université Angers; 2013.

*** Gupta, A., & Singh-Radcliff, N. (2013).** Pharmacology in Anesthesia Practice (1re éd.). New york, Usa : Oxford University Press.

*** Hanna, V. S., & Hafez, E. A. A. (2018).** Synopsis of arachidonic acid metabolism : A

*** Hellal M. (2007).** Phtalazinones et 2,3-benzodiazépinones dérivées de l'azélastine : Synthèses et activités anti-cytokine. Thèse de doctorat : Pharmaco chimie. Strasbourg : Université Louis Pasteur (Strasbourg I). In :Taïba I, Boumahrat M,Boulifa A. (2017).

*** Hindmarsh, P. C., & Geertsma, K. (2017).** Other Treatments for Congenital Adrenal Hyperplasia-Prednisolone, Dexamethasone and Adrenalectomy. Congenital Adrenal Hyperplasia, 417-418.

*** Jacobs, J. W. G., & Bijlsma, J. W. J. (2017).** Glucocorticoid Therapy. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology, 940.

*** Joffre C., Dinel A. L., Layé S. 2018.** Neuro-inflammation dans les maladies neurologiques. Rôle des probiotiques. Phytothérapie 16(6): 326-355.

*** Joshi, Y. B., & Pratico, D. (2015).** The 5-lipoxygenase pathway : oxidative and inflammatory contributions to the Alzheimer â€TMs disease phenotype. Frontiers in Cellular Neuroscience, **8**, 2-3

*** Kada, S. (2018).** Recherche d'extraits de plantes médicinales doués d'activités biologiques. Thèse de doctorat en Sciences Spécialité : Biochimie. Université Ferhat Abbas Setif 1. 6-11.

*** Kino, T. (2017).** Glucocorticoid Receptor. In K. R. Feingold (Eds.). Endotext. MDText.com, Inc.

*** Kumar, D., Singh, H., & Shrivastav, T. G. (2017).** Homologous ELISA for detection of prednisolone in human serum. Food and Agricultural Immunology, **29** (1), 370-372.

*** Lechat P.** Pharmacologie niveau DCEM. Paris: Université pierre et marie curie; 2006.

*** Libby, P. (2007).** Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. Nutrition reviews, 65:3,140-146.

*** Mabrouk Hamadache,** « A Quantitative Structure Activity Relationship for acute oral toxicity of pesticides on rats: Validation, Domain of Application and Pre-diction,» Journal of Hazardous Materials, Elsevier, pp. 28-40, 2016.

*** Mohamed Yassin AMMAR** Mise en œuvre de réseaux de neurones pour la modélisation de cinétiques réactionnelles en vue de la transposition Batch/Continu. Thèse de Doctorat de l'institut national polytechnique de – Toulouse – 17 juillet 2007 Centre universitaire Belhadj Bouchaib Ain Temouchent Institut des sciences et de la technologie département génie ´électrique POLYCOPIE DE COURS COMMANDE AVANCEE " Logique floue et réseaux de Neurone 'application `a l''electrotechnique'" Parcours : commande système ´électrique M1 Année Universitaire : 2016-2017 Préparé et enseigné par : **Dr : Mendaz Keira**. Consulté : 20 mars 2020.

*** Monassier L**. LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON-STEROIDIENS. Module de Pharmacologie Clinique DCEM3. Faculté de Médecine de Strasbourg; 2013.

*** Moussaoui A, Dahman M.** Contrôle physico-chilique, microbiologique etpharmaco-toxicologique d'un anti-inflammatoire Kétoprofène [Mémoire]. Blida : Université Saad Dahlab ; 2012.

*** Nicolaides, N. C., Pavlaki, A. N., Maria Alexandra, M. A., & Chrousos, G. P. (2018).** Glucocorticoid Therapy and Adrenal Suppression. Endotext. MDText.com, Inc.

*** Schijvens, A. M., ter Heine, R., de Wildt, S. N., & Schreuder, M. F. (2018).** Pharmacology and pharmacogenetics of prednisone and prednisolone in patients with nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology, **34** (3), 392-393.

*** Noack, M. et Kolopp-Sarda, M. N. (2018).** Cytokines et inflammation: physiologie, physiopathologie et utilization thérapeutique. Revue Francophone des Laboratoires, 2018: 499, 28-37

*** Nørregaard, R., Kwon, T.-H., & Frøkiær, J. (2015).** Physiology and pathophysiology of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in the kidney. Kidney Research and Clinical Practice, **34** (4), 194-200.

*** O.Afoufou** , Etude quantitative des relations Structure-activité dans les 4- aniloquinozalines , agents anticancéreux , mémoire de master université Biskra, 2013.

*** M.Lacroix** , "optimisation d'une méthode de dosage de neurotransmetteurs par le couplage LC/FLUO/MS , études théorique par spectrométrie de masse haute résolution, modélisation moléculaire et étude quantitative de relation structure-temps de retention (3D-QSAR)B , "thèse de doctorant , 2007.

*** Ortsater, H., Sjoholm, A., & Rafacho, A. (2012).** Regulation of Glucocorticoid Receptor Signaling and the Diabetogenic Effects of Glucocorticoid Excess. State of the Art of Therapeutic Endocrinology, 4-6.

*** Pahwa, R., Goyal, A., Bansal, P., & Jialal, I. (2020).** Chronic inflammation. StatPearls. [Internet].

*** Raghavendra, G. M., Varaprasad, K., et Jayaramudu, T. (2015)**. Biomaterials: design, development and biomedical applications. In Nanotechnology applications for tissue engineering

*** Rhaleb, N.-E., Yang, X.-P., & Carretero, O. A. (2011).** The KallikreinKinin System

*** Riccardi, C., Levi-Schaffer, F., & Tiligada, E. (2018).** Immunopharmacology and Inflammation. New York, États-Unis : Springer Publishing.p330

*** Rosen, F. S., Geha, R. S., & Masson, P. L. (2010).** Cas cliniques en immunologie. Berchem, Belgique: De Boeck

*** Rumelhart Hinton,** How neural networks learn from experience .SCIENTIFIC MERICAN. Septembre 1992.

*** Sallal, A. K. J., et Alkofahi, A. (1996).** Inhibition of the hemolytic activities of snake and scorpion venoms in vitro with plant extracts. Biomedical Letters (United Kingdom). 53:212, 211-215.

*** Sharma A K, Shaik A, Babu G C, Afroze M K H, Agarwal P. (2016).** To study of anti-inflammatory effect of calcium channel blockers in rat paw edema model. Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare.3 (14): 493-500.

*** Souaga K, Adou A, Amantchi D, Angoh Y**. Plaidoyer pour une utilization raisonnée des anti-inflammatoires en odontostomatologie. Service de Pathologie et Chirurgie odontostomatologique et Maxillo-faciales. C.H.U Cocody – Abidjan.

*** Strehl, C., Ehlers, L., Gaber, T., & Buttgereit, F. (2019).** Glucocorticoids All-Rounders Tackling the Versatile Players of the Immune System. Frontiers in Immunology, 10, 2-3.

*** Sulaiman, R. S., Kadmiel, M., & Cidlowski, J. A. (2018).** Glucocorticoid receptor signaling in the eye. Steroids, 133, 60-66.

*** Sun, Q.-Y., Zhou, H.-H., & Mao, X.-Y. (2019).** Emerging Roles of 5- Lipoxygenase Phosphorylation in Inflammation and Cell Death. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019, 1-9.

*** T. Salah** , développement des modèles QSAR pour la prédiction des activités

*** Taga, I., Lan, C. Q., & Altosaar, I. (2012).** Plant Essential Oils and Mastitis Disease : Their Potential Inhibitory Effects on Pro-inflammatory Cytokine Production in Response to Bacteria Related Inflammation. Natural Product Communications, **7** (5), 676.

*** Tech Target, LE MAGIT**, 2018 - 2020, disponible `a l'adresse :https://whatis.techtarget.com/fr/definition/reseau-de-neurones. Consulté : 20 mars 2020.

*** Thangam, E. B., Jemima, E. A., Singh, H., Baig, M. S., Khan, M., Mathias, C. B., … Saluja, R. (2018).** The Role of Histamine and Histamine Receptors in Mast Cell-Mediated Allergy and Inflammation: The Hunt for New Therapeutic Targets. Frontiers in Immunology, 9, 2-3.

*** Thompson-Souza, G. A., Gropillo, I., & Neves, J. S. (2017).** Cysteinyl Leukotrienes in Eosinophil Biology : Functional Roles and Therapeutic Perspectives in Eosinophilic Disorders. Frontiers in Medicine, 4, 1-4.

*** Tréchot P, Jouzeau J Y**. Bases chimiques et pharmacologiques des AINS. Revue française d'allergologie. 2014; 54(3) : 212–217. Collège Français des Enseignants de Rhumatologie. Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens ;2011.

*** Y. Saihi** , Etude de la relation quantitative structure-activité inhibitrice des enzymes hydrolytiques : cas des alpha-glucosidases, thèse doctorant, université badji mokhtar – Annaba , 2015.

*** Yasir, M., Goyal, A., Bansal, P., & Sonthalia, S. (2020).** Corticosteroid Adverse Effects. In StatPearls. StatPearls Publishing.

*** Yasir, M., Goyal, A., Bansal, P., & Sonthalia, S. (2020).** Corticosteroid Adverse Effects. In StatPearls. StatPearls Publishing.

*** Youcef Djeriri**. Les Réseaux de Neurones Artificiels, 20 Septembre 2017

*** Yougbaré-Ziébrou, M. N., Ouédraogo, N., Lompo, M., Bationo, H., Yaro, B., Gnoula, C.,et Guissou, I. P. (2016)**. Activités anti-inflammatoire, analgésique et antioxydante de l'extrait aqueux des tigesfeuillées de Saba senegalensisPichon (Apocynaceae). Phytothérapie, 1 :4,213 219.

***Maison P**.PHARMACOLOGIE Prescription et surveillance des anti-inflammatoires Anesthesia Progress, **60 (**1), 28-29.

as a Regulator of Cardiovascular and Renal Function. Comprehensive Physiology, 971-993.

*** CAEN, J., & WU, Q. (2010).** Hageman factor, platelets and polyphosphates: early history and recent connection. Journal of Thrombosis and Haemostasis, **8** (8), 1670-1674.

*** Margetic S. (2012)**. Inflammation and haemostasis. Biochemia medica, **22** (1), 49–62.

*** Jennewein, C., Tran, N., Paulus, P., Ellinghaus, P., Eble, J. A., & Zacharowski, K. (2011).** Novel Aspects of Fibrin(ogen) Fragments during Inflammation. Molecular Medicine, **17** (5-6), 568-573.

Clinical and experimental rheumatology, **29** (5 Suppl 68)

disponible `a l'adresse https://www.explainthatstuff.com/introduction-toneural-networks.html Consulté : 03/11/2020.

Experimental Pharmacology. No 176. pp 43–78.

ing/qu' un-réseau-neurone-artificiel/. Consulté : 20 mars 2020.

inhibitrices Antitrypanosomiennes des dérives de cryptolepine , mémoire de master ,université Biskra , 2013.

Pays-Bas : Elsevier Gezondheidszorg.

Pharmacologie générale. Bordeau: Université Victor Segalen ; 2006.

review. Journal of Advanced Research, 11, 23-32.

Stéroïdiens et non stéroïdiens. Paris : La collection hippocrate ; 2005.

William Andrew Publishing. 21- 44.

Annexe .1. Les références des quelques molécules anti inflammatoires cycliques contient dans notre étude.

Molécules	Références
Acetaminophen. naproxen	***Helga Radner , Sofia Ramiro, RachelleBuchbinder, Robert B M Landewé, Désirée van der Heijde, Daniel Aletaha.(2012).** Pain management for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and other spondylarthritis) and gastrointestinal or liver comorbidity.
Rofecoxib	**A J Matheson , D P Figgitt . (2001).**Rofecoxib: a review of its use in the management of osteoarthritis, acute pain and rheumatoid arthritis.
Valdecoxib	***Caroline Fenton, Gillian M Keating, Antona J Wagstaff. (2004).**Valdecoxib: a review of its use in the management of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, dysmenorrhoea and acute pain.
Celecoxib	***Paul L McCormack .(2011).**Celecoxib: a review of its use for symptomatic relief in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis .
Etoricoxib	***Katherine F Croom , M Asif A Siddiqui .(2009).**Etoricoxib: a review of its use in the symptomatic treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and acute gouty arthritis .
Ibuprofen. Meloxicam. AminosalicylicAcid	***Christopher Eccleston , Tess E Cooper, Emma Fisher, Brian Anderson, Nick Mr Wilkinson.(2017).** Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for chronic non-cancer pain in children and adolescents.
Meloxicam	***Roy Fleischmann, Imran Iqbal, GlebSlobodin.(2002).**Meloxicam .
tenoxicam	***Caroline M P G van Durme , Mihir D Wechalekar, RachelleBuchbinder, Naomi Schlesinger, Désirée van der Heijde, Robert B M Landewé.(2014).** Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout .
Diclofenac. Indomethacin	***R N Brogden, R C Heel, G E Pakes, T M Speight, G S Avery. (1980).**Diclofenac sodium: a review of its pharmacological properties and therapeutic usein rheumatic diseases and pain of varying origin.
Aceclofenac	***Erik Legrand .(2004).**Aceclofenac in the management of inflammatory pain.
Piroxicam. Etodolac	*** M Pena.(1990).**Etodolac: analgesic effects in musculoskeletal and postoperative pain .